

Николай Голобородько
Инна Ластовка

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СОСТОЯНИЯМИ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

Н. В. Голобородько, И. Н. Ластовка

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СОСТОЯНИЯМИ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 615.37-053.2(075.9)
ББК 57.335.14+53.533я78
Г61

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета Е. И. Козорез; каф. поликлинической педиатрии Гродненского государственного медицинского университета

Голобородько, Н. В.

Г61 **Вакцинация детей с сопутствующими заболеваниями и состояниями : учебно-методическое пособие / Н. В. Голобородько, И. Н. Ластовка. – Минск : БГМУ, 2025. – 92 с.**

ISBN 978-985-21-1955-9.

Приведены данные по подходам к вакцинации детей с отдельными заболеваниями и состояниями: с иммунодефицитами, в том числе с ятрогенной иммуносупрессией (после трансплантации костного мозга и солидных органов, получающих противоопухолевую химиотерапию, болезнь-модифицирующие препараты при хронических соматических заболеваниях), с цитопениями (анемией, нейтропенией, тромбоцитопенией), с неврологической, аллергологической патологией, с патологией почек, недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении.

Предназначено для специальностей «Педиатрия», «Общая врачебная практика», «Неонатология», «Инфекционные болезни», слушателей повышения квалификации из числа врачей-педиатров, врачей общей практики, врачей-неонатологов, врачей-инфекционистов.

УДК 615.37-053.2(075.9)
ББК 57.335.14+53.533я78

ISBN 978-985-21-1955-9

© Голобородько Н. В., Ластовка И. Н., 2025
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Список сокращений	4
Введение	5
Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию.....	7
Вакцинация детей с острыми заболеваниями	18
Вакцинация детей с неврологическими заболеваниями	22
Вакцинация детей с гематологическими нарушениями.....	30
Вакцинация детей с хроническими соматическими заболеваниями	35
Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями и с анамнезом реакций гиперчувствительности на компоненты вакцин	41
Вакцинация недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении	49
Вакцинация окружения ребенка	58
Самоконтроль усвоения темы.....	61
Список использованной литературы.....	66
Приложение 1	73
Приложение 2	74
Приложение 3	75
Приложение 4	76
Приложение 5	77
Приложение 6	78
Приложение 7	79
Приложение 8	82
Приложение 9	86
Приложение 10	87
Приложение 11	89

ПРЕДИСЛОВИЕ

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с темой учебно-методического пособия.

Упоминание названий вакцин приведено в образовательных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

Учебно-методическое пособие подготовлено без использования искусственного интеллекта.

Авторы выражают благодарность заведующей отделом эпидемиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» В. С. Высоцкой, техническому специалисту офиса ВОЗ по инфекционным заболеваниям О. А. Дубовику, а также рецензентам настоящего пособия Е. И. Козорез и Н. В. Томчик.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БМП — болезнь-модифицирующие препараты
ВА — вакциноассоциированный
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПС — врожденный порок сердца
ГКС — глюкокортикостероиды
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИЛП — иммунобиологический лекарственный препарат
ИТП — иммунная тромбоцитопеническая пурпура
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
НКП — Национальный календарь профилактических прививок
ОРИ — острая респираторная инфекция
ПИД — первичный иммунодефицит
РСВ — респираторно-синтициальный вирус
СГБ — синдром Гийена–Барре
СМА — спинальная мышечная атрофия
СНР — серьезная нежелательная реакция
ФВД — функция внешнего дыхания
ФНО- α — фактор некроза опухолей альфа
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ЦНС — центральная нервная система
ААР — Американская академия педиатрии
АСИР — Консультативный комитет по практике иммунизации
CDC — центры по контролю за заболеваемостью США
Ig — иммуноглобулин
LPS — липополисахарид клеточной стенки Грам(–) бактерий

Аббервиатуры названий вакцин и ИЛП для пассивной иммунопрофилактики:

АБКДС — коклюш, дифтерия, столбняк-содержащие вакцины (с бесклеточным коклюшным компонентом)

АБКДС-М — коклюш, дифтерия, столбняк-содержащие вакцины (с бесклеточным коклюшным компонентом и уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина)

АцКДС — коклюш, дифтерия, столбняк-содержащие вакцины (с цельноклеточным коклюшным компонентом)

БЦЖ-М — живая аттенуированная вакцина от туберкулеза (штамм *M. bovis*)

