

Николай Голобородько

Екатерина Дунаева

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ



Минск, БелМАПО

2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

Н.В. Голобородько, Е.И. Дунаева

**ВАКЦИНАЦИЯ
ОТ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО

2022

УДК 616.2-022:615.371(075.9)

ББК 53.53я73

Г61

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 29.12.2021 (протокол № 9)

Авторы:

Голобородько Н.В., доцент кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

Дунаева Е.И., преподаватель-стажер кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Рецензенты:

Федорова И.В., доцент кафедры эпидемиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

Кафедра детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Голобородько, Н.В.

Г61 Вакцинация от респираторных инфекций в вопросах и ответах : учеб.-метод. пособие / Н.В. Голобородько, Е.И. Дунаева. – Минск : БелМАПО, 2022. – 65 с.

ISBN 978-985-584-675-9

В учебно-методическом пособии изложены ответы на часто возникающие вопросы по вакцинации от отдельных респираторных инфекций, обуславливающих наиболее высокое бремя заболеваемости, госпитализаций и смертности в педиатрической практике: гриппа, COVID-19, коклюша, пневмококковой и менингококковой инфекций.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Педиатрия» (дисциплина «Иммунная система и реактивность детского организма») и «Общая врачебная практика» (дисциплина «Детские болезни»), повышения квалификации врачей-педиатров, врачей общей практики и преподавателей учреждений образования системы здравоохранения.

УДК 616.2-022:615.371(075.9)

ББК 53.53я73

ISBN 978-985-584-675-9

© Голобородько Н.В., Дунаева Е.И., 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Сокращения	5
Вакцинация от гриппа	7
Базовая информация	7
Вопросы и ответы	8
Вакцинация от COVID-19	18
Базовая информация	18
Вопросы и ответы	19
Вакцинация от коклюша	29
Базовая информация	29
Вопросы и ответы	30
Вакцинация от пневмококковой инфекции	40
Базовая информация	40
Вопросы и ответы	41
Вакцинация от менингококковой инфекции	49
Базовая информация	49
Вопросы и ответы	50
Список использованной литературы	58
Приложения	64
А. Национальный календарь профилактических прививок	64
В. Рекомендуемые источники информации о вакцинах	65

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинация является эффективным медицинским вмешательством, позволяющим создавать специфическую невосприимчивость ребенка к инфекциям, контролировать заболеваемость на популяционном уровне, снижать экономическое бремя инфекций.

Пособие посвящено вакцинации от пяти наиболее актуальных респираторных инфекций у детей: гриппа, COVID-19, коклюша, пневмококковой и менингококковой инфекций.

Обсуждены современные подходы к вакцинации: изложена базовая информация по вакцинопрофилактике отдельных респираторных инфекций, а также приведены ответы на часто задаваемые специалистами вопросы. Рассмотрены национальные нормативные документы по вакцинации [15, 16, 17] и международные рекомендации, в первую очередь руководства ВОЗ [102, 103], ACIP CDC [31, 85] и AAP [86].

Изложенная в пособии информация предназначена исключительно для образовательных целей и не может быть использована в качестве альтернативы инструкциям по применению препаратов, клиническим протоколам и действующим нормативно-правовым документам. Информация может подвергаться обновлениям. Авторы не несут ответственности за использование и трактовку изложенных в пособии данных третьими сторонами. Упоминание международных и торговых наименований препаратов приведено исключительно в образовательных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

Авторы выражают благодарность зав. отделом иммунопрофилактики РЦГЭиОЗ Высоцкой В.С., доц. Дрониной А.М., к.м.н. Глинской И.Н., проф. Матвееву В.А., команде преподавателей и выпускников программы ADVAC, а также рецензентам данного пособия. В ответах на вопросы по вакцинации от менингококковой инфекции использованы некоторые материалы и соображения, высказанные доц. Федоровой И.В.

Замечания просим отправлять на почту halabarodzka@gmail.com

СОКРАЩЕНИЯ

Аббревиатуры вакцин от отдельных инфекций

АКДС	DTwP	Дифтерия, столбняк, коклюш (цельноклеточный, whole cell)
АаКДС	DTaP	Дифтерия, столбняк, коклюш (бесклеточный, acellular)
АаКДС-М	Tdap	Дифтерия (уменьшенное содержание анатоксина), столбняк, коклюш (бесклеточный, acellular)
ГВ	-	Гепатит В
ИПВ	-	Полиомиелит
ХиБ	-	ХиБ инфекция (H.influenzae тип b)
ПКВ (10,13)	PCV (10,13)	Пневмококковая инфекция (конъюгированная вакцина, 10 или 13 серотипов)
ППСВ23	PPSV23	Пневмококковая инфекция (полисахаридная вакцина, 23 серотипа)
МенАСWУ или Мен4	MenACWY или MCV4	Менингококковая инфекция (конъюгированная вакцина, серогруппы ACWY)
МенА	MenA	Менингококковая инфекция (серогруппа А)
МенВ	MenB	Менингококковая инфекция (серогруппа В)
МенС	MenC	Менингококковая инфекция (серогруппа С)
-	IV	Грипп (инактивированная вакцина)
-	LAIV	Грипп (живая аттенуированная вакцина)
КПК	-	Корь, краснуха, паротитная инфекция
КПКВ	-	Корь, краснуха, паротитная инфекция, ветряная оспа

Прочие аббревиатуры

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГАВИ	Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации
ЕС	Европейский Союз
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛС	иммунологическое (иммунобиологическое) лекарственное средство
ИС	иммуносупрессия, иммуносупрессивный
КДС	коклюш, дифтерия и столбняк-содержащие комбинированные вакцины
КИ	клинические исследования
МЗ	Министерство здравоохранения
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МВС-Д	мультисистемный воспалительный синдром у детей при COVID-19
НКП	Национальный календарь прививок
ОСО	острый средний отит
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская Федерация
РЦГЭиОЗ	Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	центральная нервная система
ЦТЛ	цитотоксический Т-лимфоцит
ААФР	Американская академия семейных врачей [American Academy of Family Physicians]
ААР	Американская академия педиатрии [American Academy of Pediatrics]
АСИР	Консультативный комитет по практике иммунизации CDC [Advisory Committee on Immunization Practice]
ADVAC	Углубленный курс по вакцинации [Advanced Course of Vaccinology]
CDC	Центры по контролю за заболеваемостью США [US Centers for Disease Control and Prevention]
СЕPI	Коалиция за инновации в обеспечении готовности к эпидемиям [Coalition for Epidemic Preparedness Innovations]
ЕМА	Европейское агентство по контролю качества лекарственных средств [European Medicines Agency]
GMT	среднегеометрический титр антител [geometric mean titer]
IgG	иммуноглобулин G
Th	Т-лимфоцит-хелпер
Nab	нейтрализующие антитела
RBD	рецептор-связывающий домен
WAO	Всемирная аллергологическая организация [World Allergy Organization]

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ГРИППА

Базовая информация

Грипп – широко распространенная острая респираторная вирусная инфекция, для которой характерны ежегодные сезонные подъемы заболеваемости, вызываемые постоянно изменяющимися вирусами типов А и В, и в гораздо меньшей степени вирусом типа С. Бремя гриппа связано как с заболеваемостью и смертностью от гриппа и его осложнений (включая обострения сопутствующих хронических болезней и присоединение вторичной бактериальной пневмонии), так и с влиянием на социальную и экономическую ситуацию.

Типы вакцин от гриппа: живые аттенуированные, инактивированные (цельновирионные, расщепленные и субъединичные) и рекомбинантные (таблица 1.1). Для получения живых и инактивированных вакцин вирусы в большинстве случаев растут на куриных эмбрионах, реже – на культурах клеток млекопитающих (например, вакцина Flucelvax). Инактивированные вакцины в зависимости от степени очистки антигенов делят на субъединичные (содержат только очищенные гемагглютинин и нейраминидазу) и расщепленные (содержат также ряд внутренних белков, которые могут играть роль в повышении иммуногенности у пожилых). В некоторые инактивированные вакцины добавлены специальные адъюванты (например, эмульсия MF59 в вакцине Fludac для лиц ≥ 65 лет). В производстве рекомбинантных вакцин нуклеиновую кислоту вируса гриппа встраивают в бакуловирус, который на культуре клеток продуцирует антигены вируса гриппа (например, вакцина Flublok).

Таблица 1.1. Вакцины от гриппа, зарегистрированные на 01.12.2021 [5]

Состав вакцины	Живая (LAIV)	Инактивированная (IV)		Рекомбинантная
		Расщепленная [split]	Субъединичная	
3-компонентная	Ультравак (Микроген, РФ)	Ультрикс (Форт, РФ)	Гриппол Плюс (Петровакс, РФ) Инфлювак (GSK)	-
4-компонентная	-	ВаксигрипТетра (Sanofi Pasteur) Ультрикс Квадри (Форт, РФ)	-	-

Схема вакцинации: прививку от гриппа в большинстве случаев вводят однократно, ежегодно до начала сезонного подъема заболеваемости гриппом (обычно в октябре-ноябре). Детям первых восьми лет жизни в случае, если они получают прививку от гриппа впервые в жизни, ВОЗ рекомендует серию из двух прививок, вводимых с интервалом ≥ 1 месяца.

Вопросы и ответы

Почему вакцины от гриппа включают сразу несколько штаммов разных типов вируса?

Это связано с ежегодной ко-циркуляцией отдельных типов вирусов гриппа, обуславливающих высокое бремя данной инфекции: обычно в циркуляцию приходят штаммы вирусов гриппа А Н1N1 и А Н3N2, а также одна или обе линии вируса гриппа В.

Отдельные типы вирусов гриппа обладают различной мутагенностью и различным потенциалом к эпидемическому распространению (таблица 1.2). Так, вирус гриппа А, «изменчивый, капризный, неразборчивый в связях», поражает широкий спектр хозяев (основная популяция вируса сохраняется среди перелетных птиц в Юго-Восточной Азии) и ежегодно мутирует как путем накопления небольших изменений (дрейф), так и путем появления мутаций, значительно меняющих структуру его поверхностных антигенов – гемагглютинина и нейраминидазы (сдвиг). Антигенный сдвиг происходит в результате реассортации птичьего и человеческого вируса в организме свиньи (которая восприимчива к обоим вирусам), что ведет к формированию нового варианта вируса, способного передаваться от человека к человеку и принимать эпидемическое распространение. Вирус гриппа В более консервативен, но в конце 1980-х разделился на две линии (Victoria и Yamagata), которые либо сменяют друг друга в течение сезона, либо ко-циркулируют.

Таблица 1.2. Характеристика вирусов гриппа типов А и В и вызываемых ими заболеваний

Характеристики	Грипп типа А	Грипп типа В
Восприимчивые виды	Птицы, животные, человек	Почти исключительно человек
Антигенные варианты*	Неоднородность: 18 Н и 11 N (от человека стабильно выделяют Н1, 2, 3 и N1, 2)	Однородность: один Н и один N, но две линии (Victoria и Yamagata)
Способы появления мутаций	Дрейф и сдвиг [shift]	Медленный дрейф
Потенциал к распространению	Эпидемии и пандемии	Локальные вспышки или небольшие эпидемии
Циркуляция в эпидсезон	Доминирование одного субтипа по Н1N1 и одного субтипа по Н3N2	Смена либо ко-циркуляция обеих линий

Примечание: *поверхностные антигены вируса гриппа включают нейраминидазу, N (обеспечивает продвижение вируса через муцин слизи на эпителии респираторного тракта, позволяя вирусу приблизиться к эпителиальным клеткам, а также участвует в процессе выхода вируса из клетки) и гемагглютинин, Н (связывается с рецепторами сиаловых кислот на эпителиальных клетках, обеспечивая слияние мембран и проникновение вируса в клетку).

Традиционно именно грипп А вызывал пик эпидемического подъема заболеваемости, и только затем «на хвосте» присоединялась меньшая

волна гриппа В; также грипп А чаще вызывал тяжелые формы болезни. Однако в последние годы такая закономерность перестала четко прослеживаться: например, в сезоне 2017/2018 годов грипп В рано пришел в циркуляцию, обусловил более 60% подтвержденных случаев гриппа в Европе, и именно он был связан с тяжелым течением гриппа и вызвал бóльшую часть случаев госпитализации и смерти. По данным мониторинга циркуляции гриппа в 26 странах за период 2000–2013 годов, доля гриппа типа В составила 22,6% от зарегистрированных случаев, с колебаниями между сезонами от <20% до ≥50% [29].

Откуда становится известно, какие именно штаммы вируса гриппа должны быть включены в состав сезонной вакцины?

Грипп является сезонной инфекцией. Новые штаммы вирусов гриппа, которые выйдут в глобальную циркуляцию в предстоящем сезоне, впервые формируются в Юго-Восточной Азии, затем циркулируют в Южном полушарии (в течение весны-лета) и только затем (осенью) переходят к циркуляции в Северное полушарие.

В мире существует целая сеть аккредитованных ВОЗ лабораторий, вовлеченных в проведение тестирования назофарингеальных мазков, полученных от пациентов с гриппоподобными заболеваниями, на респираторные вирусы. Аккумулируя получаемые данные, ВОЗ динамически отслеживает глобальную циркуляцию вирусов гриппа, на основании чего прогнозирует ожидаемые в предстоящем сезоне штаммы вирусов и дает ежегодные рекомендации по составу сезонных вакцин для каждого из полушарий, которые включают антигенные характеристики штаммов вирусов гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2 и В (таблица 1.3).

Таблица 1.3. Примеры ежегодных рекомендаций по составу вакцин от гриппа для северного полушария на отдельные сезоны [84]

Сезон	3-валентная [4-валентная] вакцина
2019/2020	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 A/Kansas/14/2017 (H3N2) B/Colorado/06/2017 (B/Victoria/2/87) [+ B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)]
2020/2021	A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage) [+ B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)]
2021/2022	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage) [+ B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)]

Ведется разработка универсальной вакцины от гриппа, позволившей бы формировать защитный иммунитет ко всем штаммам вирусов гриппа на все предстоящие сезоны, но ожидаемого результата до настоящего времени не получено.

Почему некоторые вакцины от гриппа трехвалентные, а некоторые – четырехвалентные?

Начиная с сезона 2013/2014 годов, ВОЗ стала рекомендовать включать в состав вакцин обе линии гриппа В, таким образом в настоящее время идет переход от традиционных трехвалентных вакцин (включающих штаммы гриппа типов А/Н1N1, А/Н3N2 и одну из линий гриппа В) к четырехвалентным (включающим обе линии гриппа В).

До начала 2000-х две линии гриппа В циркулировали на отдельных территориях, поочередно сменяя друг друга и в целом обуславливая 20-30% заболеваемости гриппом. В более поздние годы стало наблюдаться непредсказуемое распространение линий гриппа В по отдельным регионам (в том числе по регионам в рамках отдельных стран), а также ко-циркуляция обеих линий.

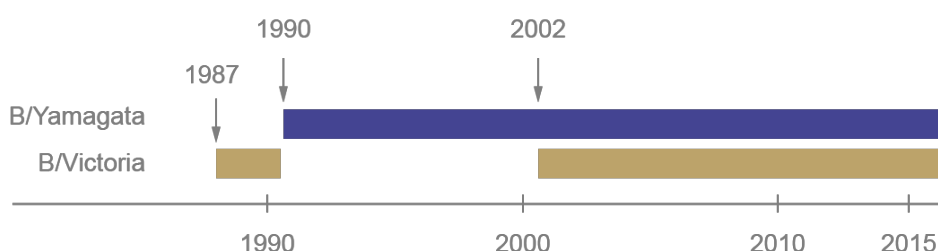


Рисунок 1.1. Появление и циркуляция двух линий вируса гриппа типа В [51]

В целом, рекомендуемый ВОЗ состав вакцин отражает эволюцию циркуляции вирусов гриппа: так, в 1933 году была рекомендована к использованию моновакцина (А/Н1N1), в 1942 – 2-компонентная (плюс А/Н3N2), в 1978 – 3-компонентная (плюс одна из линий гриппа В), в 2013 впервые даны рекомендации по использованию 4-компонентной вакцины (включающей обе линии В), а с 2018 года ВОЗ приводит рекомендации по 4-компонентной вакцине в приоритетном порядке. Производители вакцин от гриппа в настоящее время осуществляют переход от выпуска 3-компонентных вакцин к выпуску 4-компонентных.

Какое содержание каждого из антигенов вируса гриппа в вакцине рекомендует ВОЗ?

Рекомендованное ВОЗ стандартное содержание каждого из антигенов в вакцине от гриппа составляет по 15 мкг в 0,5 мл (позиционный документ ВОЗ по вакцинам от гриппа [2]).

Большинство производителей следует рекомендациям ВОЗ, тем не менее, в некоторых вакцинах содержание антигенов более низкое или более высокое. Так, например, в вакцине Гриппол Плюс – по 5 мкг (что производитель обосновывает включением специального адьюванта), а например, в вакцине Fluzone High-Dose для пожилых – по 60 мкг (что связано с более низкой иммуногенностью вакцин от гриппа у пожилых).

Почему несмотря на высокую иммуногенность, эффективность вакцинации от гриппа в реальном мире не настолько высокая?

Действительно, иммуногенность вакцин от гриппа весьма высока. Говоря о детях и взрослых младше 60 лет, порядка 98-100% привитых формируют защитный титр антител ($\geq 1:40$). Более низкая иммуногенность отмечается у лиц старше 60 лет [52], что является современным вызовом для производителей вакцин.

При этом эпидемиологическая эффективность вакцин от гриппа в реальном мире [effectiveness] колеблется из года в год и от региона к региону, в целом составляя от 40 до 60% (или несколько выше для четырехвалентных вакцин). Это происходит в связи с таким явлением, как возможное несовпадение вакцинных и фактически пришедших в циркуляцию штаммов вируса [mismatching].

Несовпавшие вакцинные штаммы могут обуславливать некоторую перекрестную защиту, однако она не столь полноценна [94].

Таблица 1.4. Несовпадение вакцинных и пришедших в циркуляцию штаммов вирусов гриппа ([93], с добавлениями)

Сезон	Состав вакцин, Северное полушарие			Фактически пришедшие в циркуляцию вирусы в Европе и США		
	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B
1995/96	Texas/91	Johan/94	Beijing/93	Texas/91	Johan/94	Beijing/93
1996/97	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93
1997/98	Bayern/95	Wuhan/95	Beijing/93	Bayern/95	Syd/97	Harbin/94
1998/99	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	Bay/95+Beij/95	Syd/97	Beijing/93
1999/00	Beijing/95	Syd/97	Beijing/93	NewCal/99	Syd/97	Beijing/93
2000/01	NewCal/99	Pan/99	Yaman/98	Bay/95+NC/99	Syd/97	Sichuan/99
2001/02	NewCal/99	Pan/99	Slich/99(Y)	NewCal/99	Pan/99	Sic/99+HK/01
2002/03	NewCal/99	Pan/99	HK/01(V)	NewCal/99	Fuj/02 (Pan/99)	Sic/99+HK/01
2003/04	NewCal/99	Pan/99	HK/01(V)	NewCal/99	Fuj/02	Jiangs/03
2004/05	NewCal/99	Wyom/03	Jiangs/03(Y)	NewCal/99	Calif/04	J/03+Mal/04
2005/06	NewCal/99	Calif/04	Jiangs/03(V)	NewCal/99	Cal/04+Wisc/05	J/03+Mal/04
2006/07	NewCal/99	Wiscons/05	Malays/04(V)	NC/99+Sal/06	Wisc/05	J/03+Mal/04
2007/08	Salom Is/06	Wiscons/05	Malays/04(V)	Sal/06+Bris/07	Wisc/05+Bris/07	Bris/07+Mal/04
2008/09	Bris/07	Bris/07	Florida/06(Y)	Bris/07	Bris/07	Florida/06+Bris/08
2009/10	Bris/07	Bris/07	Bris/08(V)	-	Bris/07	Bris/08(V)
2009/10	Calif/09	-	-	Calif/09	-	-
2010/11	Calif/09	Perth/09	Bris/08(V)	Calif/09	Perth/09	Bris/08(V)
2011/12	Calif/09	Perth/09	Bris/08(V)	Calif/09	Vict/11+Brisb/11	Bris/08+Wisc/10
2012/13	Calif/09	Vict/11	Wiscons/10(Y)	Calif/09	Vict/11+Texas/12	Bris/08(V)+Mass/12(Y)
2013/14	Calif/09	Vict/11	Mass/12(Y)	Calif/09	Texas/12	Bris/08(V)+Mass/12(Y)
2014/15	Calif/09	Texas/12	Mass/12(Y)	Calif/09	Switz/13+Texas/12	Phuk/13(Y)+Mass/12(Y)
2015/16	Calif/09	Switzerl/13	Phuk/13(Y)	Calif/09	Hong Kong/14	Bris/08(V)+Phuk/13(Y)
2016/17	Calif/09	HK/14	Bris/08(V)		HongKong/14	
2017/18	Michig/15	HK/14	Bris/08(V)	Michig/15	HK/14+Singap/16	Phuk/13(Y)

Примечания: ■ - частичное несовпадение штаммов; ■ - полное несовпадение штаммов; ■ - пандемический штамм. Сокращения: V – Victoria, Y – Yamagata.

Как часто случается несовпадение штаммов? Несовпадения по субтипу А/Н1N1 достаточно редки (последнее крупное несовпадение – это пандемический грипп 2009/2010 годов). Более часто случаются частичные либо полные несовпадения по субтипу А/Н3N2. И достаточно часты несовпадения по гриппу типа В при использовании трехкомпонентных вакцин, поэтому производители переходят к выпуску 4-компонентных вакцин, содержащих обе линии гриппа В (таблица 1.4).

Кому показана вакцинация от гриппа?

Вакцинация от гриппа может быть показана всем взрослым и детям старше 6 месяцев, но выделяют приоритетные группы: это лица из групп риска развития серьезных осложнений и лица из групп риска заражения вирусом и его передачи (таблица 1.5).

Вакцинация беременных обеспечивает пассивную защиту детей от рождения и до 6-месячного возраста.

Таблица 1.5. Группы лиц, подлежащих вакцинации от гриппа

Согласно ВОЗ [2]	Согласно НКП [15]
<p>Группы риска тяжелого течения и развития серьезных осложнений гриппа:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Беременные на любом сроке (наивысший приоритет) ▪ Дети от 6 месяцев до 5 лет ▪ Пожилые 65 лет и старше ▪ Люди с хроническими болезнями ▪ ВИЧ/ СПИД ▪ Путешественники из перечисленных групп <p>Группы риска заражения и передачи гриппа:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Медицинские работники ▪ Проживающие вместе с людьми из групп риска тяжелого течения гриппа или осуществляющие уход за ними 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет ▪ Дети в возрасте от 3 лет и взрослые с хроническими заболеваниями ▪ Лица с иммуносупрессией ▪ Лица в возрасте старше 65 лет ▪ Беременные ▪ Медицинские, фармацевтические работники ▪ Дети и взрослые, находящиеся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания ▪ Работники государственных органов, обеспечивающие жизнедеятельность населения

Фактически в Беларуси вакцинация от гриппа доступна для всех желающих привиться. CDC считает важным сделать семейной традицией ежегодную вакцинацию всех членов семьи.

Ежегодный охват вакцинацией в Беларуси начал значительно расширяться после сезона пандемического гриппа 2009/2010 годов, когда актуальность профилактики гриппа стала очевидной для большей части населения. В последние годы охват вакцинацией составляет порядка 40% населения (рисунок 1.2). При условии совпадения вакцинных штаммов с реально пришедшими в циркуляцию такой охват может приводить к значительному снижению заболеваемости, социального и экономического бремени гриппа, что мы и наблюдаем в реальности. Доступны данные о предотвращенном бремени инфекции, а также этот эффект вполне очевиден на бытовом уровне.

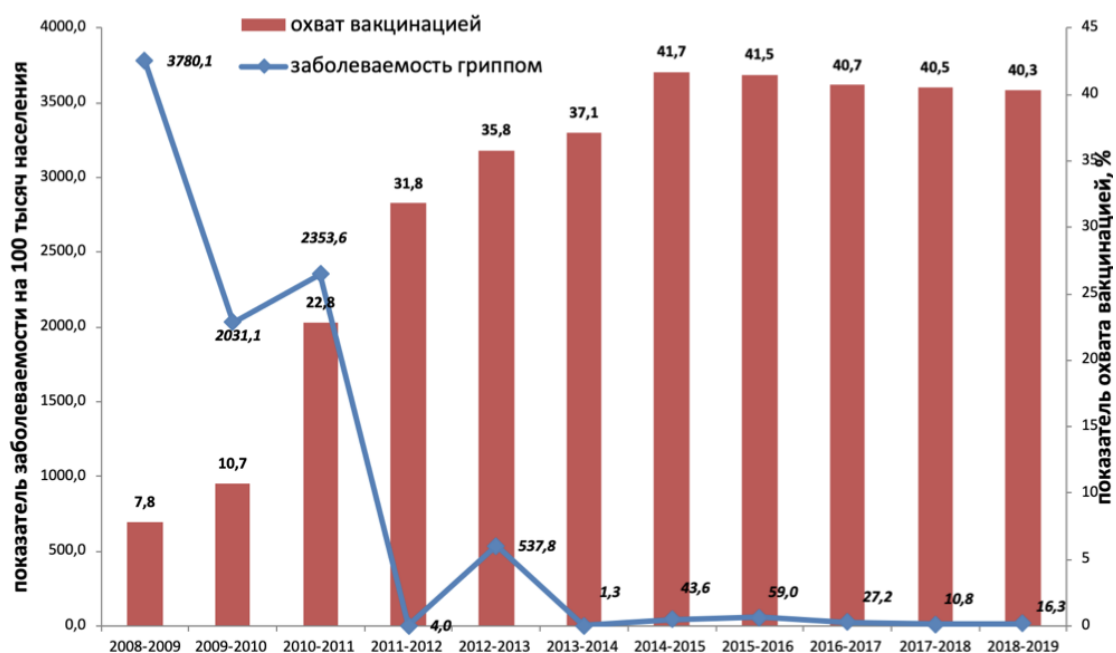


Рисунок 1.2. Заболеваемость гриппом на 100 тысяч населения (линия) и охват вакцинацией в Беларуси в % (столбцы) в отдельные сезоны [116]

Почему ВОЗ относит беременных к группе наивысшего приоритета для вакцинации от гриппа?

По данным метаанализа, в условиях отсутствия широкой вакцинации, каждая 10-20 беременная имеет серологический след перенесенного гриппа, симптомные случаи регистрируются реже, но тем не менее, риски заболевания, госпитализации и смерти беременных от гриппа в разы выше чем среди небеременных женщин [60]. Наиболее высокой смертность беременных регистрировалась в сезоне пандемического гриппа 2009/2010 годов: так, в США она составила 2,2 на 100 000 беременностей (всего за сезон от гриппа умерли 915 беременных) [30].

Вакцинация беременных снижает частоту госпитализаций с гриппом: как самих беременных (на 40%) [92], так и их детей в течение первых 6 месяцев жизни (на 72%) [64].

По мнению АСОГ, вакцинация матери – неотъемлемый компонент перинатальной помощи. Акушерам-гинекологам и другим медработникам следует консультировать беременных по безопасности и пользе вакцинации от гриппа для беременных и плода, и по пользе пассивного иммунитета от матери для новорожденного. Акушерам-гинекологам следует иметь в своих учреждениях прививки от гриппа, назначать их беременным и прививаться самим каждый сезон [56].

В каком месяце следует привиться от гриппа, чтобы быть защищенным перед началом сезона?

Выход сезонных вакцин от гриппа на рынок обычно происходит в сентябре или начале октября. Это связано с тем, что после появления

рекомендаций ВОЗ по составу сезонных вакцин производителям требуется несколько месяцев для осуществления технологического процесса наработки необходимого количества вирусов (или антигенов вируса).

Защитный титр антител у привитых появляется уже через 14-21 дней после вакцинации (и угасает через полгода-год).

Кампании по вакцинации от гриппа обычно проводят в октябре и ноябре, до начала сезонной циркуляции вируса; сезонный подъем заболеваемости обычно происходит в январе-феврале.

ААР полагает, что несмотря на то, что вакцинацию от гриппа предпочтительно провести до начала сезонного подъема заболеваемости, существует польза от проведения вакцинации от гриппа в любое время в течение сезона (для лиц, по каким-либо причинам не вакцинированных ранее), поскольку вакцинация снижает вероятность распространения инфекции и риск возникновения серьезных осложнений гриппа [86].

Какая схема вакцинации ребенка, который получает прививку от гриппа впервые в жизни?

Прививку от гриппа в большинстве случаев вводят однократно.

Однако, детям до восьми лет включительно, если они получают прививку от гриппа впервые в жизни, ВОЗ рекомендует серию из двух прививок, вводимых с интервалом ≥ 1 месяца.

Таблица 1.6. Схема вакцинации детей от гриппа [81]

Возраст	Дозировка	Число инъекций для детей, прививаемых		
		Впервые в жизни*	Повторно	
6-35 мес	0,25 мл (половинная)**	2	с интервалом ≥ 1 мес	1
3-8 лет	0,5 мл	2	с интервалом ≥ 1 мес	1
≥ 9 лет	0,5 мл	1		1

Примечания: *детям в возрасте младше 9 лет, которые вакцинируются впервые, рекомендуется через месяц ввести вторую дозу вакцины 0,5 мл; для ряда российских вакцин порог возраста, требующего двухдозовой вакцинации согласно инструкции по применению, является более низким;

**для некоторых вакцин (например, Ваксигрип Тетра) вводится единая доза 0,5 мл для детей всех возрастов.

Влияют ли предыдущие вакцинации от гриппа на иммуногенность и клиническую эффективность вакцинации от гриппа в текущем сезоне?

Титр поствакцинальных антител достигает пика через несколько недель после вакцинации от гриппа, но к концу сезона он снижается до уровня, который был до вакцинации. При этом пик титра поствакцинальных антител может быть несколько более низким у привитых в предыдущих сезонах [111], но в этом случае регистрируется более высокая авидность специфических антител [112]. Метаанализы РКИ показывают, что клиническая эффективность вакцинации от гриппа не зависит от того, проведена ли вакцинация только в текущем сезоне либо

также и в предыдущем сезоне [113, 114]. То есть клинически значимого влияния не показано.

Можно ли делать прививку от гриппа ребенку с аллергией на белок куриного яйца?

По мнению авторитетных международных организаций (ААР, WAO), неанафилактическая аллергия на белок куриного яйца в анамнезе не является противопоказанием к вакцинации [86, 41]. Вместе с тем, действующие национальные рекомендации определяют, что «при наличии в анамнезе пациента аллергических реакций, возникших при употреблении куриных яиц, продуктов, содержащих дрожжи, вакцинация ИЛС, содержащими данные компоненты, противопоказана» [16].

Вероятно, наличие нетяжелых аллергических реакций на введение вакцин или их компонентов (в том числе на белок куриного яйца) не является противопоказанием к вакцинации. ААР заявляет, что «все дети с неанафилактической аллергией на яйца могут получать вакцину от гриппа без каких-либо дополнительных мер предосторожности» [86]. WAO считает, что в большинстве случаев при введении вакцин, содержащих белок куриного яйца, прививку можно сделать обычным способом без особых мер предосторожности, но в ряде случаев требуется постановка кожной пробы с вакциной или определение специфических IgE к ее компонентам в крови и в случае положительного результата – проведение десенсибилизации путем введения вакцины ступенчатыми дозами под наблюдением (таблица 1.7).

Таблица 1.7. Подход к вакцинации при возможной аллергии к яичному белку, согласно рекомендациям WAO [41]

Вакцины, содержащие белок куриного яйца	Рекомендации
КПК Грипп	Сделайте вакцину обычным способом без особых мер предосторожности.
Желтая лихорадка	Кожная проба с вакциной; в случае положительного результата вводите ступенчатыми дозами под наблюдением.

Национальные рекомендации, рассматривая особенности вакцинации детей с аллергическими заболеваниями, в случае наличия какой-либо пищевой аллергии советуют на период вакцинации придерживаться диеты с исключением «облигатных» аллергенов (рыба, мед, шоколад, орехи, какао, цитрусовые), а также исключить продукты, на которые ранее отмечались аллергические реакции, и не включать новые продукты в течение 2-х недель после вакцинации [16].

Кому противопоказана вакцинация от гриппа?

Как и при введении любых вакцин, противопоказанием является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины.

Ряд дополнительных противопоказаний имеют живые вакцины от гриппа [86]: беременность; прием специфических противовирусных препаратов, например, озельтамивира, за 48 часов до вакцинации (также следует избегать их использования в течение 5-7 дней после вакцинации); астма; эпизод обструктивного бронхита (задокументированный или со слов родителей) в течение предшествующих 12 месяцев у детей 2-4 лет; прием аспирина или других салицилатов; тяжелые иммунодефицитные состояния; медработники и другие лица, контактирующие с пациентами с тяжелым иммунодефицитом в условиях защищенной среды, например, в отделении трансплантации костного мозга.

Из серьезных нежелательных реакций как живых, так и инактивированных вакцин от гриппа нужно упомянуть развитие синдрома Guillain-Barré с частотой 1-1,5 на 100 тысяч привитых, который (примерно с такой же частотой) развивается и после перенесенного естественного гриппа, может иметь проявления разной степени выраженности и различный прогноз. Наличие в анамнезе синдрома Guillain-Barré, развившегося в течение 6 недель после введения предыдущей дозы вакцины от гриппа, относится к состояниям, требующим предосторожности, то есть решение о вакцинации следует принимать после тщательной оценки баланса потенциальной пользы от вакцинации и вероятных рисков.

Нужно ли прививаться от гриппа в период пандемии COVID-19?

Да, нужно, несмотря на необычно низкую заболеваемость гриппом, регистрируемую глобально в предыдущем сезоне.

Так, в США в сезоне 2020/2021 годов всего 0,2% протестированных образцов назофарингеальных мазков пациентов с ОРВИ были положительными на РНК вируса гриппа (для сравнения: за предыдущие три сезона – около 26-30% образцов). Основными обсуждаемыми причинами такой ситуации явились внедрение мер профилактики COVID-19 (лицевые маски, нахождение дома, мытье рук, закрытие школ, ограничение поездок, улучшение вентиляции помещений, физическое дистанцирование), а также рекордное число вакцинированных от гриппа (50-55% взрослых и 58,2% детей) [43]. Помимо гриппа, еще в начале пандемии было зарегистрировано снижение инвазивных форм основных бактериальных респираторных инфекций [28].

Тем не менее, существует ряд причин, по которым важно провести вакцинацию от гриппа в период пандемии COVID-19:

- для вирусных респираторных инфекций характерны ассоциации, утяжеляющие течение заболевания, и такое утяжеление описано в случае ко-инфекций при COVID-19 [63];
- вероятно совпадение сезонных пиков заболеваемости обеих инфекций;

- группы риска тяжелого течения сходны: это пожилые, лица с сопутствующей соматической патологией, включая ожирение и сахарный диабет, лица находящиеся в учреждениях длительного пребывания;

- начальная симптоматика обеих инфекций может быть сходна (лихорадка, кашель, лейкопения), но при этом они требуют совершенно разного лечения;

- исследования показали менее тяжелое течение COVID-19 у привитых от гриппа и даже больше – у непривитых, но проживающих на территориях с высоким охватом вакцинацией от гриппа [105].

Вакцинация от гриппа рекомендована как интегральный компонент подготовки к очередным волнам пандемии COVID-19. Математическая модель показывает, что вакцинация от гриппа может облегчить борьбу с вспышками COVID-19, совпадающими с пиковым сезоном гриппа, и компенсировать нехватку ресурсов [65].

Зачем проводить вакцинацию от гриппа пациенту, выздоравливающему от пневмонии?

Вакцинация от гриппа защищает от повторных госпитализаций с внегоспитальной пневмонией. Так, при анализе широкой национальной когорты взрослых пациентов с внегоспитальной пневмонией показано, что проведение вакцинации от гриппа в день выписки из стационара было сопряжено с меньшей частотой повторных госпитализаций с пневмонией в течение 30 дней после выписки – на 6,5% (отношение рисков 0,82(0,69-0,98)), а также в два раза меньшим уровнем летальности при повторной госпитализации [115]. Как выразился руководитель исследования, «все, что нужно для снижения частоты повторных госпитализаций, – это найти пару минут до выписки».

Практика вакцинации от гриппа пациентов с внегоспитальной пневмонией в день выписки существует во многих клиниках США (в том числе в педиатрических), однако в Беларуси педиатры обычно прививают только полностью выздоровевших детей. Стоит учесть то, что инактивированная вакцина от гриппа весьма безопасна, а вакцинацию ребенка, по мнению ААР, вполне можно проводить в том числе в период выздоровления от острых инфекций, а также на фоне нетяжелых локальных инфекций (например, на фоне острого среднего отита) [86].

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ COVID-19

Базовая информация

COVID-19 – получившая пандемическое распространение острая респираторная вирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, для которой характерно стадийное развитие клинических проявлений в виде лихорадки и кашля (на стадии ранней инфекции), вирусной пневмонии с одышкой (на легочной стадии), тяжелых поражений, связанных с избыточной активацией иммунной системы и гиперкоагуляцией, вплоть до цитокинового шторма (на гипериммунной стадии), а также отсроченных проявлений в виде мультисистемного воспалительного синдрома (обычно в сроки 2-6 недель после перенесенной острой инфекции) и постковидного синдрома. COVID-19 сопряжена с высоким бременем заболеваемости и смертности, в первую очередь среди взрослых, имеющих факторы риска тяжелого течения инфекции, но также и среди детей и подростков.

Вируснейтрализующим действием обладают антитела к АПФ2-рецептор-связывающему домену [RBD] белка шипа [spike protein] коронавируса SARS-CoV-2.

Типы вакцин: классические – на основе инактивированного вируса или рекомбинантных белков, и инновационные – на основе мРНК или аденовирусных нереплицирующихся векторов (таблица 2.1).

Актуальное состояние вакцин, вышедших на рынок, а также пока находящихся в доклинических и клинических испытаниях, можно отслеживать на различных ресурсах, например, созданном ВОЗ [35].

Показания к вакцинации: выделяют целевую группу первого приоритета (медицинские работники, полиция и военные, работники служб жизнеобеспечения), группу второго приоритета (лица ≥ 80 лет, лица 60-79 лет с или без сопутствующей патологии, беременные) и наконец группу третьего приоритета (здоровые взрослые 20-59 лет, подростки и дети 5-19 лет, дети первых 4 лет) [98]. Вакцинацию от COVID-19 используют для создания индивидуальной защиты; также рассматривают возможность формирования коллективного иммунитета.

Серологическое тестирование до либо после вакцинации от COVID-19 не рекомендовано ни для одной из категорий пациентов [57].

Поскольку все существующие вакцины от COVID-19 являются неживыми, а также накоплены исследовательские данные по эффективности и безопасности их сочетанного введения с другими вакцинами, не требуется соблюдение каких-либо интервалов между вакциной от COVID-19 и другими вакцинами (можно вводить либо одновременно в разные участки тела, либо с любым интервалом) [57].