ВВИГ — нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения

ВПЧ — вакцина от вируса папилломы человека
 ГВ — вакцина от гепатита В
 ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина
 КДС — коклюш, дифтерия, столбняк-содержащие вакцины
 КПК — вакцина от кори, паротитной инфекции и краснухи
 КПКВ — вакцина от кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы
 НЧИГ — нормальный человеческий иммуноглобулин
 ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина
 ПКВ — пневмококковая конъюгированная вакцина
 ПКИГ — нормальный человеческий иммуноглобулин для подкожного введения
 ППСВ — пневмококковая полисахаридная вакцина
 Хиб — вакцина от гемофильной инфекции типа b

ВВЕДЕНИЕ

Дети с сопутствующими заболеваниями в большей степени, чем здоровые дети, уязвимы перед инфекционными болезнями и **в большей степени нуждаются в защите**. Вакцинация — простой и эффективный способ защитить ребенка от серьезных инфекционных болезней.

Рассматривая вакцинацию детей с сопутствующими заболеваниями (рис. 1), педиатр принимает во внимание вопрос *безопасности* (возможности повышения риска нежелательных реакций от прививок, включая риск ВА заболеваний на введение живых вакцин), вопрос *иммуногенности* (разовьется ли на прививку достаточный иммунный ответ для выработки иммунных коррелятов защиты), а также вопрос необходимости *дополнительной защиты* (риски развития каких инфекционных заболеваний имеет данный ребенок и от каких инфекций стоило бы его привить дополнительно, помимо рутинных прививок в рамках Национального календаря, прил. 1).

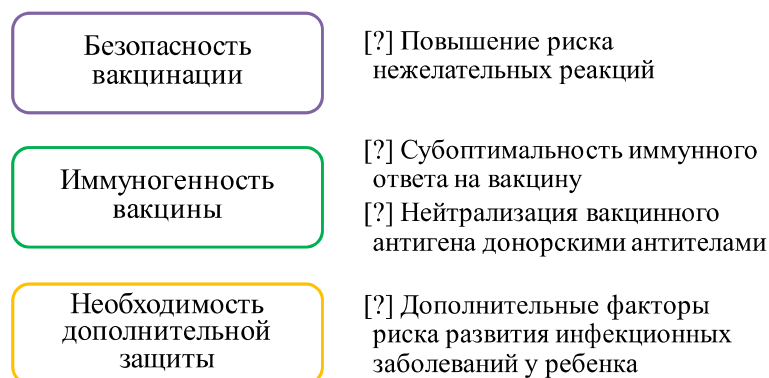


Рис. 1. Вопросы, которые рассматривает педиатр, размышляя о вакцинации ребенка

Тем не менее, в реальной практике дети с сопутствующими заболеваниями **не всегда получают требуемых прививок**, либо получают их несвоевременно. Достаточно частым является установление *ложных медицинских отводов от вакцинации* — в ситуациях, которые не относятся к медицинским противопоказаниям, но бывает ошибочно служат причиной отказа в проведении прививок [83]. При этом конкретный перечень часто устанавливаемых ложных медицинских отводов в разных регионах мира может значительно различаться, что отражает неравномерность в знаниях и циркуляции мифов относительно вакцинации в отдельных медицинских сообществах (данные касательно структуры причин медицинских отводов от вакцинации детей в Беларуси приведены в прил. 8).

Принятие решения о вакцинации ребенка с сопутствующим заболеванием часто бывает непростым, поскольку данный вопрос находится на границе компетенций врача-педиатра (который разбирается в прививках, но, возможно, в меньшей степени компетентен в сопутствующем заболевании) и узкого врача-специалиста (который, наоборот, хорошо владеет вопросами конкретного сопутствующего заболевания, и в меньшей степени вопросами вакцинации). Находясь в такой «серой зоне», решение часто принимают с осторожностью и, недооценивая «риски от бездействия», оставляют ребенка непривитым и незащищенным от инфекций.

Чтобы **обеспечить должный охват вакцинацией** детей с сопутствующими заболеваниями требуется комплекс мер, включающих законодательные, образовательные и логистические. Так, например, вопросы вакцинации активно включают в профильные клинические протоколы по ведению отдельных сопутствующих заболеваний (скажем, вакцинация от гриппа включена в рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике инфаркта миокарда [98]), что помогает узкому специалисту легче сориентироваться в требуемых для пациента прививках. В литературе накапливается все больше эмпирических данных по эффективности и безопасности вакцинации в отдельных группах детей. В некоторых странах доступны консультативные сервисы, где панель экспертов в области вакцинации может проконсультировать врача по сложным вопросам вакцинации конкретного ребенка.

Целью настоящего пособия является предоставление врачам-педиатрам, врачам-инфекционистам и врачам общей практики информации по особенностям вакцинации детей с сопутствующими заболеваниями и состояниями, включая детей с иммунодефицитами, острыми заболеваниями, хронической соматической патологией, неврологическими, гематологическими, аллергологическими заболеваниями, а также недоношенных.

В пособии приведены национальные и международные рекомендации (в том числе рекомендации ВОЗ и ACIP CDC/ AAP), а также обсуждена усто-

являющаяся практика по вакцинации детей с сопутствующими заболеваниями в Беларуси.

Полагаем, что приведенная ниже информация окажется для читателя столь полезной, столь и занимательной.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ, ВКЛЮЧАЯ ЯТРОГЕННУЮ ИММУНОСУПРЕССИЮ

Пациенты с иммунодефицитами представляют собой гетерогенную популяцию, включающую целый спектр различных нозологий (табл. 1). Нужно помнить, что степень иммунодефицита при одной и той же нозологии может быть разной выраженности у разных детей, а иногда она может меняться со временем, поэтому оценку степени иммунодефицита следует проводить перед каждой вакцинацией (оценка текущей ятрогенной иммуносупрессии, клинический осмотр, в отдельных случаях — также оценка иммунограммы).

Таблица 1

Нозологии, относящиеся к иммунодефицитам в контексте проведения вакцинации [87]

Категория	Нозологии
Первичные иммунодефициты (ПИД)	ПИД с дефектами фагоцитоза. ПИД с дефектами системы комплемента. ПИД с дефектами В-клеточного ответа. ПИД с дефектами Т-клеточного ответа и комбинированные
Вторичные иммунодефициты	ВИЧ-инфекция (на стадиях с иммунодефицитом). Опухоли системы крови (лейкозы, лимфомы) и опухоли с генерализацией (метастазированием). Ятрогенная иммуносупрессия: после трансплантации костного мозга и солидных органов, получающие химио-, радиотерапию, системные ГКС, болезнь-модифицирующие препараты
Ограниченные иммунные дефекты	Аспления (анатомическая или функциональная). Нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность
Нарушения барьерной функции ЦНС ¹	Врожденная дисплазия внутреннего уха, кохлеарный имплант, персистирующая коммуникация между спинномозговой жидкостью и носоглоткой (ликворея)

¹Формально нарушения барьерной функции ЦНС не относят к иммунодефицитам, но дефект целостности гематоэнцефалитического барьера ведет к риску развития нейроинфекций у ребенка.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВАКЦИНАЦИЮ У ДЕТЕЙ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Прививка задействует как *неспецифическое звено* иммунного ответа — в месте введения происходит фагоцитоз вакцинного антигена с последующей миграцией фагоцита в регионарный лимфатический узел и презентацией им

антигена Т-хелперу, так и *адаптивное (антиген-специфическое) звено* иммунного ответа — в регионарном лимфатическом узле Т-хелпер запускает гуморальный или клеточный иммунный ответ, в результате чего идет наработка соответствующих иммунных коррелятов защиты (например, появление защитного титра антител в крови, появление антител на слизистых, появление специфических цитотоксических Т-лимфоцитов) (рис. 2).