Таблица 2.1. Вакцины от COVID-19, лидирующие по использованию в клинической практике на 01.12.2021 [71]

Производитель (вакцина)	Тип вакцины	Число доз	Эффек- тивно- сть, %	Хранение	Разрешение/ Одобрение	
					ЕМА[36]	ВОЗ[90]
Pfizer-BioNTech (Comirnaty)	мРНК	2	91,3	-25-15°C	Да	Да
Moderna (Spikevax)	мРНК	2	94,1	-20°C	Да	Да
Институт Гамалеи (Гам-Ковид-Вак,** Спутник V)	Ad26, Ad5*	2	91,6	+2+8°C или замо- розив	-	-
Oxford-AstraZeneca (Vaxzevria, Covishield)	ChAdOx1*	2	76	+2+8°C	Да	Да***
CanSino (Convidecia)	Ad5*	1	65,3	+2+8°C	-	-
Johnson& Johnson (Janssen Ad26.COV2.S)	Ad26*	1	64-72	+2+8°C	Да	Да
Novavax (Covovax, Nuvaxovid)	Белковая	2	90,4	+2+8°C	Да	Да****
НПО Вектор (Эпивак Корона)	Белковая	2	КИ-3	+2+8°C	-	-
Sinopharm-Beijing IBP (BBIBP-CorV)	Инактиви- рованная	2	78,1	+2+8°C	-	Да
SinoVac (CoronaVac)	Инактиви- рованная	2	50-91	+2+8°C	-	Да
Bharat Biotech (Covaxin)	Инактиви- рованная	2	77,8	+2+8°C	-	Да
ФНЦ Чумакова (КовиВак)	Инактиви- рованная	2	КИ-3	+2+8°C	-	-

Примечания: Все указанные в таблице вакцины предназначены для внутримышечного введения. Приведенные значения эффективности вакцин нельзя сравнивать между собой напрямую (сравнительных КИ в сопоставимых условиях не проводилось).

* нереплицирующий аденовирусный вектор;

** допущена к мед. применению в Беларуси по процедуре условной регистрации [4];

*** в т.ч. производства SK Bioscience (Корея) и Serum Institute of India (Covishield, Индия);

**** в т.ч. производства Serum Institute of India (Covovax, Индия).

Сокращения: КИ-3 – продолжаются клинические исследования 3 фазы.

В Беларуси вакцинация от COVID-19 внесена в перечень профилактических прививок, проводимых по эпидемиологическим показаниям у взрослых (постановление Минздрава от 11.10.2021 №109) и у детей 12-17 лет (постановление Минздрава от 30.12.2021 №132).

Вопросы и ответы

Какова роль гуморального и клеточного иммунного ответа в защите от COVID-19?

Говоря об иммунологических коррелятах защиты, следует помнить, что наличие антител на слизистых оболочках защищает от заражения

вирусом (стерилизующий иммунитет), наличие антител в крови защищает от развития клинически манифестной инфекции (функциональный иммунитет), а наличие Т-клеточного ответа защищает от развития тяжелых форм инфекции, предотвращая репликацию вируса в пораженных клетках.

Сравнивая разные типы вакцин, следует сказать, что наиболее выраженный гуморальный ответ развивают белковые, цельновирионные инактивированные и мРНК вакцины; наиболее выраженный Т-клеточный ответ дают мРНК и векторные вакцины (таблица 2.2).

Таблица 2.2. Свойства разных типов вакцин от COVID-19 [49]

	Свойства	Векторные	ДНК	мРНК	Белковые	Цельновирионные
ПЛЮСЫ	Ранее лицензированы	+/-	-	-	+	++
	Стабильность	++	++	+/-	+	+
	Быстрота производства	+	++	+++	+/-	+/-
	Антителный ответ	+	+/-	++	+++	++
	CD8+ ЦТЛ ответ	++	+	++	-	-
	CD4+ Th1 ответ	++	++	++	+/-	+/-
	Tfh ответ	+	+/-	++	+	+
МИНУСЫ	Требует входа в ядро	+	+	-	-	+/-
	Серьезные нежелательные реакции	+	+/-	+/-	-	+
	Антивекторный иммунитет	+	-	-	-	-
	CD4+ Th2 ответ	+/-	+/-	+/-	+	+
	Рост на культуре клеток	+	-	-	+	+

Сокращения: ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты; Th1 и Th2 – Т-хелперы 1 и 2 типов; Tfh – фолликулярные Т-хелперы в лимфоузлах и селезенке.

Анализируя опыт стран с широким уровнем охвата вакцинацией мРНК и векторными вакцинами видно, что рост заболеваемости не сопровождается ростом частоты госпитализаций и уровня смертности – на эти показатели как раз-таки может влиять наличие сформированного Т-клеточного иммунного ответа.

Будут ли существующие вакцины защищать от новых антигенных вариантов вируса?

Отслеживание изменений генома SARS-CoV-2 в процессе его глобальной циркуляции [47] позволило сделать заключение, что структура RBD достаточно консервативна и не следует ожидать формирования сдвиговых мутаций (по типу реассортации вируса гриппа, приводящей к ускользанию из-под поствакцинального иммунного ответа), однако наблюдается постепенное накопление дрейфовых мутаций с появлением новых антигенных вариантов вируса.

Вируснейтрализующая активность сыворотки против отдельных новых вариантов SARS-CoV-2 у привитых может быть несколько ниже (описана для вариантов бета, мю, омикрон), но тем не менее она остается

достаточной для обеспечения защиты; тем не менее вызовом остается слежение за появлением и циркуляцией новых антигенных вариантов с динамической оценкой эффективности вакцинации.

С позиций возможности быстрого изменения антигенного состава вакцин в случае появления ускользающих из-под иммунной защиты вариантов вируса перспективной представляется технологическая платформа мРНК, поскольку она позволит оперативно и недорого (в сравнении с классическими и адновирусной платформами) провести такую модификацию.

Какой охват вакцинацией от COVID-19 сможет обеспечить коллективный иммунитет?

Многие страны в настоящее время планируют с помощью вакцинации сформировать коллективный иммунитет. Достижение в популяции коллективного иммунитета происходит за счет накопления иммунных лиц, сформировавших иммунную защиту в результате перенесенной инфекции или в результате вакцинации.

Пороговый уровень коллективного иммунитета (H), при достижении которого инфекция не будет распространяться в популяции, рассчитывают исходя из значения базового репродуктивного числа, $H = 1 - 1/R_0$. Базовое репродуктивное число, или уровень воспроизводства инфекции (R_0) определяют как ожидаемое число вторичных случаев в результате заражения от первичного случая.

Целевой уровень охвата вакцинацией (VC, vaccine coverage) для достижения порогового уровня коллективного иммунитета зависит от эффективности используемой вакцины (VE), $VC = H * VE$.

Примеры значений R_0 , уровней H и эффективности вакцинации для отдельных инфекций приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Значения R_0 , порога коллективного иммунитета и эффективности вакцинации [22]

Инфекция	Базовое репродуктивное число (R_0)*	Уровень коллективного иммунитета (H,%)	Эффективность вакцины в КИ [vaccine efficacy] VE, %	Эффективность в реальном мире [effectiveness] E, %
Корь	12-18	92-94	94	90-95
Ветряная оспа	10-12	90-92	90-98	>95
Паротит	10-12	90-92	95	78
Краснуха	5-7	80-86	94-95	>95
Полиомиелит	5-7	80-86	80-90	>90
Коклюш	5,5	82	70-90	75-85
Дифтерия	2-4	50-75	97	>95
COVID-19	2,5-6,0**	60-83	60-95	?
Грипп	~2	50	95-100	37-50 (в 2019/20)

Примечания: *оценено до внедрения прочих противоэпидемических мероприятий, включая социальное дистанцирование; **значения разнятся в регионах мира, а также изменяются в процессе появления новых штаммов SARS-CoV-2.

Исходя из оценки заразности вируса в начале пандемии ($R_0=2,5$), для прекращения его распространения в популяции следовало достичь уровня коллективного иммунитета около 60%. Демонстрируемая в исследованиях эффективность вакцин на уровне 65-95% по сероконверсии позволяла рассчитывать на создание коллективного иммунитета при широком охвате вакцинацией. Однако получившие глобальное распространение новые более заразные варианты – дельта ($R_0=5,8$) и омикрон ($R_0=6,0$) – для формирования коллективного иммунитета требуют достижения 83% и более иммунных лиц в популяции, что затрудняет задачу и требует существенно больших охватов вакцинацией.

Имеется обновляющаяся инфографика по охватам вакцинацией (по числу введенных доз вакцины от COVID-19 на 100 человек) в отдельных странах мира [34]. На охват вакцинацией влияет в первую очередь доступность вакцин в стране, а также осведомленность и намерение привиться среди населения. Для обеспечения разумной доступности вакцин в различных регионах мира, например, создана инициатива COVAX, которую координирует CEPI, ГАВИ и ВОЗ [6].

Нужно ли прививаться переболевшим COVID-19?

Показано, что после вакцинации происходит формирование более напряженного и стойкого иммунного ответа, чем после перенесенной инфекции: по оценке CDC, у ранее перенесших COVID-19 сохраняется в 5 раз более высокий риск заболеть повторно, чем у привитых [25].

Таблица 2.4. Промежуточные рекомендации CDC по вакцинации от COVID-19 после перенесенной инфекции [57]

Клиническая ситуация	Промежуточная рекомендация
Вакцинация от COVID-19 после перенесенной инфекции COVID-19	Отсрочка введения вакцины не показана [ранее была оговорена возможность отложить на 90 дней с учетом приоритетного предоставления вакцины более нуждающимся группам населения]
Вакцинация от COVID-19 после перенесенного мультисистемного воспалительного синдрома (MBC-Д)	Дети после MBC-Д обычно формируют высокие титры антител и, следовательно, защищены. В настоящее время рекомендовано прививать по выбору пациента: тех кто клинически выздоровел (включая нормальную сердечную функцию) и имеют высокий риск заражения либо тяжелого течения
Вакцинация получивших плазму реконвалесцентов или моноклоновые антитела против SARS-CoV-2	Вакцинация с интервалом 90 дней. При этом нет ограничений по срокам после использования прочих моноклонов (неспецифичных против SARS-CoV-2)
Введение 2-ой дозы из двухдозовой серии вакцины от COVID-19, если после 1-ой дозы человек заболел COVID-19	Введение второй дозы вакцины показано; проводят после клинического выздоровления и завершения периода изоляции

Следует предлагать вакцинацию независимо от предшествующей симптомного или бессимптомного COVID-19 в анамнезе (таблица 2.4). Тестирование на РНК SARS-CoV-2 для оценки острой инфекции или серологическое тестирование для оценки предшествующей инфекции не рекомендуется. Хотя не существует рекомендуемого минимального интервала между перенесенной инфекцией и вакцинацией, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск повторного инфицирования SARS-CoV-2 со временем возрастает из-за ослабления иммунного ответа.

Кроме того, на проведение вакцинации может влиять полученное лечение COVID-19: это касается плазмы реконвалесцентов и нормального человеческого иммуноглобулина.

Кому показана дополнительная доза вакцины от COVID-19 в рамках первичной серии вакцинации?

Первичными [prime] называются дозы вакцины, запускающие первичный иммунный ответ. Большинство вакцин от COVID-19 включает 2 дозы в первичной серии вакцинации (таблица 2.1). Несколько первичных доз требуется в связи с тем, что не все вакцинированные развивают иммунный ответ на однократное введение первичной дозы.

Дополнительная доза вакцины от COVID-19 в рамках первичной серии вакцинации рекомендована для лиц с иммунодефицитными состояниями (умеренной и тяжелой степени), включая лиц, получающих противоопухолевое лечение, высокие дозы стероидов, цитостатики или модификаторы биологического ответа, после трансплантации костного мозга и солидных органов, а также для ВИЧ-позитивных лиц при уровне CD4 лимфоцитов <200 кл/мкл в отсутствие клиники оппортунистических инфекций [57].

Зачем нужна бустерная доза вакцины?

Бустерными [boost] называются дозы вакцины, запускающие вторичный иммунный ответ. Вторичный иммунный ответ развивается из Т- и В-клеток памяти, поэтому выработка антител происходит более быстро (без этапа врожденного звена, сразу запускается адаптивный иммунный ответ), практически одновременно с выработкой IgM запускается и выработка высокоаффинных IgG, достигается более высокий титр IgG, и они циркулируют более длительно. Для созревания клеток памяти требуется время от 1 до 4 месяцев после первичной встречи с антигеном, поэтому обычно бустерную дозу вводят с интервалом не менее 4 месяцев после первичной.

Бустирование требуется при применении неживых вакцин; живые вакцины не требуют бустирования.

Схемы вакцинации от многих инфекций включают введение одной или двух первичных доз и затем бустерной. Так, при вакцинации от гепатита В по схеме 0–1–6 месяцев вводят две первичные дозы (0–1) и одну бустерную (6).

CDC рекомендует ввести бустерную дозу вакцины от COVID-19 в срок не менее 6 месяцев после завершения первичной серии вакцинации. В перспективе бустер вероятно потребуется каждому привитому, но первоочередно его следует ввести лицам ≥ 65 лет, лицам находящимся в учреждениях длительного пребывания, лицам 50-64 лет с сопутствующей патологией, а также другим группам лиц на основании оценки индивидуального соотношения пользы и рисков [57].

Длительность сохранения поствакцинального иммунитета после введения бустерной дозы (и необходимость использования бустеров в дальнейшем) требует проспективной оценки.

Возможно ли использование вакцин разных производителей в рамках первичной серии вакцинации или при введении бустера?

Действительно, сейчас широко обсуждается возможная польза от сочетанного применения вакцин от COVID-19 (mix and match подход, или гетерологичная вакцинация).

Накапливаются наблюдательные данные по сочетанному применению отдельных имеющихся на рынке вакцин, и некоторые исследования демонстрируют пользу от такого подхода (например, [62]).

Тем не менее, в настоящее время большинство рекомендаций, включая рекомендации CDC, первичную серию вакцинации советуют провести вакциной одного производителя. Для обоснованных рекомендаций по проведению гетерологичной бустерной вакцинации требуется накопление исследовательских данных по сочетанию конкретных вакцин.

Нужна ли вакцинация от COVID-19 детям и подросткам и какие вакцины можно у них использовать?

Да, дети и подростки требуют защиты от COVID-19, в том числе с помощью вакцинации.

Бремя COVID-19 среди детей и подростков велико, частота тяжелых случаев заболевания возросла в динамике развития пандемии. Так, в США уже в течение первых 6 недель циркуляции штамма дельта был отмечен 5-кратный рост частоты госпитализаций детей (а среди детей первых 5 лет жизни – 10-кратный). Частота госпитализаций среди невакцинированных подростков была в 10 раз выше, чем среди вакцинированных. Также зарегистрирована бóльшая частота перевода детей и подростков на ИВЛ и более высокая летальность [40].

Всего от начала пандемии по ноябрь 2021 года в США было зарегистрировано 630 смертей от COVID-19 среди детей до 17 лет, в том числе: 154 смерти у детей до года; 70 смертей у детей 1-4 лет; 200 смертей у детей 5-14 лет и 206 смертей у детей 15-17 лет [82]. На октябрь 2021 года COVID-19 вышел в топ-10 причин смерти среди детей 5-11 лет в США, обусловив 8 300 госпитализаций и около 100 смертей [45].

Подростки вовлечены в передачу SARS-CoV-2 в не меньшей степени, чем взрослые: дети <10 лет имеют более низкую восприимчивость к заражению COVID-19 по сравнению со взрослыми, тогда как подростки (10-19 лет) при контактах в быту и старшеклассники при контактах в школе имеют сопоставимый со взрослыми риск заражения и могут способствовать передаче инфекции [58]. В исследовании домашней передачи SARS-CoV-2 детьми 7-19 лет, заразившимися во время вспышки в детском лагере было показано, что частота вторичных случаев составила 45%, а передача SARS-CoV-2 домашним контактам происходила чаще всего от симптомных подростков с COVID-19 при прямых и тесных контактах в условиях несоблюдения дистанцирования и ношения маски, хотя также происходила и от асимптомных подростков с COVID-19 [33].

После начала клинического использования вакцин от COVID-19 у взрослых достаточно быстро приступили к изучению эффективности и безопасности вакцин в педиатрии (при одобрении лекарственных средств для взрослых в ЕС и США предусмотрено обязательное утверждение плана проведения исследований в педиатрии).

Эффективность и безопасность вакцин производства Pfizer-BNT и Moderna у детей была установлена в исследованиях, демонстрирующих то что они не уступают эффективности и безопасности этих вакцин у молодых взрослых (non-inferiority study) (таблица 2.5). Определяли иммуногенность вакцин по среднегеометрическому титру нейтрализующих антител (NAb GMT) и клиническую эффективность вакцин.

В Беларуси разрешено использование у детей в возрасте 12-17 лет вакцины компании Sinopharm [14], которая согласно инструкции предназначена для иммунизации “лиц от 3 лет и старше” [9].

CDC отмечает, что частота местных и системных реакций в группе лиц 12-25 лет сопоставима с молодыми взрослыми (16-25 лет), в группе лиц 5-11 лет – несколько ниже; а также что инъекционное введение вакцин, особенно у подростков, может приводить к обморокам [95].

Таблица 2.5. Иммуногенность и клиническая эффективность вакцин от COVID-19 у детей и подростков (установленная в КИ 2-3 фазы)

Возраст	Показатели	Вакцина		
		Pfizer-BNT* [44, 97]	Moderna* [20]	Спутник М [8]
12-15 лет	N=	2 260	2 489	3 000**
	NAb GMT	1,76 (1,47-2,10)	1,08 (0,94-1,24)	93,2%***
	Эффективность	100% (75,3-100)	100% (28,9-100)	?
5-11 лет	N=	1 517	-	-
	NAb GMT	1,04 (0,93-1,18)	-	-
	Эффективность	91,7% (67,7-98,3)	-	-

Примечания: *в сравнении с молодыми взрослыми 16-25 лет;

**дети 12-17 лет, КИ продолжается после регистрации;

***согласно инструкции по применению (утвержденной МЗ РФ); результаты КИ на настоящий момент не опубликованы.

Насколько безопасны вакцины от COVID-19?

Достаточно безопасны. На старте прививочных кампаний звучали спекуляции насчет высокого числа «умирающих после прививки», что является примером классической логической ошибки “post hoc ergo propter hoc”: действительно, смертность среди пожилых, особенно среди людей старше 80 лет, более высока чем у молодых людей, но в своей возрастной группе она много ниже среди привитых.

Кроме результатов проведенных КИ, накапливаются широкие обсервационные данные клинического использования вакцин в реальном мире. В постмаркетинговых исследованиях показана относительно высокая частота легких и умеренных нежелательных реакций в виде боли в месте инъекции, слабости, головной боли и миалгий, а также лихорадки.

Все имеющиеся в клинической практике вакцины от COVID-19 являются неживыми (включая основанные на нереплицирующихся аденовирусных векторах, которые некоторые медиа ошибочно называют живыми), поэтому не имеют характерных для живых вакцин ограничений по использованию у пациентов с иммунодефицитами и у беременных. Беременные относятся к группе риска тяжелого течения инфекции (частота летальности при заболевании COVID-19 у них в 22 раза выше, чем у небеременных женщин), а накапливающийся опыт использования вакцин у беременных не показал их негативного влияния [57], поэтому вакцинировать беременных следует в приоритетном порядке.

Серьезные нежелательные реакции редки. Например, после введения 13,6 млн доз мРНК-вакцин в США всего было зарегистрировано 640 серьезных нежелательных реакций (0,0047% привитых).

Какие серьезные нежелательные реакции возможны на вакцины от COVID-19?

Синдром тромбоза с тромбоцитопенией (TTS) описан после введения аденовирусных вакцин производства AstraZeneca и Janssen. Характеризуется наличием тромбоза, обычно множественного тромбоза нетипичных локализаций, включая тромбоз венозных синусов головного мозга и мезентериальный тромбоз, в сочетании с тромбоцитопенией ($<150 \times 10^9/\text{л}$). TTS встречался с частотой 1,8-2,0 случая на 100 тысяч привитых первой дозой вакцины (и крайне редко у привитых второй дозой), последующие наблюдения показали меньшую частоту; TTS преимущественно развивали женщины младше 50 лет без предшествующих факторов риска тромбоза [68].

Точный механизм развития TTS неясен, но предполагают, что он схож с таковым при аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (НИТ): в ответ на аденовирусный вектор происходит выработка аутоантител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4), в результате чего происходит активация тромбоцитов, выброс большого количества тромбина (тромбиновый взрыв) и тромбоз [50].