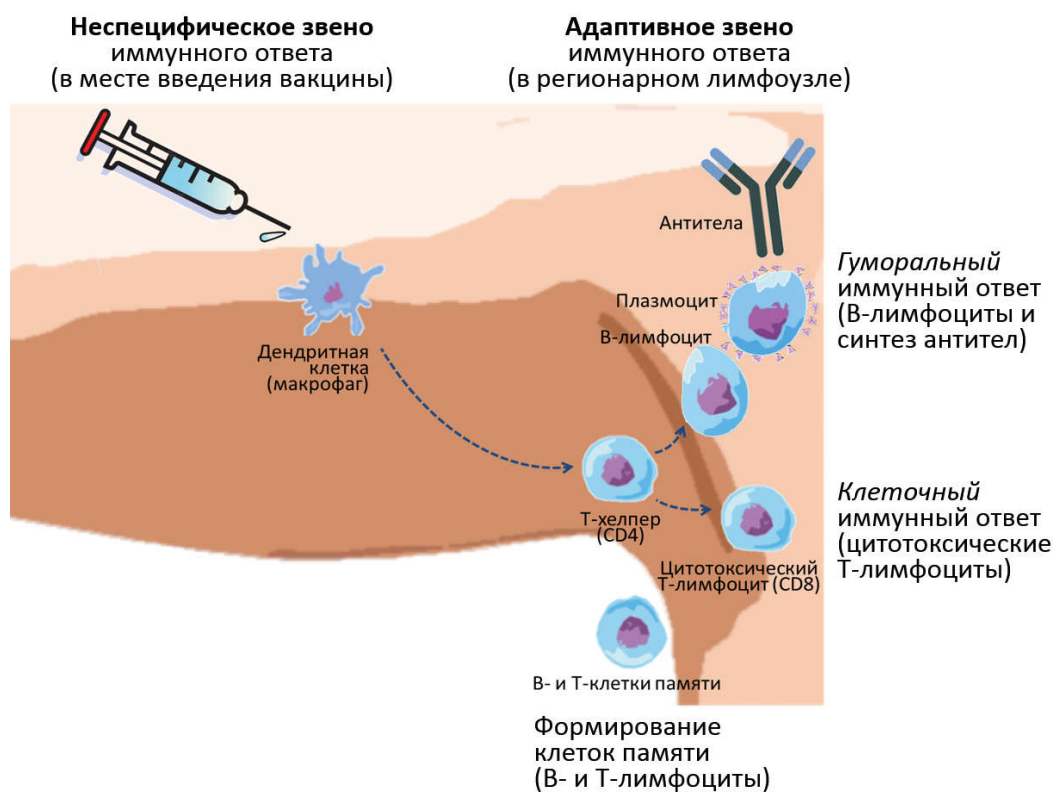


Рис. 2. Схема поствакцинального иммунного ответа

Наиболее значимое нарушение иммунного ответа на прививки происходит при иммунодефицитах с дефектом В-клеточного (гуморального) ответа, поскольку для большинства вакцин основным иммунным коррелятом защиты является появление защитного титра антител, а также при иммунодефицитах с дефектом Т-клеточного ответа, поскольку Т-хелпер является основным регулятором работы всего адаптивного звена. В этих случаях эффективность вакцин может быть субоптимальной, а на введение живых вакцин возможно развитие ВА заболеваний.

Дефекты фагоцитоза (например, при нейтропениях, или при таком ПИД как хроническая гранулематозная болезнь) сопряжены с высоким риском инфекций, вызванных бактериальными патогенами, а также риском развития ВА заболеваний при введении живых бактериальных вакцин (например, вакцины БЦЖ-М).

Недостаток конечных компонентов каскада системы комплемента, которые участвуют в формировании мембраноатакующего комплекса (C5-C7 компоненты), приводит к риску развития инвазивных форм менингококковой инфекции. Это касается детей, имеющих ПИД с дефектом C5-C7, а также получающих моноклональное антитело против C5 (экулизумаб — применяется в лечении ночной пароксизмальной гемоглобинурии, атипичного гемолитико-уремического синдрома).

Селезенка, как и лимфатические узлы, относится к вторичным органам иммунной системы, в которых развивается адаптивный иммунный ответ. При попадании микроба в ткани, он фагоцитируется и доставляется в регионарный лимфоузел, при попадании в кровь — доставляется в селезенку. Поэтому дети с асплинией находятся в группе риска развития сепсиса и прочих инвазивных инфекций, в первую очередь, вызванных капсульными бактериями (пневмококком, гемофильной палочкой типа b, менингококком). При этом иммуногенность вакцин у детей с асплинией не снижена.

Нарушения барьерной функции ЦНС (например, при врожденной дисплазии внутреннего уха, установке кохлеарного импланта, травмах основания черепа, сопровождающихся видимой или бессимптомной ликвореей) сопряжены с риском развития гнойных бактериальных менингитов, вызванных капсульными бактериями (пневмококком, гемофильной палочкой типа b, менингококком).

При нефротическом синдроме, в результате продолжающейся потери белка с мочой, происходит снижение сывороточных уровней IgG и компонентов системы комплемента, а в некоторых случаях дети получают лечение системными ГКС или цитостатиками — все это ведет к риску развития тяжелых бактериальных инфекций, в первую очередь, инвазивной пневмококковой инфекции [48].

При хронической болезни почек преждевременное старение иммунного ответа и поддержание хронического системного воспаления низкого уровня ведут к риску тяжелого течения инфекций, который прямо ассоциирован со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации. Наличие ХПН сопряжено с более низким иммунным ответом на некоторые вакцины (например, на вакцину от гепатита В), а прохождение процедуры гемодиализа может приводить к более быстрому угасанию титров поствакцинальных антител (например, анти-НВs), что значимо с учетом сохраняющегося риска заражения гемоконтактными вирусами при прохождении процедуры гемодиализа. Трансплантация почки требует последующего приема иммуносупрессантов для профилактики реакции отторжения.

Тяжелая мальнутриция в период вакцинации может снижать иммунный ответ на вакцины, хотя механизм этого влияния не до конца понятен, а эмпирические исследовательские данные на этот счет ограничены. Несмотря

на то, что большинство детей с мальнотрицией развивают защитный иммунный ответ на вакцины, быстрота его развития, качество и длительность могут быть скомпрометированы [82]. Некоторые эксперты даже полагают целесообразным проводить повторную вакцинацию ребенка после разрешения тяжелой мальнотриции.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Вакцинация детей с иммунодефицитами безопасна и не влияет на течение основного заболевания.

Особенностями вакцинации являются:

- ограничения в использовании живых вакцин — в связи с повышенным риском развития ВА заболеваний (прил. 2, 7);
- субоптимальность поствакцинального ответа — зависит от вида и степени выраженности иммунодефицита, может потребоваться выбор особых схем вакцинации, контроль сероконверсии и уровня поствакцинальных антител (прил. 6), проведение повторной вакцинации в случае неответа на первичный курс, или введение дополнительного бустера в случае угасания защитного титра антител со временем;
- необходимость введения дополнительных вакцин — в первую очередь, против инфекций, вызываемых капсульными бактериями (пневмококк, гемофильная палочка типа b, менингококк);
- использование нормального и/или специфических иммуноглобулинов для пассивной профилактики инфекций (прил. 5).

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Тактика иммунизации детей с ПИД определяется с учетом нарушенного звена иммунитета и степени выраженности иммунодефицита.

Детям, имеющим *ПИД с нарушением фагоцитоза*, противопоказаны живые бактериальные вакцины (БЦЖ-М). Остальные вакцины, включая живые вирусные (прил. 2), вводят без ограничений.

Детям, имеющим *ПИД с нарушением системы комплемента*, все вакцины вводят без ограничений. При дефекте C5-C7 компонентов комплемента показана дополнительная вакцинация от менингококковой инфекции.

Детям, имеющим *ПИД с дефектом В-лимфоцитов*, противопоказаны все живые вакцины, кроме вакцины от кори, эпидемического паротита и краснухи. Однако при отдельных нозологиях, например, при селективном дефиците субклассов IgG, введение прочих живых вакцин может быть рассмотрено индивидуально решением иммунологической комиссии. С заместительной целью используется НЧИГ для внутривенного или подкожного введения,

для постконтактной профилактики — специфические иммуноглобулины (прил. 5). Особенно низкий иммунный ответ при В-клеточных ПИД отмечается на введение полисахаридных вакцин, поскольку ответ на полисахаридные антигены является Т-независимым; у детей с В-клеточными ПИД, например, у детей с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) оценку серологического ответа на введение ППСВ используют для фенотипического измерения степени дефицита гуморального иммунного ответа [80].

Детям, имеющим *ПИД с дефектом Т-лимфоцитов* или *комбинированные ПИД*, противопоказаны все живые вакцины. Однако их введение может быть рассмотрено индивидуально решением иммунологической комиссии в случае, если по данным иммунограммы степень иммунодефицита у пациента оценивается менее, чем тяжелая. Следует ожидать субоптимальный иммунный ответ на неживые вакцины, поэтому может быть рассмотрена целесообразность лабораторного контроля серопротекции (прил. 6) и введения бустерных доз вакцин (табл. 2).

Таблица 2

Рекомендации по использованию вакцин у детей с первичными иммунодефицитами (согласно CDC и IDSA) [27, 87]

Имунодефицит с дефектом	Безопасность живых вакцин	Иммуногенность вакцин	Дополнительные вакцины	Пассивная профилактика
Фагоцитоза	Противопоказаны <i>бактериальные живые вакцины</i>	Обычная	ПКВ, Хиб	—
Системы комплемента	Можно использовать	Обычная	ПКВ, Хиб, Мен	—
В-лимфоцитов	Противопоказаны живые вакцины, ¹ но можно использовать КПК	Субоптимальная ²	ПКВ, Хиб	ВВИГ/ПКИГ (контроль сыывороточного IgG)
Т-лимфоцитов и комбинированные	Противопоказаны <i>все живые вакцины</i>	Субоптимальная	ПКВ, Хиб	—

¹При отдельных состояниях, например, при селективном дефиците субклассов IgG, введение прочих живых вакцин может быть рассмотрено индивидуально.

²Особенно низкий ответ наблюдается на полисахаридные вакцины (например, на ППСВ).

Всем пациентам с ПИД рекомендуется введение дополнительных вакцин от инфекций, вызванных капсульными бактериями (пневмококком, гемофильной палочкой типа b, менингококком). Введение ПКВ и Хиб следует провести в том числе детям старше 5 лет с впервые диагностированным ПИД; также возможно рассмотреть введение последующих бустеров.