Миокардиты и перикардиты описаны после введения мРНК вакцин производства Pfizer и Moderna, преимущественно у подростков и молодых взрослых мужского пола (4,1 случай на 100 тысяч введенных доз вакцины среди мужчин 12-29 лет, в других группах – 0,2-0,4 случая на 100 тысяч) [46]. Миокардиты развивались в течение первой недели после введения первой или чаще второй дозы, характеризовались болями в груди, сердцебиением, одышкой и повышением тропонина, но обычно имели легкое течение (в 80% систолическая функция миокарда была не нарушена, не были характерны аритмии).

Синдром Guillain-Barre (GBS) описан как после перенесенной COVID-19, так и после вакцинации аденовирусными вакцинами производства AstraZeneca и Janssen. GBS развивался в среднем через 13 дней после вакцинации, у пациентов в возрасте 56 (45-62) лет, с частотой 9,8 случаев на миллион введенных доз (что около 4 раз выше среднепопуляционного риска) [87].

Европейский и Американский регуляторы полагают, что риск развития вышеперечисленных серьезных нежелательных реакций не перевешивает пользы от вакцинации, обеспечивающей у большинства привитых защиту от заболевания COVID-19 и тяжелых форм болезни. В том числе это касается использования аденовирусных вакцин у беременных.

Что насчет рутинной вакцинации в период пандемии COVID-19?

Пандемия COVID-19 повлияла на оказание плановой медицинской помощи, в том числе на реализацию программ рутинной иммунизации. В начале пандемии в большей части стран Европы была сохранена рутинная вакцинация детей до 2 лет, но была приостановлена вакцинация старших детей. В настоящее время ВОЗ рекомендует проводить все плановые профилактические прививки во время пандемии COVID-19 в соответствии с графиком. Возможный контакт с источником инфекции не является противопоказанием для проведения плановой иммунизации. Лица, перенесшие COVID-19, могут получать рутинные вакцины сразу после разрешения клинических проявлений заболевания.

Таблица 2.6. Промежуточные рекомендации CDC по рутинной вакцинации в период пандемии COVID-19 [57]

Клиническая ситуация	Промежуточная рекомендация
Введение вакцин контактным с инфекцией COVID-19	Введение всех вакцин проводят без дополнительных ограничений
Введение вакцин из НКП после перенесенной инфекции COVID-19	После клинического выздоровления и завершения периода изоляции
Введение вакцин после использования иммунных препаратов для лечения COVID-19 (нормальный иммуноглобулин, плазма реконвалесценто́в)	Требуется интервал перед введением живых вакцин (КПК), но не требуется интервал до введения неживых вакцин

Вакцинация от гриппа и пневмококка рекомендована как интегральный компонент подготовки к последующим волнам пандемии COVID-19, поскольку вероятно наложение пиков заболеваемости гриппом и COVID-19, имеется схожесть групп риска тяжелого течения обеих инфекций (пожилые, лица с сопутствующей соматической патологией, включая ожирение, лица находящиеся в учреждениях длительного пребывания), описано более тяжелое течение COVID-19 при ко-инфекции с гриппом, а также высока частота банальных пневмококковых пневмоний в исходе обеих вирусных инфекций.

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ КОКЛЮША

Базовая информация

Коклюш – респираторная бактериальная инфекция, проявляющаяся эпизодами приступообразного кашля с репризами, которые у младших детей могут повлечь остановку дыхания и смерть. Тяжелые случаи наиболее часто регистрируются среди детей первых недель и месяцев жизни. Среди детей старшего возраста, подростков и взрослых коклюш является одной из основных причин длительного кашля. Медицинский персонал часто является источником инфекции для пациентов, в том числе для новорожденных. Обновление стратегий вакцинации вызвано ростом заболеваемости в мире (рассматривается внедрение дополнительных бустеров) и необходимости защиты детей первых месяцев жизни (рассматривается обеспечение пассивной защиты путем вакцинации беременных).

Типы вакцин. Используют комбинированные КДС-содержащие вакцины, в состав которых входит: инактивированная коклюшная бактерия (цельноклеточная [wP] либо бесклеточная в виде отдельных очищенных белков [aP]), дифтерийный анатоксин (в стандартном содержании [D] или уменьшенном [d]), и столбнячный анатоксин [T] (таблица 3.1).

Путь введения: внутримышечно (содержат алюминиевый адъювант).

Таблица 3.1. Аббревиатуры комбинированных КДС-содержащих вакцин

Аббревиатуры		Состав
DTwP/ DTaP	АКДС/ АаКДС	Адсорбированные дифтерийный и столбнячный анатоксины, комбинированные с цельноклеточным/ бесклеточным коклюшным компонентом
Tdap	АаКДС-М	Адсорбированные дифтерийный (с уменьшенным содержанием антигена) и столбнячный анатоксины, комбинированные с бесклеточным коклюшным компонентом

Цельноклеточные коклюшные вакцины [wP] используют с середины 20 века, их применяют для рутинной вакцинации в Беларуси (таблица 3.2). Ряд стран перешли на использование бесклеточных коклюшных вакцин [aP]: с 1980-х (Япония) или с конца 1990-х (страны Европы, США).

Согласно НКП Беларуси, КДС-содержащие вакцины вводят ребенку в 2, 3, 4 и 18 месяцев, бустерную дозу вакцины от дифтерии и столбняка вводят в 6 и 16 лет (и далее каждые 10 лет до возраста 66 лет), бустерную дозу моновакцины от дифтерии – в 11 лет.

Для ранее не вакцинированных детей старше 1 года и взрослых ВОЗ рекомендует трехдозовую схему 0 – (≥ 4 недели) – (≥ 6 месяцев) с использованием DTP-содержащих вакцин для детей 1-7 лет, и Td или Tdap для детей >7 лет, подростков и взрослых; в дальнейшем необходимо введение двух последующих бустерных доз Td или Tdap с интервалами ≥ 1 года.

Таблица 3.2. Комбинированные вакцины с коклюшным компонентом, зарегистрированные на 01.12.2021 [5]

	АКДС (Микроген)	Эупента (LG Chem) и вакцина от Serum Institute of India ¹	Гексаксим (Sanofi Pasteur)	Инфанрикс Гекса (GSK) ²	Тетраксим (Sanofi Pasteur)	Инфанрикс (GSK)	Адасель (Sanofi Pasteur)
Столбняк							
Дифтерия	D	D	D	D	D	D	d
Коклюш	wP	wP	aP	aP	aP	aP	ap
Полио							
ХиБ				отдельно ³			
Гепатит В							
Min возраст ⁴	3 месяца	6 недель	6 недель	6 недель	2 месяца	2 месяца	4 года
Max возраст ⁴	4 года	Детям ⁵	Детям ^{5,6}	36 месяцев	<13 лет	Детям ⁵	Нет ограничений

Примечания: ¹ ВОЗ преквалифицирован целый ряд пятикомпонентных вакцин АКДС-ХиБ-ГВ: ComBE Five (Biological E., Индия), Shan-5 (Sanofi Healthcare India, Индия), вакцина от Serum Institute of India (Индия), Easyfive-ТТ (Panacea Biotec, Индия), Eupenta (LG Chem, Южная Корея), Pentabio (PT Bio Farma (Persero), Индонезия);

² также зарегистрирована вакцина Инфанрикс-Полио+ХиБ (GSK);

³ ХиБ компонент находится отдельно, добавляется перед введением;

⁴ согласно инструкциям по применению;

⁵ детьми в Беларуси считаются лица в возрасте до 18 лет; вакцины со стандартным содержанием дифтерийного анатоксина (D) преимущественно вводят детям до 7 лет;

⁶ иммуногенность у детей старше 24 месяцев в клинических исследованиях не изучена.

Таблица 3.3. Состав коклюшного компонента в бесклеточных вакцинах, мкг/дозу [54]

	Вакцина	РТ коклюшный токсин	ФНА филаментозный геммаглоутинин	PERT пертактин	ГМ агглютиноген фимбрий
DTaP	Гексаксим (Sanofi)	10	5	3	5
	Ифанрикс Гекса (GSK)	25	25	8	-
Tdap	Адасель (Sanofi)	2,5	5	3	5
	Бустрикс (GSK)*	8	8	2,5	-

Примечание: *не зарегистрирована в Беларуси.

Вопросы и ответы

Насколько отличается эффективность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин?

Эпидемиологическая эффективность цельноклеточных вакцин составляет 70-90% (ранее она варьировала еще шире в зависимости от используемого штамма, но сейчас низкоиммуногенные штаммы не используют). В систематическом обзоре эффективность цельноклеточных коклюшных вакцин оценивается в 78% (эффективность наиболее высока в предотвращении тяжелых форм болезни), причем показано что серия из

трех первичных доз без последующего бустера также обеспечивает защиту для детей первых пяти лет жизни (ВОЗ 2015).

Эффективность бесклеточных коклюшных вакцин более стандартизирована и в систематическом обзоре оценивается в 67-84%.

Наблюдательные исследования показывают около 50% снижения частоты тяжелого коклюша в младенчестве уже после введения однократной дозы коклюшной вакцины (wP или aP), и не менее 80% после введения двух доз.

Длительность сохранения иммунитета при использовании цельноклеточных вакцин составляет 5-7 лет, бесклеточных – 4-5 лет. То есть бесклеточные вакцины демонстрируют несколько более быстрое угасание иммунитета и могут иметь меньшее влияние на развитие инфекции и ее передачу (позиционный документ ВОЗ по вакцинам от коклюша [3]). Вместе с тем, наиболее критично защитить от коклюша ребенка первых лет жизни (так как именно в этом возрасте дети демонстрируют наиболее тяжелое течение), и с этим хорошо справляются вакцины обоих типов.

Говоря о длительности сохранения иммунитета, следует отметить, что в настоящее время отмечается его быстрое угасание и после перенесенного естественного заболевания: если в начале и середине 20 века перенесенный коклюш обеспечивал практически пожизненный иммунитет, то в 1995 году он составлял около 20 лет, в 1997 году – около 7-10 лет, в 2002 году – около 3,5-12 лет. В целом считают, что повторное заболевание коклюшем у лиц, не получающих бустерные дозы вакцины, в настоящее время возможно до 3 раз за жизнь [100].

Насколько отличается безопасность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин?

ВОЗ называет КДС-содержащие вакцины одними из наиболее безопасных вакцин, в том числе для использования у беременных и пациентов с иммунодефицитами. Наиболее реактогенным в КДС-содержащих вакцинах является коклюшный компонент, но нужно помнить, что риски всех нежелательных реакций намного более высоки при заболевании коклюшем, чем при вакцинации коклюшной вакциной любого типа. Тем не менее, профиль безопасности лучше у бесклеточных вакцин, содержащих отдельные очищенные белки *B.pertussis*, чем у цельноклеточных, содержащих в том числе липополисахарид [LPS] и другие бактериальные компоненты (таблица 3.4).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями являются длительный безутешный плач и фебрильные судороги.

Частота нежелательных реакций может возрастать с каждым последующим бустером DTaP.

Tdap является менее реактогенной по сравнению с DTaP, так как содержание коклюшных антигенов в ней меньше.

Таблица 3.4. Частота нежелательных реакций DTwP и DTaP [80]

Нежелательные реакции		Цельноклеточные вакцины [wP]	Бесклеточные вакцины [aP]
Местные	Покраснение	1 из 3	1 из 4
	Отек	2 из 5	1 из 4
	Боль	1 из 2	1 из 4
Системные легкой степени	Беспокойство	1 из 2	1 из 3
	Отказ от еды	1 из 5	1 из 10
	Снижение активности	1 из 3	1 из 10
Системные умеренной и выраженной степени	Безутешный плач >3 часов	1 из 100	1 из 1 000
	Лихорадка >40°C	1 из 330	1 из 16 000
	Судороги	1 из 1 750	1 из 14 000
	Острая энцефалопатия	1 из 110 000	<1 из 1 000 000

Что такое гипотонически-гипореспонсивные эпизоды (ГГЭ) и какова тактика при их возникновении?

ГГЭ были впервые описаны в середине 1990-х как нежелательное событие в виде вазомоторной реакции, развивающейся у детей первых 6 месяцев жизни через 3-5 часов после вакцинации коклюш-содержащими (wP) вакцинами. Характерно внезапное начало с появления таких признаков как 1) мышечная гипотония, то есть вялость, 2) гипореспонсивность, то есть снижение или отсутствие ответных реакций, и 3) бледность или цианоз [24].

ГГЭ не представляют опасности, но их проявления (ребенок внезапно «обмяк» и не отвечает на внешние раздражители) могут порядком испугать родителей.

Частота ГГЭ при использовании DTwP составляет 1 на 1-2 тысячи вакцинаций. Нет генетической предрасположенности: у ребенка, развившего ГГЭ, риск повторного эпизода при введении последующих доз DTwP не выше чем общепопуляционный. Число случаев ГГЭ в США резко снизилось после внедрения бесклеточной коклюшной вакцины (DTaP).

Так какую вакцину от коклюша выбрать – цельноклеточную или бесклеточную?

В Беларуси вакцинация с использованием вакцин, содержащих бесклеточный коклюшный компонент, проводится детям, имеющим противопоказания к введению вакцин, содержащих цельноклеточный коклюшный компонент, а также относящимся к следующим категориям: часто и длительно болеющие дети; дети с фебрильными судорогами в анамнезе; дети, имеющие аллергические заболевания (атопический дерматит); недоношенные дети; дети со стабильной и прогрессирующей неврологической патологией (болезнь Дауна, детский церебральный паралич, болезни нервной системы) [16].

По мнению ВОЗ, замена в схеме вакцинации цельноклеточной и бесклеточной вакцины одна на другую не должна привести к значимым изменениям в иммуногенности и безопасности вакцинации (при том, что

общая частота нежелательных реакций при использовании бесклеточной вакцины ниже). Учитывая более высокую стоимость и ограниченные производственные мощности производителей бесклеточных вакцин, ВОЗ рекомендует странам сохранить цельноклеточные вакцины в проведении первичной вакцинации и рассматривать переход с цельноклеточного на бесклеточный компонент для первичной вакцинации в случаях введения дополнительного бустера или начала вакцинации беременных.

Какова тактика вакцинации от коклюша при сопутствующих неврологических состояниях?

Исследования показывают краткосрочное повышение риска развития фебрильных судорог после введения некоторых вакцин: цельноклеточной коклюшной (АКДС), КПК, КПКВ, и ПКВ. Наиболее высокий риск имеют дети с личным или семейным анамнезом судорог. Нет доказательных данных за то, что эпизод фебрильных судорог может повлечь повреждение мозга или развитие эпилепсии, обострить течение и ухудшить прогноз сопутствующих неврологических заболеваний. Совпадение по времени вакцинации ребенка с первичной манифестацией некоторых неврологических расстройств может вводить родителей в заблуждение о возможной причинной связи [86].

Вакцинацию от коклюша детей с недавними судорогами следует отложить до исключения прогрессирующих неврологических заболеваний или установления причины произошедших судорог. Детям со стабильными неврологическими заболеваниями, в том числе с медикаментозно хорошо контролируемым судорожным синдромом, следует проводить вакцинацию от коклюша, при этом используя бесклеточную коклюшную вакцину АаКДС [86] (таблица 3.5).

Судороги у кого-либо из членов семьи ребенка не являются противопоказанием к вакцинации и не должны служить причиной для отсрочек в вакцинации.

Таблица 3.5. Тактика введения вакцин с коклюшным компонентом при сопутствующих неврологических состояниях [54]

Сопутствующее состояние	Рекомендация
Судороги ранее	Отложите вакцинацию и наблюдайте; вакцинируйте после начала лечения и стабилизации неврологических нарушений
Предполагаемое неврологическое нарушение	
Эпизод неврологического нарушения между дозами прививки	Вакцинируйте
Стабильное/ разрешившееся неврологическое нарушение	

Есть ли особенности вакцинации недоношенных детей от коклюша?

Переносимость вакцинации у недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении в целом такая же, как и у недоношенных. У детей с экстремально низкой массой тела при рождении (<1000 г) описаны

более частые эпизоды апноэ и брадикардии со снижением сатурации после использования АКДС (но не АаКДС), а также при использовании комбинированной вакцины АаКДС-ГВ-ИПВ-ХиБ. При этом никакого значимого негативного влияния на последующее клиническое состояние ребенка эти кардиоваскулярные события не оказывали. Предрасполагающими факторами развития апноэ после вакцинации являлись эпизод апноэ в период 24 часов до вакцинации, меньший гестационный возраст, масса тела <2000 г на момент вакцинации и оценка по шкале Score of Neonatal Acute Physiology II <10 баллов; таких детей рекомендуют наблюдать в течение 48 часов после вакцинации, если они находятся в отделении [86].

Поскольку недоношенные до момента завершения первичной серии вакцинации от коклюша (по сути, до возраста 6 месяцев) имеют повышенный риск развития коклюша и его осложнений, следует привить бесклеточной коклюшной вакциной (Тdap) персонал больницы, оказывающий помощь беременной и новорожденному, а также совместно проживающих членов семьи. В ряде стран вакцинацию от коклюша (Тdap) рутинно получают беременные в срок 27-36 недель, а также все проживающие с ними небеременные подростки и взрослые однократно.

Почему в отдельных КДС-вакцинах различается содержание дифтерийного анатоксина?

Содержание дифтерийного анатоксина в вакцинах: дети первых четырех лет жизни должны получать вакцину со стандартным содержанием дифтерийного анатоксина [D]; у детей 4 лет и старше по мнению ВОЗ уже могут использоваться вакцины с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина [d], а у детей начиная с 7 лет следует использовать только их [d]; национальный календарь США рекомендует использовать Тdap (вместо DТаР) с возраста 7 лет. Возрастные диапазоны использования отдельных зарегистрированных в Беларуси вакцин согласно инструкциям производителей приведены в таблице выше.

Что такое реакция Артюса и какова тактика последующего введения КДС-содержащих вакцин?

Реакция Артюса (местная реакция гиперчувствительности III типа, развивающаяся в течение 4-12 часов после введения антигена) связана с образованием иммунных комплексов в месте инъекции, которые могут образовываться при частом введении бустерных доз вакцины от столбняка в случае наличия высоких сывороточных концентраций IgG к столбняку.

Реакция Артюса является редкой и неопасной нежелательной реакцией, не является противопоказанием к последующему введению Тdap с любым интервалом (в случае наличия показаний).

Тем не менее, ААР рекомендует в случае развития реакции Артюса после введения предыдущей дозы вакцины, отложить введение на 10 лет после последней вакцины, содержащей столбнячный анатоксин [86].

Нужно ли выдерживать интервалы до и после введения КДС-вакцин и вакцин, в которых дифтерийный или столбнячный токсины используются в качестве белка-конъюгата?

Технология конъюгирования полисахаридных антигенов с белком (получения гликоконъюгатов) позволила достичь полноценный иммунный ответ на полисахаридные антигены капсульных бактерий – ХиБ, пневмококка и менингококка серогрупп ACWY. Как белок-носитель для конъюгации могут использовать дифтерийный анатоксин (D), генетически модифицированный перекрестно-реагирующий материал (CRM, cross-reacting material) дифтерийного токсина, или столбнячный анатоксин (T).

Вакцины от ХиБ, пневмококка и менингококка, содержащие белки дифтерийного и столбнячного анатоксинов в качестве конъюгатов (D, CRM, T) можно вводить с любым интервалом до вакцин, содержащих дифтерийный и/или столбнячный анатоксин либо одновременно с ними, но в случае введения позже – требуется соблюдение интервала.

Кому нужны бустерные вакцинации от коклюша?

Поскольку поствакцинальный иммунитет к коклюшу со временем угасает, ВОЗ рекомендует введение дополнительных бустеров после первичной серии вакцинации. По мнению ВОЗ, первичную серию вакцинации из трех доз оптимально завершить до 6 месяцев жизни, бустерную вакцинацию провести в возрасте 1-6 лет (предпочтительно в течение второго года жизни), а также требуется периодическое введение бустеров в дальнейшем для защиты от коклюша у более старших детей и взрослых (решение о которых следует принимать с учетом местной эпидемиологической ситуации).