Отклонение показателей иммунного статуса, не достигающее уровней, характерных для конкретного иммунодефицита, в сочетании с отсутствием клинических проявлений иммунной недостаточности (тяжелые повторные бактериальные, грибковые или паразитарные инфекции, в том числе оппортунистические), не является основанием для установления медицинского отвода от иммунизации.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего возраста не является основанием для медицинского отвода от введения неживых вакцин и вакцины БЦЖ-М. Остальные живые вакцины вводятся после нормализации уровней иммуноглобулинов.

Наличие подтвержденного ПИД у членов семьи новорожденного требует его обследования на ПИД до проведения вакцинации БЦЖ-М.

Развитие у пациента или членов его семьи ВА заболевания на введение любой из живых вакцин служит показанием к обследованию на ПИД. Наличие в анамнезе у членов семьи пациента осложнения вакцинации БЦЖ-М в виде остейта или генерализованной БЦЖ-инфекции (даже без установления диагноза ПИД) является противопоказанием к проведению его вакцинации с использованием БЦЖ-М.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Всем ВИЧ-экспонированным детям, не имеющим клинических проявлений ВИЧ-инфекции, вводят БЦЖ-М в календарные сроки, без предварительного определения количества CD4-лимфоцитов [10].

Вакцинацию ВИЧ-экспонированных детей, а также ВИЧ-положительных детей с незначительным или умеренным иммунодефицитом проводят в соответствии с НКП [8]. В случае возможности выбора предпочтительно использование неживых вакцин (например, ИПВ вместо ОПВ, инактивированная гриппозная вакцина вместо живой). ПКВ при начале вакцинации в первом полугодии жизни вводят по схеме 3 + 1 (три первичные дозы с минимальными интервалами 1 мес. и бустер через ≥ 6 мес. после последней первичной дозы). Вакцинация от ВПЧ проводится по трехдозовой схеме независимо от возраста ВИЧ-положительного ребенка и имеющейся степени иммунодефицита.

ВИЧ-положительным детям с тяжелым иммунодефицитом (по количеству CD4-лимфоцитов < 25 % у детей в возрасте до 12 мес., < 20 % у детей 12–35 мес., < 15 % у детей ≥ 3 лет, или < 200 клеток/мкл у детей ≥ 6 лет и взрослых) противопоказано введение живых вакцин [8]; индивидуально в случае наличия риска заболевания может быть рассмотрено введение вакцины КПК. При тяжелом иммунодефиците и уровне IgG в сыворотке < 4 г/л проводят пассивную иммунопрофилактику с использованием ВВИГ в дозе 0,2–0,4 г/кг ежемесячно на период нахождения в тяжелом иммунодефиците [87].

Всем ВИЧ-положительным детям рекомендовано введение дополнительных вакцин: от ветряной оспы и от менингококковой инфекции [8].

Всем ВИЧ-позитивным девушкам и женщинам в возрасте от 11 до 45 лет, ранее не привитым от папилломавирусной инфекции, показана вакцинация ВПЧ (входит в Перечень профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям) [13].

Всем ВИЧ-позитивным людям, ранее не привитым от гепатита В и имеющим отрицательный результат обследования на анти-НВs, проводят вакцинацию от гепатита В. Вакцинацию проводят пациентам с достигнутой вирусной супрессией на фоне приема антиретровирусной терапии при количестве CD4-лимфоцитов > 200 клеток/мкл (пациентам, не демонстрирующим должный иммунологический ответ на антиретровирусную терапию, — при более низком количестве CD4-лимфоцитов) [8].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

После трансплантации костного мозга (аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) дети считаются неиммунизированными и должны быть вакцинированы заново. Неживые вакцины вводят через 12 мес. после трансплантации, КПК — через два года (двукратно с интервалом в 1 мес.) [87].

Возможно использование пассивной иммунопрофилактики с помощью НЧИГ или специфических иммуноглобулинов, что может быть особенно актуальным в течение первого года после трансплантации костного мозга.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Если речь идет о плановой трансплантации, то предпочтительно провести вакцинацию до внесения в лист ожидания либо до проведения трансплантации солидного органа. Эта рекомендация касается в том числе детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, а также детей с декомпенсированным циррозом печени [87].

После трансплантации солидных органов проведение вакцинации затрудняет ятрогенная иммуносупрессия из-за использования цитостатиков для профилактики реакции отторжения трансплантата. Ятрогенная иммуносупрессия максимальна в первые 2–3 мес. после трансплантации, и неживые вакцины обычно вводят после снижения доз иммуносупрессантов до поддерживающих (см. подраздел «Вакцинация детей с ятрогенной иммуносупрессией при соматических заболеваниях»). Предпочтительно использовать конъюгированные вакцины от пневмококковой инфекции, а не полисахаридную (ПКВ, а не ППСВ). Живые вакцины рутинно не использу-

ют, однако их введение может быть рассмотрено индивидуально решением иммунологической комиссии в случаях, когда польза вакцинации превышает риск (например, в условиях значительного роста заболеваемости корью на данной территории и пр.).

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Проведение противоопухолевой химио- и радиотерапии относят к ятрогенной иммуносупрессии высокого уровня, на фоне которой вакцинацию не проводят.

После завершения противоопухолевого лечения неживые вакцины можно вводить непосредственно сразу, живые вакцины — с интервалом ≥ 3 мес., а вакцину от ветряной оспы детям с острым лимфобластным лейкозом — с интервалом > 12 мес., при условии поддержания уровня лимфоцитов > 700 /мкл и тромбоцитов $> 100\ 000$ /мкл [87].

В ряде случаев подавление гуморального иммунного ответа, вызванное противоопухолевой терапией, может быть более длительным. Долгосрочная аплазия В-лимфоцитарного ростка наблюдается при использовании моноклональных антител к CD20 рецептору В-лимфоцитов (препарат ритуксимаб, который к тому же, например, при неходжкинских лимфомах могут применять для многолетнего поддерживающего лечения), CAR-T клеток против CD19 рецептора В-лимфоцитов (например, в лечении острого лимобластного лейкоза и пр.), моноклональных антител к CD38 рецептору плазмочитов (препарат даратумумаб, применяют при множественной миеломе). Так, после применения ритуксимаба даже неживые вакцины вводят не ранее, чем через 6 мес. после завершения лечения (поскольку на более ранних сроках поствакцинальный иммунный ответ будет субоптимальным), а некоторые (например, живую вакцину от опоясывающего лишая) не ранее, чем через 12 мес. Кроме того, одно иммуносупрессивное лечение может быть назначено вслед за другим: например, применение CAR-T клеток у ребенка с онкозаболеванием может являться связующей терапией к проведению аллогенной трансплантации костного мозга. Все это затрудняет возможность проведения вакцинации [66].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ЯТРОГЕННОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Тактика иммунизации при ятрогенной иммуносупрессии у пациентов с ревматическими и другими иммуновоспалительными заболеваниями зависит от типа и доз используемых лекарственных препаратов: системных ГКС, цитостатиков, таргетных синтетических или биологических болезнь-модифицирующих препаратов (БМП). Критерии ятрогенной иммуносупрессии высокого уровня в отношении вакцинации приведены в табл. 3.

Определение иммуносупрессивных доз системных ГКС и БМП в отношении вакцинации (согласно EULAR/PRES и IDSA) [59, 58, 87]

Препараты	Иммуносупрессивные дозы в отношении вакцинации
Системные ГКС	Преднизолон: дети ≥ 2 мг/кг/сут, подростки и взрослые $\geq 0,5$ мг/кг (или суммарно ≥ 20 мг/сут для лиц > 10 кг) в течение ≥ 2 нед.
Цитостатики (традиционные синтетические БМП)	Циклоспорин (CsA) $> 2,5$ мг/кг/сут. Азатиоприн (AZA) ≥ 3 мг/кг/сут. Циклофосфамид (CTX) внутрь $> 2,0$ мг/кг/сут. Лефлуномид (LEF) $\geq 0,5$ мг/кг/сут. Микофенолат мофетил (MMF) ≥ 30 мг/кг/сут или > 1000 мг/сут. Метатрексат (MTX) ≥ 15 мг/м ² /нед. или ≥ 25 мг/нед. Такролимус (TAC) $> 1,5$ мг/сут
Таргетные синтетические БМП ¹	Любые дозы ³
Биологические БМП ²	Любые дозы ³
Комбинации препаратов	Любые дозы ³

¹Таргетные синтетические БМП включают ингибиторы JAK-киназ (тофацитиниб, барицитиниб).

²Биологические БМП (ингибиторы провоспалительных цитокинов и их рецепторов) включают моноклоновые антитела (анти-CD20 (ритуксимаб), ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб), анти-ИЛ-1 (анакинра), анти-ИЛ-6 (тоцилизумаб) и гибридные белки — блокаторы ко-стимуляторных молекул (ингибиторы CTLA-4 (абатацепт), ингибиторы ФНО- α (этанерцепт)).

³Вероятен последующий пересмотр рекомендации.

Иммуносупрессию не вызывают местные ГКС, к которым относятся лекарственные препараты, вводимые ингаляционно, интраназально, накожно, на конъюнктиву, а также в виде внутрисуставной инъекции.