В большинстве стран Европы бустеры с коклюшным компонентом вводят дошкольникам (детям 4-6 лет) и подросткам (11-16 лет). В некоторых странах, например, в США (рисунок 3.1), Австрии, Греции, Италии, Чехии Tdap вводят также и взрослым каждые 10 лет (в том числе лицам ≥ 65 лет, среди которых число случаев коклюша по крайней мере в 100 раз выше, чем зарегистрированных).



Рисунок 3.1. CDC: люди всех возрастов нуждаются в вакцинации от коклюша [76]

Почему бустерная вакцинация от коклюша нужна для школьников?

В условиях введения единственного коклюшного бустера в возрасте 18 месяцев, следует предполагать угасание противокклюшного иммунитета у привитых детей уже к школьному возрасту. Это отражают данные по прививочному статусу заболевших коклюшем в Беларуси: болеют непривитые младенцы и дошкольники, но привитые дети школьного возраста (рисунок 3.2).

Кроме того, в этом случае школьники могут являться источником инфекции для младших детей в семье. Исследования показывают, что основными источниками заражения детей коклюшем являются другие дети в семье (до половины всех случаев), а также матери, другие члены семьи и одноклассники [11, 89] (рисунок 3.3).

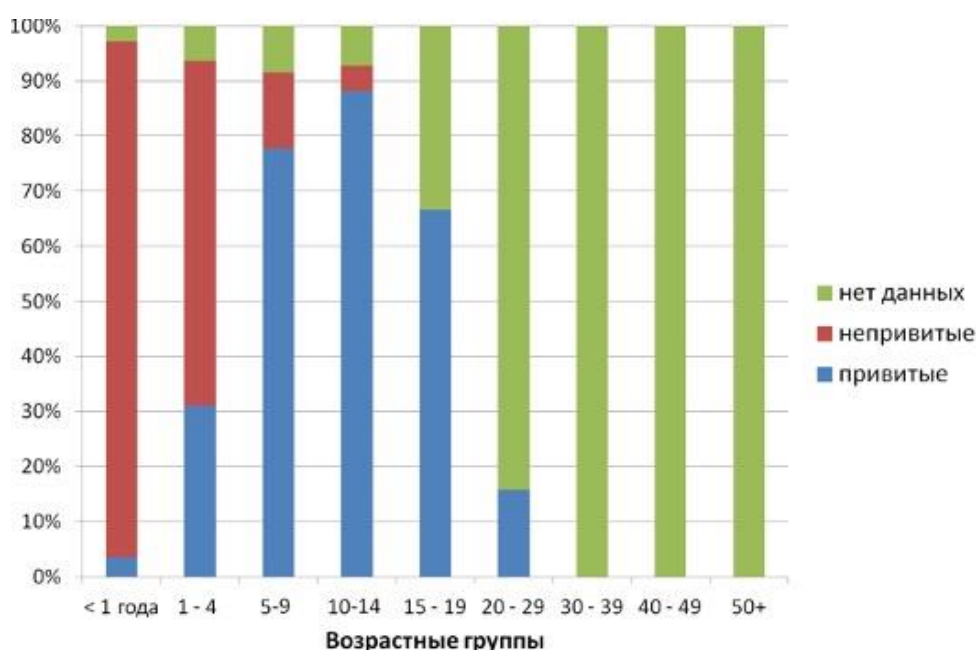


Рисунок 3.2. Прививочный статус лиц разного возраста, заболевших коклюшем в Беларуси [11]

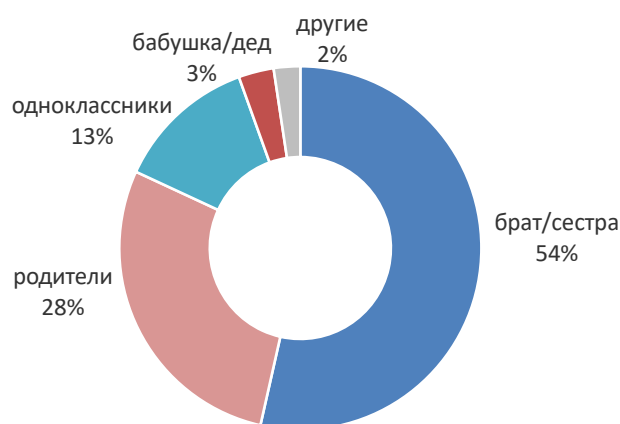


Рисунок 3.3. Источники заражения коклюшем для детей в Беларуси, n=127 [11]

С возрастом симптоматика коклюша у детей становится более мягкой: реже регистрируются эпизоды тяжелой дыхательной недостаточности с апноэ, наиболее характерна симптоматика длительно существующего кашля, в том числе без четких коклюшных приступов. В исследованиях коклюш является основной причиной длительного (>14 дней) кашля неясной этиологии у детей: так, коклюш выявляли у 37,2% школьников 5-16 лет в Соединенном Королевстве, длительность кашля у которых на момент обследования составила 112 (38-191) дней ([53], исследование проведено до введения бустерной вакцинации детей 6 лет), и у 52,2% детей 2-17 лет с длительным кашлем в России [13].

С какой целью многие страны вакцинируют от коклюша беременных?

В последние годы целый ряд стран ввел рутинную вакцинацию беременных от коклюша. Основанием явились данные об эффективности вакцинации беременных в профилактике коклюша у детей первых месяцев жизни (пассивно переданные от матери антитела защищают ребенка до момента выработки им собственных антител в результате вакцинации) (рисунок 3.4), а также накопленные широкие данные о безопасности использования aP-содержащих вакцин у беременных (Tdap в течение десятилетий используется у беременных в Африке для элиминации столбняка новорожденных). При этом грудное вскармливание само по себе не защищает от коклюша: исследование продемонстрировало, что ни факт грудного вскармливания, ни его длительность не влияет на риск заболеть коклюшем у детей первых 6 месяцев жизни [73].

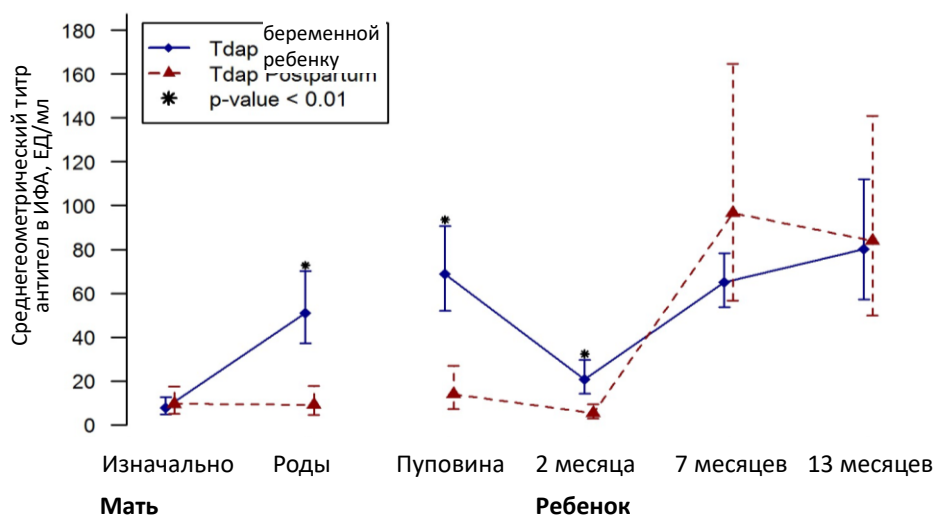


Рисунок 3.4. Уровни антител к коклюшному токсину* у матери и ребенка при вакцинации беременной (сплошная линия) и при вакцинации ребенка после 2 месяцев жизни (пунктирная линия) [70]

*также в исследовании оценивали уровни антител к другим антигенам *B.pertussis*: пертактину, филаментозному геммаглоптину и агглютиногену фимбрий; полученные графики демонстрировали стереотипную картину.

Так, в США, Австралии, Соединенном Королевстве и многих странах Европы все беременные независимо от прививочного статуса при каждой беременности получают Tdap однократно на сроке 27-36 недель. Пик антител регистрируется через 2 недели после вакцинации. Вакцинация не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности, срок родоразрешения и на вес ребенка при рождении [72].

ВОЗ рекомендует странам, в которых несмотря на высокий охват вакцинацией младенцев сохраняются случаи смерти детей первого года жизни от коклюша, рассмотреть вакцинацию беременных однократной дозой Tdap во 2-3 триместре (по крайней мере за 15 дней до планируемых родов).

Беременность – это время возможностей, в том числе возможности защитить мать и будущего ребенка от ряда инфекционных болезней (включая грипп, COVID-19 и коклюш) путем вакцинации. Доступность врачебного наблюдения беременных делает эту возможность легко реализуемой.

Таблица 3.6. Когда лучше привиться в контексте беременности [110]

При подготовке к беременности	Во время беременности	После родов
<ul style="list-style-type: none"> ▪ В рамках календаря ▪ По эпид показаниям (путешественники) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Грипп* (нельзя привить заранее, поскольку прививки появляются только накануне эпидсезона) ▪ COVID-19 (вакцины безопасны, а тяжелые формы у беременных часты) ▪ Коклюш (основная цель – защита ребенка первых месяцев жизни) ▪ Срочная защита беременной: столбняк, дифтерия, плюс (в определенных регионах) ЖЛ, менингококк 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Любые, в том числе кормящей матери
	Противопоказаны живые вакцины: КПК за ≥ 3 месяца до беременности (США за ≥ 4 недель), живая гриппозная	Противопоказана вакцина от желтой лихорадки (если нет экстренных показаний)

Примечание. *следует использовать инактивированную вакцину от гриппа (ПВ); она может быть введена на любом сроке беременности, сразу, как только появляется новая вакцина от гриппа для предстоящего сезона.

Что такое стратегия кокона и зачем вакцинировать от коклюша медработников?

Поскольку дети чаще всего заражаются коклюшем при домашних контактах, в медицинских и детских учреждениях, важным представляется создание вокруг них иммунного окружения путем вакцинации их тесных контактов (стратегия кокона).

В исследованиях показано, что некоторые профессиональные группы имеют повышенный риск заболеть коклюшем, в том числе учителя – в 4 раза, медработники – в 2 раза. Основным источником заражения

коклюшем взрослых являются коллеги по работе, такую связь удастся установить по крайней мере в трети случаев всех заражений [39].

Внутрибольничная передача коклюша детям описана в целом ряде наблюдений. Так, при анализе серии внутрибольничных вспышек было показано, что чаще всего они происходили в отделениях новорожденных (включая отделения интенсивной терапии и выхаживания недоношенных), источниками инфекции чаще всего являлись сотрудники отделений, в меньшей степени – матери и другие дети, число заболевших в среднем составило 6 (от 2 до 26) человек при каждой вспышке [66].

Кандидатами на введение бустерной дозы вакцины от коклюша могут быть члены семьи и другие тесные контакты непривитого ребенка, включая ухаживающих за ним, медицинские работники, особенно вовлеченные в оказание помощи беременным и новорожденным (ВОЗ считает их приоритетной группой), работники детских учреждений и учреждений длительного пребывания. ААР рекомендует всем медицинским работникам вводить бустерную дозу вакцины с коклюшным компонентом (Tdap) каждые 10 лет [86].

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Базовая информация

Пневмококковая инфекция – респираторная инфекция, проявляющаяся носительством пневмококка в носоглотке, либо развитием заболевания в виде неинвазивных форм (например, острого среднего отита и пневмонии без бактериемии) либо инвазивных форм (сепсис, гнойный менингит, пневмония с бактериемией). Наиболее подвержены развитию клинически значимых форм пневмококковой инфекции дети первых 5 лет жизни и лица старше 65 лет. Серотипы пневмококка (*S.pneumoniae*) различаются по распространенности в популяции, заразности и способности вызывать инвазивные формы болезни. В вакцины входит набор серотипов пневмококка, которые ответственны за развитие большей части инвазивных пневмококковых заболеваний.

Типы вакцин: существуют полисахаридные и конъюгированные вакцины от пневмококковой инфекции (таблица 4.1). Конъюгированные вакцины используют с возраста 6 или 8 недель. Полисахаридные вакцины не используют у детей младше 2 лет, длительность антительного ответа после их введения более короткая, они не формируют иммунологической памяти, и не влияют на носительство пневмококка в носоглотке.

Таблица 4.1. Вакцины от пневмококковой инфекции, зарегистрированные на 01.12.2021 [5]

Вакцины		Торговые наименования	Серотипы пневмококка в составе вакцин
Конъюгированные***	10-валентная (ПКВ 10)	Синфлорикс (GSK)*	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
	13-валентная (ПКВ 13)	Превенар13 (Pfizer)**	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
Полисахаридные	23-валентная (ППСВ 23)	Пневмовакс23 (MSD)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Примечания: *в состав входят белки для конъюгации (PD – D-белок *H. influenzae*, T – столбнячный анатоксин и D – дифтерийный анатоксин) и адъювант (алюминия фосфат); **в состав входит белок для конъюгации (дифтерийный анатоксин CRM₁₉₇) и адъювант (алюминия фосфат); ***ВОЗ преквалифицирована также конъюгированная вакцина Pneumosil (Serum Institute of India).

Показания к вакцинации: вакцинация против пневмококковой инфекции может проводиться рутинно детям первых лет жизни и взрослым старше 65 лет, кроме того, защиты требуют группы риска по развитию инвазивных пневмококковых инфекций (позиционный документ ВОЗ по вакцинам от пневмококка [107]).

Схемы вакцинации при использовании конъюгированных вакцин зависят от возраста ребенка (таблица 4.2). ПКВ вводят строго внутримышечно, ППСВ вводят внутримышечно или подкожно.

ПКВ сочетаются с любыми другими вакцинами, входящими в НКП.

Таблица 4.2. Схемы вакцинации от пневмококковой инфекции с использованием конъюгированных вакцин

Вакцина	Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Min интервалы между первичными дозами	Возраст введения бустера	Min интервал до бустера
ПКВ13 и ПКВ10	6 недель – 6 месяцев*	3+1	1 месяц	11-15 месяцев	6 месяцев
	7-11 месяцев	2+1	2 месяца	11-15 месяцев	6 месяцев
	≥24 месяцев, подростки и взрослые	2+1	1 месяц	11-15 месяцев	2 месяца
ПКВ13	12-23 месяцев	2	2 месяца	Не вводят	-
	≥24 месяцев, подростки и взрослые	1	-	Не вводят	-
ПКВ10	12 месяцев – 5 лет**	2	2 месяца	Не вводят	-

Примечания: *согласно НКП, рутинно используется схема 2+1 и возраст введения составляет 2, 4 и 12 месяцев; при иммунизации недоношенных и детей из групп риска используют только схему 3+1;

**согласно инструкции по применению, утвержденной в Беларуси, у детей старше 5 лет ПКВ10 не применяют (такого ограничения нет в большинстве других стран).

Вакцинация от пневмококка ведет к снижению заболеваемости инвазивными и (в меньшей степени) неинвазивными пневмококковыми инфекциями: как вызванными входящими в вакцины серотипами пневмококка, так и нозологиями в целом.

Вопросы и ответы

Какие серотипы пневмококка выделяют в Беларуси?

Известно около 90 серотипов пневмококка. В Беларуси выделяют различные серотипы при назофарингеальном носительстве (рисунок 4.1) и при неинвазивных и инвазивных заболеваниях (рисунок 4.2). Большая часть выделенных серотипов входит в состав ППСВ и ПКВ.

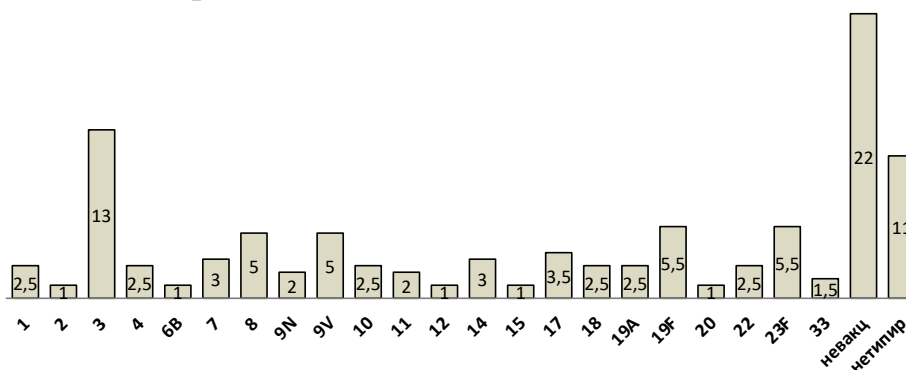


Рисунок 4.1. Распределение серотипов S. pneumoniae в назофарингеальных образцах, выделенных в Беларуси (n=200), % [10]

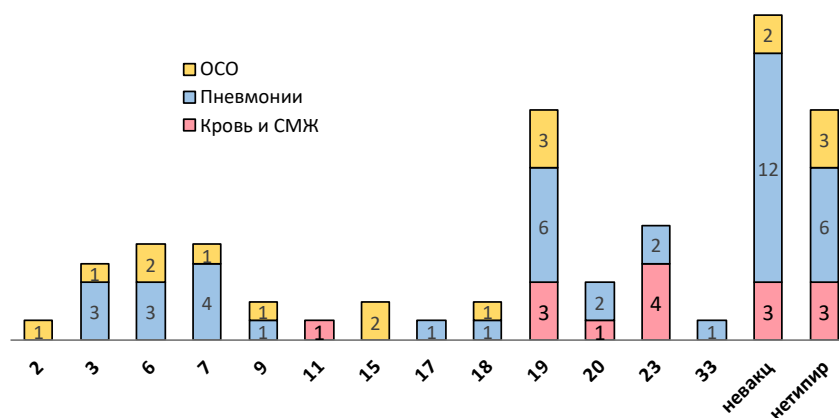


Рисунок 4.2. Распределение серотипов *S. pneumoniae* при неинвазивных пневмококковых инфекциях: остром среднем отите (n=17) и пневмонии (n=42), и инвазивных: сепсисе и менингите (n=15) [12]

В странах Европы ПКВ13 охватывает 73-100% серотипов, которые вызывают развитие инвазивных пневмококковых заболеваний у детей младше 5 лет. В этой возрастной группе серотипы 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А вызывают 15,6-59,7% инвазивных пневмококковых заболеваний в зависимости от страны и периода проведения исследования [7].

При внедрении ПКВ13 или ПКВ10 в Беларуси потенциально можно рассчитывать на значительное снижение заболеваемости (таблица 4.3).

Таблица 4.3. Частота выделения отдельных серотипов *S. pneumoniae*, входящих в состав конъюгированных пневмококковых вакцин [10]

Серотипы пневмококка	Частота (%) выделения отдельных серотипов, входящих в вакцины		
	ПКВ7	ПКВ10	ПКВ13
1		2,5	2,5
3			13,0
4	2,5	2,5	2,5
5		0	0
6А			8,3
6В	1,0	1,0	1,0
7F		3,0	3,0
9V	5,0	5,0	5,0
14	3,0	3,0	3,0
18С	2,5	2,5	2,5
19А			2,5
19F	5,5	5,5	5,5
23F	5,5	5,5	5,5
Итого	25,0	30,5	54,3

Какие особенности иммунного ответа на полисахаридные антигены и гликоконъюгаты?

В отличие от ответа на белковые антигены, иммунный ответ на полисахаридные антигены неполноценный: он недостаточный у детей первых двух лет жизни, при нем не формируются клетки памяти, и не вырабатываются IgG на слизистых (таблица 4.4).

Таблица 4.4. Особенности ответа на полисахариды и гликоконъюгаты

Иммунный ответ	На полисахарид	На конъюгат полисахарида с белком
Антительный ответ у детей первых 2 лет жизни	Нет или низкий	Протективный
Длительность ответа	Короткая	Длительная
Клетки памяти и созревание афинности	Нет (то есть нет усиления ответа на повторное введение антигена)	Есть
IgG на слизистых	Нет (то есть нет влияния вакцинации на носительство микроба на слизистых)	Есть

Поэтому полисахаридные вакцины сейчас используют ограниченно, чаще используют вакцины на основе полисахарид-белковых конъюгатов.

В качестве белков-носителей для конъюгации полисахаридных антигенов производители вакцин часто используют дифтерийный и столбнячный анатоксины, однако нужно помнить, что эти низкие дозы анатоксинов не обеспечивают иммунизации от дифтерии и столбняка.

Какова длительность сохранения защитного титра антител после вакцинации от пневмококка?

Общая длительность сохранения антител после вакцинации детей и взрослых любой из пневмококковых вакцин составляет не менее 5 лет. При необходимости продления защитного действия, используют бустерную вакцинацию.

Кто относится к группам риска пневмококковых инфекций?

К группам риска относят лиц, имеющих:

- хронические сердечно-сосудистые заболевания (в особенности синие врожденные пороки сердца или сердечную недостаточность);
- хронические заболевания легких (включая астму на базисной терапии высокими дозами оральных кортикостероидов);
- сахарный диабет;
- нарушение целостности барьера ЦНС, включая ликворрею и кохлеарный имплант (или ожидающие проведение данной операции);
- гемоглобинопатии, включая серповидно-клеточную анемию;
- анатомическую или функциональную асплению;
- врожденные иммунодефициты, ВИЧ-инфекцию;
- хроническую почечную недостаточность, нефротический синдром;
- злокачественные новообразования и другие заболевания, требующие приема иммуносупрессивных средств или лучевой терапии;
- множественную миелому;
- пересадку солидных органов (ожидающие трансплантацию солидных органов, или непривитые после трансплантации);
- хронические болезни печени;
- злоупотребление алкоголем.

Снижает ли вакцинация от пневмококка частоту возникновения острого среднего отита (ОСО)?

Да. Среди доказанных мероприятий, профилактирующих развитие ОСО, ААР называет вакцинацию от пневмококка и гриппа (таблица 4.5).

Таблица 4.5. Рекомендации ААР по профилактике острого среднего отита [61]

Ожидаемый эффект	Мероприятия
Профилактика развития ОСО	Вакцинация от пневмококка Вакцинация от гриппа Грудное вскармливание по крайней мере 6 месяцев Исключение контакта с табачным дымом
Снижение частоты рецидивов ОСО	Тимпаностомическая трубка

Поскольку ОСО вызывает целый ряд микроорганизмов (помимо *S.pneumoniae*, к основным возбудителям относят нетипируемые *H.influenzae* (NTHi) и *M.catarrhalis*), а в ПКВ представлены не все циркулирующие серотипы пневмококка, следует ожидать, что вакцины обеспечат меньший уровень защиты от ОСО, чем от инвазивных пневмококковых инфекций (сепсис, менингит, тяжелая пневмония).

Мета-анализ показал, что использование ПКВ у детей первых 2 лет жизни вело к снижению на 29% частоты ОСО, вызванного всеми (в том числе не входящими в состав вакцин) серотипами пневмококка [74]. Кокрановский обзор показывает снижение частоты ОСО всего на 6-7% [59]. Хотя это снижение и не столь выраженное, на популяционном уровне оно ведет к значительному снижению бремени заболевания. Исследования также демонстрируют ряд других полезных эффектов вакцинации, например, снижение количество посещений врача по поводу отита (на 40%) [106], снижение частоты постановки тимпаностомических трубок [78], а также общий экономический эффект.

Предотвращает ли вакцинация от пневмококка рецидивирующий ОСО?

Рецидивирующий ОСО определяют как наличие ≥ 3 эпизодов ОСО за 6 месяцев или ≥ 4 эпизодов ОСО за 12 месяцев (включая не менее 1 эпизода за предшествующие 6 месяцев), он может потребовать установки тимпаностомической трубки – инвазивной хирургической процедуры, которую у детей дошкольного возраста обычно проводят под общей анестезией [55].

Факторы риска развития рецидивирующего ОСО включают:

- первый эпизод ОСО в возрасте до 6 месяцев [69];
- тяжелые и рецидивирующего ОСО у других членов семьи;
- посещение организованных детских учреждений (больше вирусных ОРИ, некоторые из которых будут сопровождаться ОСО);
- братья и сестры младше пяти лет, посещающие детский сад [48];
- недоношенность (больше, чем низкая масса тела при рождении);

- предрасполагающие сопутствующие заболевания, например, расщелина неба, синдром цилиарной дискинезии, синдром Дауна.

Вакцинация от гриппа и пневмококка умеренно снижает частоту рецидивов ОСО. Так, после внедрения ПКВ13 в США распространенность рецидивирующего ОСО у детей младше 6 лет снизилась с 17 до 11% [67]. Кроме того, в исследовании показано снижение числа осложнений и частоты постановки тимпаностомических трубок [37].

В странах, где ПКВ не вводят рутинно, ААР предлагает вакцинировать младенцев и детей раннего возраста с высоким риском рецидива ОСО, предпочтительно уже в первые месяцы после рождения.

Исследования не показали пользы от введения ПКВ детям старше 2 лет для предотвращения рецидивирующих ОСО [79]. Это связано с тем, что по мере взросления детей с рецидивирующими ОСО значимость пневмококковой инфекции в развитии рецидивов снижается.

Тем не менее, ААР предлагает вводить ПКВ ранее не привитым детям старше 2 лет с рецидивирующим ОСО для предотвращения инвазивных заболеваний и пневмококковой пневмонии, поскольку они имеют повышенный риск развития этих заболеваний.

Также ААР предлагает детям старше 2 лет с рецидивирующим ОСО после завершения иммунизации ПКВ13 ввести ППСВ23, чтобы перекрыть более широкий спектр серотипов пневмококка.

Дополнительные меры, которые могут быть использованы для профилактики рецидивирующего ОСО, помимо вакцинации от гриппа и пневмококка, включают выявление и ликвидацию предрасполагающих состояний (например, воздействия табачного дыма, использования соски-пустышки дольше 6 месяцев), а также просвещение родителей о защитном влиянии грудного вскармливания и о рисках, связанных с посещением детьми раннего возраста организованных коллективов [ААР, ААФР].

Отличаются ли выбор антибиотика и его дозы для лечения ОСО у привитых и непривитых от пневмококка детей?

ОСО – наиболее частая педиатрическая нозология, которая требует назначения антибактериального лечения.

Препаратом первой линии для лечения ОСО как у непривитых, так и у привитых от пневмококка детей является высокодозный амоксициллин или амоксициллин/ клавуланат (90мг/кг/сутки по амоксициллину) [61].

В регионах, где проводят рутинную вакцинацию от пневмококка, происходит изменение этиологического спектра ОСО со снижением роли *S.pneumoniae* и выходом на первое место нетипируемой *H.influenzae* (NTHi), которая может быть продуцентом β-лактамаз. Поэтому некоторые эксперты предлагают в качестве препарата первой линии использовать именно ингибитор-защищенный пенициллин (амоксициллин/ клавуланат). В любом случае, ингибитор-защищенный пенициллин следует назначить при подозрении на NTHi, например, при наличии у ребенка конъюнктивита, проведении антибактериальной терапии амоксициллином

в предыдущие 30 дней, или наличии в анамнезе рецидивов ОСО, не ответивших на лечение амоксициллином [26].

В состав пневмококковых вакцин включены серотипы *S.pneumoniae*, которые сопряжены с наибольшим уровнем антибактериальной резистентности, поэтому ранее оговаривали возможность использования стандартных доз амоксициллина (45 мг/кг/сутки) для лечения ОСО у привитых от пневмококка детей. Однако в настоящее время всем детям – и привитым, и непривитым от пневмококка – для лечения ОСО назначают только высокодозный амоксициллин, поскольку даже на фоне сохранения высокой чувствительности пневмококков к амоксициллину в эпоху рутинного использования ПКВ13, продолжает сохраняться небольшой риск заражения пенициллин-резистентными штаммами *S.pneumoniae*. Назначение стандартных доз амоксициллина (45 мг/кг/сутки) возможно только в регионах, где задокументирован низкий уровень пенициллин-резистентности *S.pneumoniae* [26].

Влияет ли вакцинация на общепопуляционный уровень носительства пневмококка?

Большинство исследований, оценивающих влияние ПКВ на носоглоточное носительство, показали, что вакцинация не меняет общий уровень носительства пневмококка в популяции.

У детей, особенно посещающих детские учреждения, частота носительства пневмококка довольно высока и может достигать 60% даже после вакцинации ПКВ [38].

Носительство пневмококков у взрослых также встречается часто, особенно у тех, кто проживает совместно с детьми. В исследовании около 20% взрослых развивали кратковременное носительство, а 10% оставались носителями в течение >4 месяцев (средняя продолжительность носительства составила 7 недель) [21].

Что такое замещение серотипов?

Поскольку с помощью вакцинации от пневмококка мы боремся по сути с нормальной флорой носоглотки, при уходе вакцинных серотипов из широкой циркуляции их естественную биологическую нишу займут невходящие в вакцину серотипы, то есть произойдет замещение серотипов [serotype replacement] – это является платой за удаление из циркуляции наиболее инвазивных серотипов и оптимально было бы чтобы их заместили менее инвазивные серотипы (хотя это нельзя предсказать).

Так, замещение серотипов после внедрения 7-компонентной вакцины (ПКВ7) привело к распространению ряда не входящих в вакцину серотипов (1, 5, 7F), что потребовало их включения в состав 10- и 13-компонентных вакцин (ПКВ10 и ПКВ13). В некоторых регионах после внедрения ПКВ7 достаточно быстро широкое распространение получил пенициллин-резистентный серотип 19A, что потребовало включения его в состав ПКВ13 [77].

Какие особенности вакцинации отдельных категорий детей?

Недоношенных детей (≤ 37 недель гестации) грудного возраста вакцинируют с 6-недельного возраста по четырехдозовой схеме 3+1 (три первичные дозы с интервалом 1 месяц и бустер в 11-15 месяцев, см. таблицу 4.2 выше). Польза вакцинации ПКВ особенно высока у глубоко недоношенных детей (≤ 28 недель гестации), особенно имеющих незрелость дыхательной системы, поэтому в этом случае не следует ни отказываться от вакцинации, ни переносить ее сроки. Однако при этом, в связи с потенциальным риском апноэ (имеющимся при применении любых вакцин), проведение первой вакцинации ПКВ следует осуществлять в условиях стационара под врачебным наблюдением в течение не менее чем 48 часов [7].

Детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток вакцинируют по четырехдозовой схеме 3+1, начиная через 3-6 мес после трансплантации, вводят три первичные дозы с интервалом 1 месяц и бустер через 6 месяцев после третьей первичной дозы [7].

Детям с ВИЧ-инфекцией или аспленией CDC не рекомендуют делать в один день вакцины Мен4 и ПКВ13, так как это приводит к снижению иммунного ответа на некоторые антигены пневмококковой вакцины [19].

Детям в возрасте 2 лет и старше, входящим в группу высокого риска и ранее получившим курс вакцинации ПКВ, может быть назначена ППСВ, интервал между введением вакцин должен быть не менее 8 недель.

Когда вакцинация от пневмококка показана взрослым?

Наибольшее бремя пневмококковой инфекции приходится не только на детей раннего возраста, но и на пожилых людей.

Основным источником инфекции для пожилых являются дети – носители пневмококка. В странах, где введена рутинная вакцинация детей ПКВ, достигнуто существенное снижение заболеваемости пневмококковой инфекцией лиц ≥ 65 лет.

Рекомендации CDC по вакцинации взрослых [42]:

1) Одна доза ППСВ всем взрослым ≥ 65 лет. Вакцина ППСВ23 обеспечивает наиболее широкое покрытие серотипов пневмококка: в ее состав входит 12 серотипов, общих с ПКВ13, а также дополнительные 11 серотипов, обуславливающих 32-37% инвазивных пневмококковых заболеваний у лиц ≥ 65 лет.

2) Дополнительная доза ПКВ13 взрослым ≥ 65 лет из групп риска заражения пневмококковой инфекцией: проживающим в домах престарелых или учреждениях длительного ухода, проживающим в регионах с низким охватом детей ПКВ13, а также путешественникам в регионы, где нет рутинной вакцинации детей ПКВ13. Если принято решение о введении ПКВ13, то сначала следует ввести ее, а затем, как минимум через год – ППСВ23.

3) Одна доза ППСВ23 лицам в возрасте от 2 до 64 лет, относящимся к группам риска пневмококковой инфекции:

- курильщики сигарет в возрасте ≥ 19 лет (но не потребители бездымных табачных изделий и никотиновых вейпинговых продуктов);
- злоупотребление алкоголем;
- хроническое заболевание печени, включая цирроз;
- хронические сердечно-сосудистые заболевания (но не включая артериальную гипертензию);
- хронические заболевания легких (включая ХОБЛ, эмфизему, астму) у взрослых ≥ 19 лет;
- сахарный диабет;
- имеющие кохлеарный имплантат или ожидающие его установки;
- ликворрея;
- функциональная или анатомическая аспления;
- серповидноклеточная анемия и другие гемоглобинопатии;
- врожденные или приобретенные иммунодефициты, например, клеточные, гуморальные, дефицит комплемента (особенно C1-4) и фагоцитоза (за исключением хронической гранулематозной болезни);
- генерализованные злокачественные опухоли;
- ВИЧ-инфекция;
- лейкозы, лимфомы (включая болезнь Ходжкина), множественная миелома;
- медикаментозная иммуносупрессия, включая длительный прием системных кортикостероидов и лучевую терапию;
- трансплантация солидных органов;
- хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром.

Какие основные противопоказания к вакцинации от пневмококковой инфекции?

Противопоказанием к вакцинации от пневмококковой инфекции является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины (включая дифтерийный анатоксин и другие белки для конъюгации полисахаридных антигенов в ПКВ). К состояниям, требующим предосторожности, относится текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Инвазивные пневмококковые заболевания или пневмония в анамнезе не являются противопоказаниями к вакцинации от пневмококка [86].

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Базовая информация

Менингококковая инфекция – это воздушно-капельная инфекция, имеющая широкий спектр проявлений от бессимптомного носительства и назофарингита до инвазивных, или генерализованных форм (менингококцемия, гнойный менингит, отдельные органые поражения), которые сопряжены с высокой летальностью (до 10-15% заболевших). Бремя инфекции связано как с летальностью, особенно среди детей первых лет жизни, и развитием инвалидизирующих последствий, так и с возможностью возникновения вспышек в коллективах среди подростков и молодых взрослых (например, в студенческих кампусах и в армии).

Типы вакцин: в настоящее время используют полисахаридные вакцины (защищающие от менингококка серогрупп А и С), конъюгированные вакцины (защищающие от менингококка серогрупп А, С, или четырех серогрупп А, С, Y и W135), и белковые рекомбинантные вакцины (от менингококка серогруппы В) (таблица 5.1).

Конъюгированные вакцины содержат белок для конъюгации (например, в вакцину Менактра в качестве белка-конъюгата входит небольшое количество дифтерийного анатоксина), рекомбинантные вакцины содержат адьювант (обе вакцины – нерастворимые соли алюминия).

Полисахаридные вакцины от менингококка используют весьма ограниченно, кроме того, они неэффективны у детей до 2 лет.

Таблица 5.1. Типы вакцин от менингококковой инфекции

Серогруппы менингококка	Аббревиатура	Торговое название	Год выхода	Возраст применения
Полисахаридные				
А и С		Разные вакцины		
Конъюгированные (полисахарид-белковый конъюгат)				
ACYW (Мен4)	MenACWY-DT	Menactra (Sanofi Pasteur) ^{1,2}	2005	9 мес–55 лет
	MenACWY-CRM	Menveo (GSK) ²	2010	2 мес–55 лет
	MenACWY-TT	MenQuadfi (Sanofi Pasteur)	2020	С 2 лет
	MenACWY-TT	Nimenrix (Pfizer) ²	2012	≥6 мес
С	MenC	Разные вакцины		
А	MenA-TT	MenAfriVac (Ser Inst India)	2010	2– 29 лет
Белковые (субкапсульные белки N.meningitidis серогруппы В)				
В	MenB-FHbp	Trumenba (Pfizer) ¹	2014	10– 25 лет
	MenB-4C	Bexsero (Novartis)	2015	2 мес–17 лет

Примечания: ¹ зарегистрированы в Беларуси; ² преквалифицированы ВОЗ.

Показания к вакцинации. Профилактические прививки против менингококковой инфекции рекомендуются лицам из групп риска, а также по эпидемическим показаниям (при вспышках заболевания, особенно в закрытых коллективах); во многих странах проводят рутинную иммунизацию от менингококковой инфекции.

Схемы вакцинации от менингококковой инфекции зависят от используемой вакцины (таблица 5.2). Путь введения – внутримышечно.

Таблица 5.2. Схемы вакцинации от менингококковой инфекции

Вакцина	Возраст	Схема вакцинации*	
		Первичная серия	Бустер
МенАСWУ Менактра	9-23 месяца	2 дозы с интервалом 3 месяца	Рутинно не показан*
	2-55 лет	Однократно	
МенВ Бексеро** ***	2-5 месяцев	3 дозы с интервалом ≥ 1 месяца	На втором году жизни (в 12-23 месяца)
	6-11 месяцев	2 дозы с интервалом ≥ 2 месяцев	На втором году жизни, с интервалом ≥ 2 мес
	12 мес–10 лет	2 дозы с интервалом ≥ 2 месяцев	Не требуется
	11-17 лет	2 дозы с интервалом ≥ 1 месяца	Не требуется
МенВ Труменба**	≥ 10 лет	2 дозы с интервалом 6 месяцев, либо 3 дозы с интервалом между первой и второй дозой ≥ 1 месяца, между второй и третьей дозой ≥ 4 месяцев	Рутинно не показан*

Примечания: *бустер возможен при сохраняющемся риске инвазивной менингококковой инфекции (для вакцины Менактра в этом случае бустер вводят однократно лицам 15-55 лет, если с момента введения предыдущей дозы прошло не менее 4 лет);

**прививки против менингококка серогруппы В не взаимозаменяемы;

***не зарегистрирована в Беларуси.

Вопросы и ответы

Какова заболеваемость инвазивными формами менингококковой инфекции в Беларуси?

Беларусь относится к странам с низкой эндемичностью эпидемического процесса менингококковой инфекции. На протяжении от 1990-х до начала 2010-х заболеваемость инвазивными формами (менингитом и менингококцемией) превышала эпидемический порог ($>2,0$ случаев на 100 тысяч населения), но последнее десятилетие мы находимся в фазе относительного эпидемиологического благополучия – заболеваемость за последние годы составляла около 0,5 на 100 тысяч (рисунок 5.1). Сложно спрогнозировать точное время начала следующего эпидемического подъема заболеваемости менингококковой инфекцией, однако обозначившиеся «ножницы» между снижением заболеваемости и ростом уровня летальности являются неблагоприятным прогностическим показателем.

Летальность от менингококковой инфекции, в начале 20 века составлявшая 70-90%, снизилась после внедрения серотерапии (в 1905) и антибактериальных препаратов (сульфаниламидов в 1937 и пенициллина

в 1945), однако сохраняется достаточно высокой и в настоящее время, в развитых странах составляя 7-11% при спорадических случаях и до 20% в период вспышек [27]. Такой уровень летальности уже не может быть снижен только совершенствованием медицинской помощи заболевшим (молниеносное течение затрудняет раннее начало лечения), большую роль играет предотвращение заболеваний с помощью вакцинации.

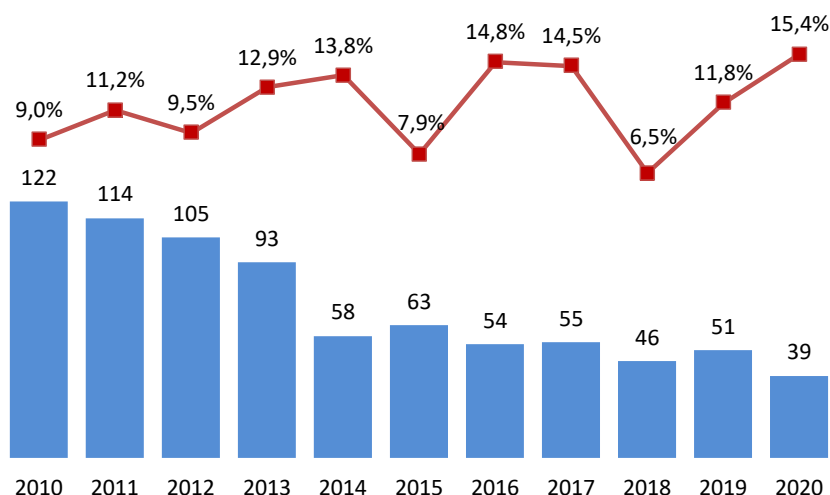


Рисунок 5.1. Динамика заболеваемости (по абсолютному числу случаев ежегодно) и летальности (в %) от инвазивных форм менингококковой инфекции в Беларуси за период 2010-2020 годов [18]

Какие возрастные группы наиболее часто заболевают инвазивными формами менингококковой инфекции в Беларуси?

В возрастной структуре заболевших в Беларуси за прошедшее десятилетие преобладали дети первых двух лет жизни (56,5%) и дошкольники (вместе они составили около 2/3 заболевших), однако вовлекались также более старшие дети и взрослые (рисунок 5.2). Уровень заболеваемости менингококковой инфекцией во всем мире также является самым высоким среди детей младшего возраста, но во время эпидемических вспышек высокий уровень заболеваемости может регистрироваться среди детей старшего возраста и подростков.

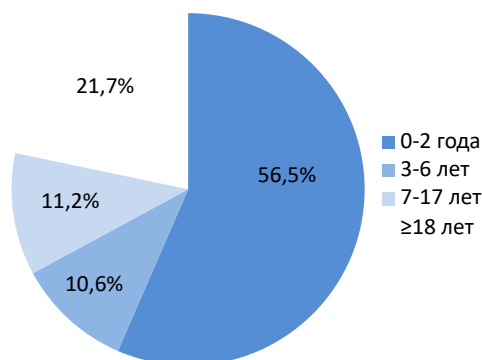


Рисунок 5.2. Возрастная структура заболевших инвазивными формами менингококковой инфекции в Беларуси за период 2010-2020 годов [18]

Помимо высокой заболеваемости, дети первых лет жизни показывают высокую летальность от менингококковой инфекции, что во многом связано с более быстрым прогрессированием жизнеугрожающих состояний: так, время от появления первых неспецифических симптомов до госпитализации у детей 15-16 лет составило 22 часа, а у детей до года – 13 часов [91].

Какие возрастные группы являются основными резервуарами менингококка, демонстрируя высокую частоту носительства?

Основными промоутерами эпидпроцесса менингококковой инфекции являются лица молодого возраста, формирующие широкий резервуар носителей возбудителя.

По данным метаанализа 89 исследований, проведенных в 28 странах [32], распространенность носительства низкая у детей первых лет жизни (около 4,5% у годовалых детей), но достигает максимума в возрасте 19-20 лет (23,7%) и снижается у взрослых с течением жизни (7,8% у 50-летних), рисунок 5.3 (слева). В целом, до 10% подростков и молодых взрослых являются бессимптомными временными носителями, и частота носительства значительно повышается с течением времени нахождения их в организованных коллективах (в первую очередь речь о новобранцах в армии и о студентах-первокурсниках в общежитиях).

Таким образом, если наиболее высокое бремя заболеваемости инвазивной менингококковой инфекцией отмечается среди детей (в особенности первых 2 лет жизни), то основными источниками инфекции *N.meningitidis* являются лица молодого возраста – носители возбудителя. Такая картина не характерна для двух других основных возбудителей инвазивных инфекций в европейском регионе (*S.pneumoniae* и *H.influenzae* типа b), основными источниками инфекции при которых являются носители дети младшего возраста (рисунок 5.3 справа).

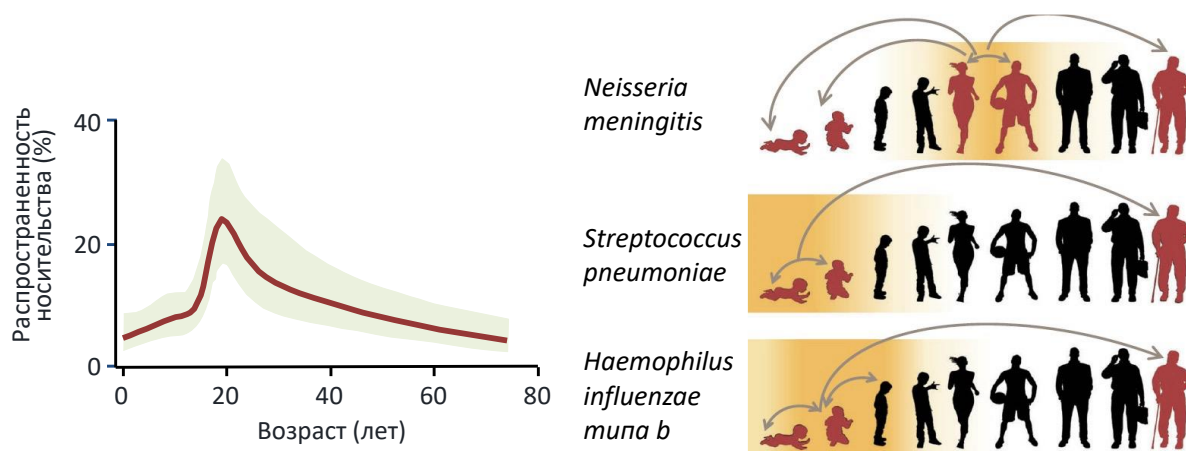


Рисунок 5.3. Распространенность носительства менингококка в зависимости от возраста (слева) [75] и возрастные группы, служащие основным резервуаром при трех основных инвазивных инфекциях (справа) [96]

Кто относится к группам риска менингококковой инфекции?

Выделяют группы риска тяжелого течения менингококковой инфекции и группы риска заражения менингококком.

К группам риска тяжелого течения менингококковой инфекции относят лиц, имеющих:

- первичные иммунодефициты, в том числе дефекты C5-C7 компонентов системы комплемента, а также получающих анти-C5 (экулизумаб);
- ВИЧ-инфекцию;
- нарушения барьера ЦНС: ликворрею, кохлеарный имплантат (или планирующих проведение данной операции);
- функциональную или анатомическую асплению;
- ожидающих трансплантацию солидных органов, или непривитых после трансплантации.

К группам риска повышенной вероятности заражения (контакта с менингококком) относят следующих лиц:

- работников бак лабораторий и инфекционных стационаров;
- путешественников в страны Африки южнее Сахары и паломников в Умру, Мекку и Медину;
- проживающих на территории текущей вспышки менингококка;
- лиц молодого возраста, проживающих организованно: студентов (особенно первокурсников в общежитиях), воспитанников закрытых учреждений, призывников и новобранцев.

Как уже было сказано выше, наиболее подверженные возрастным группам – это дети первых 5 лет жизни и взрослые старше 60 лет (высокая заболеваемость инвазивными формами), а также подростки 13-17 лет (высокий уровень носительства).

Какие из менингококков вызывают инвазивные заболевания?

Отдельные штаммы менингококка обладают разной степенью инвазивности.

В основу классификации менингококков положено серологическое или молекулярное типирование. Серологическое типирование отражает структуру капсульных полисахаридов менингококка; выделяют 13 отдельных серогрупп, 6 из которых (А, В, С, W-135, X, Y) вызывают инвазивные формы менингококковой инфекции.

Молекулярное типирование отражает структуру генома менингококков; отдельные сиквенс-типы менингококка объединяют в клональные комплексы. Лишь небольшая часть клональных комплексов является гиперинвазивными, но они могут сохранять стабильность в течение десятилетий. Отдельные клональные комплексы могут находиться в пределах одной серогруппы (например, ST-1, ST-4 и ST-5 комплексы почти исключительно включают менингококков серогруппы А), либо включать менингококки разных серогрупп (например, ST-11 комплекс включает серотипы W и С), примеры приведены в таблице 5.3.

Таблица 5.3. Некоторые основные клональные комплексы менингококка, их ассоциация с развитием инвазивного заболевания и с серогруппами [104]

Клональный комплекс	Шанс развить инвазивное заболевание, а не носительство, OR (95% CI)	Серогруппы у заболевших				
		В	С	W-135	Y	Прочие и нетипируемые
ST-11	52 (20–135)	11%	80%	6%		3%
ST-23	0,2 (0,1–0,7)	10%		3%	56%	31%
ST-32	0,9 (0,4–2,2)	82%	5%		3%	10%
ST-35	0,3 (0,1–1,1)	50%	4%			46%
ST-162	0,8 (0,4–1,18)	82%		6%		12%
ST-269	6,1 (0,5–12,8)	86%			5%	9%
ST41/44	1,1 (0,5–2,3)	79%	2%		2%	17%

Как менялся серогрупповой пейзаж менингококков в Беларуси и в мире, циркуляция каких серогрупп отмечается в настоящее время?

Исторически наибольшую заболеваемость инвазивными формами менингококковой инфекции регистрировали в «менингитном поясе» – странах Африки южнее Сахары, и обусловлена она была главным образом менингококками серогруппы А ($\geq 90\%$). После широкого внедрения вакцины МенА в этих странах в 2010-х заболеваемость резко снизилась. Менингокок А также вызывал бóльшую часть менингококковых инфекций в развивающихся странах в первой половине 20 века, но сейчас его роль гораздо меньшая. В Европе исторически преобладали менингококки серогрупп С и в меньшей степени В, и первые программы рутинной вакцинации в Европе включали именно вакцину МенС [88].

Возрастающая миграция населения привела к распространению новых серогрупп менингококка. Так, в 2000 году произошла вспышка заболеваний, вызванных менингококком серогруппы W135, связанная с паломниками на хадж в Саудовскую Аравию. Сейчас международные медико-санитарные правила регламентируют обязательную [mandatory] вакцинацию от менингококков серогрупп ACWY для паломников на хадж (посещение городов Умра, Мекка и Медина) [101]. Глобальное распространение к настоящему времени приобрели также менингококки серогруппы Y. Менингококки еще одной инвазивной серогруппы – X пока вызывают главным образом локальные вспышки заболевания в Африке южнее Сахары, но угроза их распространения сохраняется.

В Беларуси резкий подъем заболеваемости инвазивными формами менингококковой инфекции отмечался с конца 1960-х (в 1969 году заболеваемость составила 639 случаев – 7,2 на 100 тысяч населения) и в последующем заболеваемость сохранялась высокой с максимумом в 1985 году (1013 случаев – 10,3 на 100 тысяч). В 1990-х заболеваемость стала снижаться (в 1994 году составила 375 случаев – 4,7 на 100 тысяч), в период 2000-х годов снизилась до уровня эпидемиологического порога для стран с низкой эндемичностью (2,0 на 100 тысяч) и продолжила снижение в

последующем (в 2020 году составив всего 0,4 на 100 тысяч) [1, 18]. Преобладающей серогруппой менингококка в Беларуси была В, в меньшем числе случаев регистрировалась серогруппа С и редко – А.

В последнее десятилетие в Беларуси, как и во всем мире, регистрируется циркуляция множества серогрупп менингококка, характерна неустойчивость структуры серогрупп по годам и неравномерность их географического распределения (рисунок 5.4).

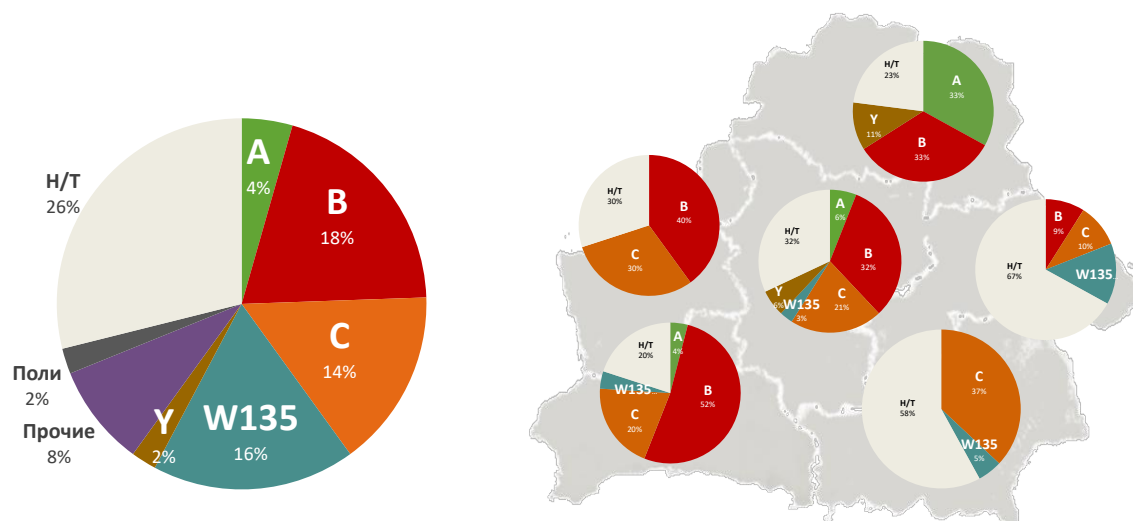


Рисунок 5.4. Серогрупповой пейзаж менингококков в Беларуси за период 2016-2020 (n=212) [108]

Какова роль вакцинации в контроле заболеваемости такими инвазивными инфекциями, как менингит и сепсис?

Три основных возбудителя, вызывающих инвазивные инфекции в европейском регионе – это ХиБ, пневмококк и менингококк.

Инвазивную ХиБ-инфекцию в связи с повсеместным внедрением рутинной вакцинации во многих регионах можно считать виртуально элиминированной (в Европе – уже к середине 1990-х) [99], в городе Минске рутинную вакцинацию от ХиБ проводят с 2008 года, во всей республике – с 2018 года.

Пневмококковая инфекция: произошло значительное снижение заболеваемости инвазивными формами (в Европе – уже к началу 2000-х) [23], в Беларуси с 2012 года проводят вакцинацию групп риска.

Менингококковая инфекция: несмотря на очевидные успехи вакцинации в отдельных регионах мира (например, кампания по вакцинации Мена в странах «менингитного пояса» в 2010-х), достижение контроля над менингококками инвазивных серогрупп остается современным вызовом.

Почему вакцину от менингококка серогруппы В создали только недавно?

В отличие от менингококков серогрупп ACWY, полисахарид менингококка серогруппы В является слабо иммуногенным, даже в случае

конъюгации его с белком-носителем. Долгое время не удавалось создать полноценную вакцину от менингококка серогруппы В, использовали только серосубтип-специфические вакцины на основе пузырьков наружной мембраны [OM vesicle vaccines], которые защищали против конкретных штаммов менингококка В, получивших распространение во время продолжающихся локальных вспышек.

Полноценные вакцины от менингококка серогруппы В создали только в 2010-х, используя технологию обратной вакцинологии [reverse vaccinology]: получив данные секвенирования генома менингококка провели компьютерный анализ генов, отвечающих за продукцию поверхностных белков и в особенности их эпитопов, которые непосредственно связываются антителами, на основании чего были отобраны и синтезированы пептиды-кандидаты, иммуногенность которых в последующем тестировали в опытах на животных. В настоящее время существует две вакцины от менингококка серогруппы В (см. таблицы 5.1 и 5.2 выше).

Поскольку белки внешней оболочки (входящие в состав вакцины от менингококка В) не столь группоспецифичны как капсульные полисахариды (входящие в состав вакцин от менингококков АСYW), показано влияние вакцинации от менингококка В на снижение частоты носительства менингококков всех серотипов [83]. Кроме того, вакцины от менингококка серогруппы В могут создавать протективный иммунитет и от других микробов рода *Neisseria*, например, от *N.gonorrhoea*.

От чего зависит выбор менингококковой вакцины и как отличаются стратегии вакцинации в отдельных странах Европы?

Выбор конкретной вакцины определяется эпидемиологической ситуацией: распространением и структурой серогрупп менингококка, выделенных от заболевших на конкретной территории.

Стратегии вакцинации от менингококковой инфекции включают реактивную вакцинацию (кампании вакцинации, проводимые на отдельных территориях с целью контроля текущих вспышек) и профилактическую вакцинацию (лиц групп риска или рутинную), таблица 5.4.

Таблица 5.4. Стратегии вакцинации от менингококковой инфекции

Стратегия		Цель
Реактивная вакцинация		Контроль вспышек
Профилактическая вакцинация	Вакцинация групп риска	Индивидуальная защита
	Рутинная вакцинация	Достижение коллективного иммунитета со снижением частоты носительства менингококка в популяции

В странах с высокой эндемичностью (заболеваемость >10 случаев на 100 тысяч населения) и промежуточной эндемичностью (2-10 случаев на 100 тысяч населения) ВОЗ рекомендует проводить кампании широкой

вакцинации всех лиц в возрасте 1-29 лет. Такая тактика была применена в странах «менингокочного пояса» Африки.

В США внедрена рутинная вакцинация 4-валентной вакциной плюс дополнительно проводят вакцинацию отдельных групп населения. В отдельных странах Европы реализуются различные подходы (таблица 5.5).

Таблица 5.5. Вакцины от менингококка в НКП Европейских стран на 21.06.2021 [109]

Вакцины	Страны	N
МенС	Кипр, Франция, Германия, Исландия, Лихтенштейн, Люксембург, Португалия	7
Мен4	Бельгия, Нидерланды	2
МенВ	Литва	1
МенС+ Мен4	Греция, Испания	2
Мен4+ МенВ	Австрия, Мальта, Соединенное Королевство	3
МенС+ Мен4+ МенВ	Ирландия, Италия	2
Нет вакцинации/ Нет покрытия стоимости	Болгария, Хорватия, Чехия, Дания, Эстония, Финляндия, Венгрия, Латвия, Норвегия, Польша, Румыния, Словакия, Словения, Швеция	14

В Беларуси в настоящее время речь идет об использовании вакцинации для индивидуальной защиты детей первых лет жизни от инвазивных форм менингококковой инфекции. Прививка МенАСУW доступна для проведения за собственные средства граждан, также рассматривается возможность начала вакцинации детей групп риска за средства госбюджета.

Какие основные противопоказания к вакцинации от менингококковой инфекции?

Вакцины от менингококка весьма безопасны. Противопоказаниями к вакцинации является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины (включая дифтерийный анатоксин для МенАСWУ); состояниями, требующими предосторожности – текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее [86].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астапов А.А. Этиологическая структура нейроинфекций в XXI веке в Беларуси. Журнал инфектологии. – 2018. – Том 10. – №1. – С.12.
2. Вакцины от гриппа: документ по позиции ВОЗ, ноябрь 2012 года [Vaccines against influenza. WHO position paper – November 2012]. Wkly Epidemiol Rec. – 2012. – Vol.87. – N.47. – P.461–476.
3. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ – август 2015 г. [Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015]. Wkly Epidemiol Rec. – 2015. – Vol.90. – N.35. – P 433–460.
4. Гам-КОВИД-Вак, Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Данные о регистрационном удостоверении № 10879/20/21. – Режим доступа: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/details/10879_20_21. – Дата доступа: 06.08.2021.
5. Иммунобиологические лекарственные средства (вакцины) в государственном реестре лекарственных средств Респ. Беларусь. – Режим доступа: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv. – Дата доступа 01.12.2021.
6. Инициатива COVAX. – Режим доступа: <https://www.gavi.org/covax-facility/>. – Дата доступа: 01.12.2021.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Превенар 13 (Prevenar 13). – Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10684_18_s.pdf. – Дата доступа – 01.12.2021.
8. Инструкция по применению Гам-Ковид-Вак-М. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1a5b8700-deea-426d-9482-dc9dbb6b0252&t=. – Дата доступа: 01.12.2021.
9. Инструкция по применению Инактивированной вакцины против коронавируса COVID-19 (Vero Cell). – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/VeroCell.pdf>. – Дата доступа: 01.12.2021.
10. Качанко, Е. Ф. Современные подходы к этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей, вызванных *S. Pneumoniae* и *H. Influenzae*: автореф. дис. ... канд мед. наук: 14.01.09 / Е. Ф. Качанко; БГМУ. – Минск, 2019. – 22 с.
11. Мартынов В.С., Колодкина В.Л. Лабораторно подтвержденные случаи коклюша: распространенность, возрастное распределение, молекулярная характеристика возбудителя // Респ. науч.-практ. конф. «Новые концепции и методы в микробиологии, вирусологии, иммунологии». РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, 13.12.2018.
12. Муравьев А.А., и соавт. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам серотипов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих в различных регионах Беларуси и Украины, выделенных у детей до 5 лет и пациентов старше 65 лет. КМАХ. – 2013. – Том 15. – №2. – С.147-158.
13. Намазова Л.С., и соавт. Является ли коклюш проблемой для российской педиатрии, и можем ли мы его победить? Педиатр фармакол.– 2006.– Том 3.– №4.– С.6-9.
14. О проведении вакцинации детей против инфекции COVID-19 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 21.12.2021 №1615.
15. О профилактических прививках : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 17.05.2018 г. №42 (Национальный календарь профилактических прививок. Перечень профилактических прививок по эпидемическим показаниям).
16. Об утверждении Инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 03.03.2014 г. №191.
17. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к транспортировке, хранению и использованию иммунобиологических лекарственных средств, проведению профилактических прививок, выявлению, регистрации и расследованию побочных реакций после профилактических прививок» : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 02.12.2013 г. №114.

18. Справка о движении инфекционных заболеваний по республике (все население) за 2010-2020 гг. – Минск, РЦГЭиОЗ, 2020. Х49
19. Administering Pneumococcal Vaccines. CDC. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/administering-vaccine.html>. – Дата доступа: 01.12.2021.
20. Ali K., et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* – 2021. – Vol.385. – P.2241-2251.
21. Almeida S.T., et al. Dynamics of Pneumococcal Carriage in Adults: A New Look at an Old Paradigm. *J Infect Dis.* – 2021. – Vol.223. – N.9. – P.1590.
22. Basic reproduction number. Wikipedia, the free encyclopedia. – Режим доступа: https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number. – Дата доступа: 01.12.2021.
23. Black S., et al. Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000-2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. – Vol.26. – P.771-777.
24. Bonhoeffer J., et al. Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine.* – 2004. – Vol.22. – P.563-568.
25. Bozio C.H., et al. Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19–Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity — Nine States, January–September 2021. *MMWR Weekly.* – 2021. – Vol.70. – N.44. – P.1539-1544.
26. Bradley J.S., et al. Nelson’s Pediatric Antimicrobial Therapy, 27th edition. American Academy of Pediatrics. – 2021. – 362 p.
27. Brandtzaeg P., et al. Classification and Pathogenesis of Meningococcal Infections. In: Christodoulides M. (ed.), *Neisseria meningitidis: Advanced Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* – 2011. – Vol.799. – P.21–36.
28. Brueggemann A.B., et al. The Invasive Respiratory Infection Surveillance (IRIS) Initiative reveals significant reductions in invasive bacterial infections during the COVID-19 pandemic. *MedRxiv preprint.* – Doi: 10.1101/2020.11.18.20225029.
29. Caini S., et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses.* – 2015. – Vol.9. – Suppl.1. – P.3-12.
30. Callaghan W.M., et al. Pregnancy-Related Mortality Resulting From Influenza in the United States During the 2009-2010 Pandemic. *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol.126. – N.3. – P.486-490.
31. CDC Vaccines & Immunizations: Immunization Schedules and Related Information. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/vaccines/>. Дата доступа: 01.12.2021.
32. Christensen H, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* – 2010. – Vol.10. – P.853-861.
33. Chu V.T., et al. Household Transmission of SARS-CoV-2 from Children and Adolescents. *N Engl J Med.* – 2021. – Vol.385. – P.954-956.
34. COVID-19 vaccine doses administered per 100 people. – Режим доступа: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccination-doses-per-capita>. – Дата доступа: 01.12.2021.
35. COVID-19 vaccine tracker and landscape. WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines/>. – Дата доступа: 01.12.2021.
36. COVID-19 vaccines: authorised by EMA. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized>. – Дата доступа: 01.12.2021.
37. Dagan R., et al. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis.* – 2016. – Vol.16. – N.4. – P.480-492.
38. Dananché C., et al. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in Children Aged <5 Years Hospitalized With or Without Pneumonia in Developing and Emerging Countries: A Descriptive, Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol.70. – N.5. – P.875.
39. De Serres G., et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis.* – 2000. – Vol. 182. – P.174-179.
40. Delahoy M.J., et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents — COVID-NET, 14 States, March 1, 2020–August 14, 2021. *MMWR Weekly.* – 2021. – Vol.70. – N.36. – P.1255-1260.

41. Dreskin S.C., et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Org J.* – 2016. – Vol.9. – N.1. – P.32.
42. Evidence to Recommendations for PCV13 use among adults ≥ 65 years old. ACIP. CDC. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/PCV13-etr.html>. – Дата доступа: 01.12.2021.
43. Flu activity was unusually low throughout the 2020-2021 flu season both in the United States and globally, despite high levels of testing. CDC. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm>. – Дата доступа: 01.12.2021.
44. Frenck R.W., et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* – 2021. – Vol.385. – P.239-250.
45. Frequently Asked Questions about COVID-19 Vaccination in Children. CDC. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/faq-children.html>. – Дата доступа: 01.12.2021.
46. Gargano J.W., et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2021. – Vol.70. – N.27. – P.977.
47. Genomic epidemiology of novel coronavirus – Global subsampling. – Режим доступа: <https://nextstrain.org/ncov/global>. – Дата доступа: 06.08.2021.
48. Gisselsson-Solén M., et al. Risk factors for carriage of AOM pathogens during the first 3 years of life in children with early onset of acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* – 2014. – Vol.134. – N.7. – P.684-690.
49. Graham B. The immunological benefits of mRNA and potential applications. ADVAC meeting, 4 Nov 2021.
50. Greinacher A.S.K., et al. Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). *Research Square preprint* 2021. – Doi: 10.21203/rs.3.rs-440461/v1.
51. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines.* – 2013. – Vol.12. – N.9. – P.1085-1094.
52. Harmonization of Requirements for Influenzae Vaccine. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf. – Дата доступа: 06.08.2021.
53. Harnden A., et al. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ.* – 2006. – Vol.333. – P.174-177.
54. Havers F.P., et al. Pertussis. *CDC Pink Book.* – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html>. – Дата доступа: 01.08.2018.
55. Heidemann C.H., et al. Danish guidelines on management of otitis media in preschool children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol.87. – P.154-163.
56. Influenza Vaccination During Pregnancy. ACOG Committee Opinion. *Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol.131. – N.4. – P.109-114.
57. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States [Промежуточные рекомендации CDC по использованию вакцин от COVID-19, разрешенных в США]. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>. – Дата доступа: 01.12.2021.
58. Irfan O., et al. Risk of infection and transmission of SARS-CoV-2 among children and adolescents in households, communities and educational settings: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* – 2021. – Vol.11. – P.05013.
59. Jansen A.G., et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – N.2. – P.CD001480.
60. Katz M.A., et al. Incidence of influenza virus infection among pregnant women: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2017. – Vol.17. – P.155.
61. Lieberthal A.S., et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* – 2013. – Vol.131. – N.3. – P. 964-999.
62. Liu X., et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* – 2021. – Vol.398. – P.856-69.

63. Lv Z., et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Microbes and Infection*. – 2020. – Vol.22. – N.4. – P.195-199.
64. Madhi S.A., et al. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *NEJM*. – 2014. – Vol.371. – P. 918-931.
65. Maltezou H.C., et al. Influenza immunization and COVID-19. *Vaccine*. – 2020. – Vol.38. – N.39. – P.6078–6079.
66. Maltezou H.C., et al. Nosocomial pertussis in neonatal units. *J Hosp Infect*. – 2013. – Vol.85. – P.243-248.
67. Marom T., et al. Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001-2011. *JAMA Pediatr*. – 2014. – Vol.168. – N.1. – P.68-75.
68. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow card reporting. 2021. – Режим доступа: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>. – Дата доступа: 01.12.2021.
69. Megged O., et al. Does Acute Otitis Media in the First Month of Life Increase the Risk for Recurrent Otitis? *Clin Pediatr (Phila)*. – 2018. – Vol.57. – N.1. – P.89.
70. Munoz F.M., et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. – 2014. – Vol.311. – N.17. – P.1760-1769.
71. NYT Coronavirus Vaccine Tracker. – Режим доступа: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. – Дата доступа: 01.12.2021.
72. Orenstein W.A., et al. The National Vaccine Advisory Committee: Reducing Patient and Provider Barriers to Maternal Immunizations. *Public Health Rep*. – 2015. – Vol.130. – P.10-42.
73. Pandolfi E., et al. Does Breastfeeding Protect Young Infants From Pertussis? Case-control Study and Immunologic Evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. – 2017. – Vol.36. – P.48-53.
74. Pavia M., et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. – 2009. – Vol.123. – N.6. – P.e1103-e1110.
75. Pelton S.I. Prevention of invasive meningococcal disease in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. – 2009. – Vol.28. – P.329-332.
76. Pertussis (Whooping Cough). CDC. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/pertussis>. – Дата доступа: 01.12.2021.
77. Pick H., et al. Pneumococcal serotype trends, surveillance and risk factors in UK adult pneumonia, 2013-18. *Thorax*. – 2020. – Vol.75. – N.1. – P.38.
78. Poehling K.A., et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. – 2007. – Vol.119. – N.4. – P.707-715.
79. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. – 2000. – Vol.106. – N.2. – P.362-366.
80. Possible Side effects from Vaccines. CDC. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm#tdap>. – Дата доступа: 01.08.2018.
81. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2011. – Vol.60. – N.33. – P.1128-1132.
82. Provisional COVID-19 Deaths by Sex and Age. CDC. – Режим доступа: <https://data.cdc.gov/NCHS/Provisional-COVID-19-Deaths-by-Sex-and-Age/9bhg-hcku>. – Дата доступа: 01.12.2021.
83. Read R.C., et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. – 2014. – Vol.384. – P.2123-2131.
84. Recommendations for influenza vaccine composition. WHO Global Influenza Programme. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations>. – Дата доступа: 06.08.2021.

85. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/mmwr>. – Дата доступа: 01.12.2021.
86. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd Edition. Editors D.W.Kimberlin, E.D.Barnett, R.Lynfield, M.H.Sawyer. American Academy of Pediatrics, 2021. – 1146 p.
87. Rosenblum H.G., et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson&Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2021. – Vol.70. – N.32. – P.1094.
88. Roupheal N.G., et al. Neisseria meningitidis: Biology, Microbiology, and Epidemiology. In: Christodoulides M. (ed.), Neisseria meningitidis: Advanced Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology. – 2012. – Vol. 799. – P.1-20.
89. Skoff T.H., et al. Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. Pediatrics. – 2015. – Vol.136. – P.635-641.
90. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid-19>. – Дата доступа: 06.08.2021.
91. Thompson M.J., et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet. – 2006. – Vol.367. – P.397-403.
92. Thompson M.G., et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-Country Retrospective Test Negative Design Study, 2010-2016. CID. – 2019. – Vol.68. – N.9. – P.1444-1453.
93. Tisa V., et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. J Prev Med Hyg. – 2016. – Vol.57. – N.1. – P.28-33.
94. Tricco A.C., et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. – 2013. – Vol.11. – P.153.
95. Vaccination of children and adolescents – Reactogenicity and adverse events. CDC. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#children>. – Дата доступа: 01.12.2021.
96. Vetter V., et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. Exp Rev Vaccines. – 2016. – Vol.15. – P.641-658.
97. Walter E.B., et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med. – 2022. – Vol.386. – P.35-46.
98. Wang W., et al. Global, regional, and national estimates of target population sizes for covid-19 vaccination: descriptive study. BMJ. – 2020. – Vol.371. – P.4704.
99. Watt J.P., et al. Global reduction of Hib disease: What are the next steps? Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona, 22–25 September 2002. J Pediatr. – 2003. – Vol.143. – N.6. – P.163-187.
100. Wendelboe A.M., et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis. – 2005. – Vol.24. – N.5. – P.58-61.
101. WHO International Health Regulations, Third Edition 2005. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580496>. – Дата доступа: 6.08.2021.
102. WHO recommendations for routine immunization - summary tables [Рекомендации ВОЗ по плановой иммунизации - сводные таблицы]. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>
103. WHO Vaccine Position Papers [Позиционные документы ВОЗ в отношении вакцин]. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers>
104. Yazdankhah S.P., et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of Neisseria meningitidis from the Czech Republic, Greece, and Norway. J Clin Microbiol. – 2004. – Vol.42. – P.5146-5153.
105. Zanettini C., et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. MedRxiv preprint. – 2020. – Doi: 2020.06.24.20129817.

106. Zhou F., et al. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*. – 2008. – Vol.121. – N.2. – P.253-260.
107. Пневмококковые конъюгированные вакцины для младенцев и детей в возрасте до 5 лет: документ по позиции ВОЗ, февраль 2019 года [Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019]. *Wkly Epidemiol Rec*. – 2019. – Vol.94. – N.8. – P.85-104.
108. Фёдорова И.В., Высоцкая В.С. Серогрупповой пейзаж менингококков в Беларуси за период 2016–2020 годы. Неопубликованные данные.
109. Meningococcal Disease: Recommended vaccinations. ECDC. – Режим доступа: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1>. – Дата доступа: 6.08.2021.
110. Guidelines for Vaccinating Pregnant Women. CDC. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html>. – Дата доступа: 6.08.2021.
111. Thompson MG, et al. Effects of Repeated Annual Inactivated Influenza Vaccination among Healthcare Personnel on Serum Hemagglutinin Inhibition Antibody Response to A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus during 2010–11. *Vaccine*. – 2016. – Vol.34. – N.7. – P.981–8.
112. Eidem S, et al. Persistence and avidity maturation of antibodies to A(H1N1)pdm09 in healthcare workers following repeated annual vaccinations. *Vaccine*. – 2015. – Vol.33. – P.4146–54.
113. Belongia EA, et al. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Rev Vaccines*. – 2017. – Vol.16. – N.7. – P.1–14.
114. Bartoszko JJ, et al. Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. – 2018. – Vol.36. – N.24. – P.3434–44.
115. Ho KS, et al. Missed opportunities for in-hospital vaccination? Influenza vaccination reduces 30-day readmission among patients with community acquired pneumonia: a propensity score match analysis. E-poster at American College of Chest Physicians Annual meeting 2019. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.450>. – Дата доступа: 6.08.2021.
116. Высоцкая В.С. Заболеваемость гриппом и охват вакцинацией в Беларуси. Неопубликованные данные.

ПРИЛОЖЕНИЯ

А. Национальный календарь профилактических прививок

[согласно постановлению МЗ РБ от 17.05.2018 №42]

Инфекции, от которых защищает прививка	Первые 12 ч	Возраст ребенка											
		3-5 сут	2 мес	3 мес	4 мес	6 мес	12 мес	18 мес	6 лет	7 лет	11 лет	16 лет	
Гепатит В													
Туберкулез													
Коклюш													
Дифтерия													*
Столбняк													*
ХиБ						<5 лет**							
Полиомиелит													
Пневмококк			***		***		***						
Корь													
Паротит													
Краснуха													
Грипп						6мес – 3 года				>3 лет****			

Примечания: *прививка от дифтерии и столбняка также показана взрослым в возрасте 26 лет и каждые последующие 10 лет жизни до достижения возраста 66 лет;

**прививка от ХиБ-инфекции также показана ранее не привитым детям в возрасте до 5 лет, имеющим одно из следующих заболеваний или состояний: хронический гепатит; цирроз печени; хронические заболевания почек, сердца и легких; иммунодефицитные состояния; муковисцидоз;

***прививка от пневмококка показана детям, имеющим одно из следующих заболеваний или состояний: иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, хронический гепатит, цирроз печени, заболевания, связанные с назначением иммуносупрессивной терапии или лучевой терапии, злокачественные новообразования, лейкозы, лимфомы, болезнь Ходжкина, после трансплантации донорского органа, врожденный иммунодефицит, функциональная или анатомическая аспления (серповидно-клеточная анемия, другие гемоглобинопатии, врожденная или приобретенная аспления); рецидивирующий острый гнойный средний отит (более 3 эпизодов в течение года); рецидивирующие пневмонии; бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки дыхательных путей, первичная цилиарная дискинезия, дефицит α 1-антитрипсина; пороки сердца, требующие гемодинамической коррекции и с обогащением малого круга кровообращения; наличие кохлеарного имплантата или планирование проведения данной операции; сахарный диабет; бронхиальная астма;

****прививка от гриппа показана ежегодно всем детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет; детям старше 3 лет и взрослым с хроническими заболеваниями; лицам с иммуносупрессией; лицам в возрасте старше 65 лет; беременным; медицинским, фармацевтическим работникам; детям и взрослым, находящимся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания; работникам государственных органов, обеспечивающим безопасность государства и жизнедеятельность населения.

В. Рекомендуемые источники информации о вакцинах

- Материалы ВОЗ** WHO Vaccine Position Papers [Позиционные документы ВОЗ в отношении вакцин], <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers>
WHO recommendations for routine immunization - summary tables [Рекомендации ВОЗ по плановой иммунизации - сводные таблицы], <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>
List of prequalified vaccines [Перечень преквалифицированных ВОЗ вакцин], <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>
- Материалы ААР, ACIP CDC** Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd Edition. Editors D.W. Kimberlin, E.D. Barnett, R. Lynfield, M.H. Sawyer. American Academy of Pediatrics, 2021. – 1146 p.
CDC Vaccines & Immunizations: Immunization Schedules and Related Information, <https://www.cdc.gov/vaccines>
Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). <http://www.cdc.gov/mmwr/>
- Книги и пособия** Vaccines. 6th Edition. Edited by S.A. Plotkin, W. Orenstein, P.A. Offit. Elsevier, 2012. – 1519 p. (Two volume set).
Australian Immunisation Handbook, <https://immunisationhandbook.health.gov.au>
Вакцинация для педиатра: уч.-метод. пособие / Н.В. Голобородько, И.Н.Ластовка. – Минск: БелМАПО, 2021. – 149 с.
- Образовательные курсы** ACIP CDC Immunization Courses: Webcasts and Self Study, <https://www.cdc.gov/vaccines/ed/courses.html>
WHO E-learning course on Vaccine Safety Basics, https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/ebasic/en/
ESPID Wiser Immuniser, <https://www.espid.org/content.aspx?Group=education&Page=wiser%20immuniser%20online%20course>
Advanced Course of Vaccinology, ADVAC, <https://www.advac.org>
- Ресурсы для пациентов** Immunization Action Coalition, www.immunize.org [материалы на русском языке – <https://www.immunize.org/handouts/russian.asp>]
Vaccine Education Center of the Children’s Hospital of Pennsylvania, <http://vaccine.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center>
PATH’s Vaccine Resource Library, www.vaccineresources.org
Vaccines.gov, <https://www.vaccines.gov>
CDC Vaccines & Immunizations: Immunization Schedules and Related Information, <https://www.cdc.gov/vaccines>
Привитые: любовь, страх и вакцины [телефильм]. Австралия 2013, <https://www.youtube.com/watch?v=GSDQPcMKJ1U>

Учебное издание

Голобородько Николай Владимирович
Дунаева Екатерина Ивановна

**ВАКЦИНАЦИЯ ОТ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Romans».

Печ. л. 4,06. Уч.-изд. л. 3,09. Тираж 50 экз. Заказ 23.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 3/1257 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор. 3.

ISBN 978-985-584-675-9



9 789855 846759