Ятрогенную иммуносупрессию высокого уровня вызывают любые дозы таргетных синтетических и биологических БМП, а также комбинации препаратов. Поскольку основным иммунным коррелятом защиты после введения большинства вакцин является наработка защитного титра антител, наиболее значимая ятрогенная иммуносупрессия в отношении вакцинации наступает при использовании препаратов, подавляющих В-лимфоциты (например, ранее уже упоминавшийся ритуксимаб — моноклоновое антитело против CD20 рецептора В-лимфоцитов).

Особенности вакцинации пациентов, *находящихся в ятрогенной иммуносупрессии высокого уровня* [94, 46, 87]:

– вакцинацию предпочтительно провести до начала ятрогенной иммуносупрессии (за срок ≥ 2 нед. для неживых вакцин, ≥ 4 нед. для живых вакцин или для вакцин любого типа в случае введения ритуксимаба);

- на фоне ятрогенной иммуносупрессии, вызванной применением лекарственных препаратов в иммуносупрессивных дозах, не вводят живые вакцины (кроме ситуаций, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск), а неживые вакцины используют в периоды наиболее низкой иммуносупрессии (например, в начале назначения препаратов, или в периоды снижения их доз), вакцины любого типа не вводят на фоне лечения ритуксимабом;
- после введения последней дозы иммуносупрессивного препарата неживые вакцины можно вводить сразу, живые — через ≥ 4 нед., после отмены ритуксимаба вакцины любого типа вводят не ранее чем через 3–6 мес.;
- пациентам, получающим экулизумаб (моноклоновое антитело к С5 компоненту системы комплемента), показана дополнительная вакцинация от менингококковой инфекции.

В последние годы наметилась тенденция к послаблению запретительной тактики в отношении использования живых вакцин у детей с ятрогенной иммуносупрессией: так, в исследованиях показана безопасность введения бустеров КПК и КПКВ у пациентов с ревматическими заболеваниями, получающими препараты анти-ФНО α [97].

Особенности вакцинации *новорожденных и младенцев при ятрогенной иммуносупрессии у матери* [20, 62]:

- если беременная получает анти-ФНО- α (инфликсимаб) и последняя инъекция была выполнена менее чем за 4 нед. до родов, показана отсрочка введения ребенку живых вакцин (например, БЦЖ-М) до возраста 6 мес.; отсрочка не требуется доношенному ребенку, если последняя доза препарата была введена беременной не позже 30–32 нед. (введение возобновляют через 24 ч после естественных родов или 48 ч после кесарева сечения, при этом грудное вскармливание не влияет на тактику вакцинации);
- эффективность и безопасность неживых вакцин у детей, чьи матери принимали иммуносупрессанты во время беременности, сопоставима;
- прием кормящей матерью метатрексата, циклоспорина, тофацитиниба или аллопуринола не влияет на тактику вакцинации ребенка.

При вакцинации *совместно проживающих и иных тесных контактов* пациентов с иммунодефицитами [94, 46]:

- не применяют живые вакцины против гриппа;
- при введении живой вакцины от ротавирусной инфекции контактному пациенту с иммунодефицитом необходимо тщательно соблюдать гигиену рук и не привлекаться к смене подгузников привитым детям в течение 4 нед. после прививки;
- живые вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, желтой лихорадки применяются без ограничений (выделяемые привитыми вакцинные штаммы указанных вирусов обычно не представляют опасности для контактирующих лиц).

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АСПЛЕНИЕЙ

Аспления бывает анатомической — отсутствие селезенки, обычно в результате проведенной спленэктомии, и функциональной (дисфункция селезенки) — когда селезенка имеется, но полноценно не выполняет свою иммунную функцию (например, в случае большой фиброзированной селезенки у детей с наследственными гемолитическими анемиями, или при циррозе печени).

Дети с аспленией нуждаются в дополнительных вакцинах от инфекций, вызванных капсульными бактериями (пневмококком, гемофильной палочкой типа b, менингококком). Введение ПКВ и Хиб следует провести в том числе ранее не привитым детям старше 5 лет с аспленией.

В случае плановой спленэктомии предпочтительно провести вакцинацию до проведения операции.

Введение конъюгированных вакцин детям с аспленией: две отдельные вакцины, конъюгированные с дифтерийным анатоксином, в связи с возможными помехами иммунному ответу при их последовательном введении следует назначать либо одномоментно, либо с интервалом ≥ 28 дней: например, конъюгированную вакцину от менингококка серогрупп ACWY (Мен4-D) следует вводить не ранее, чем через 28 дней после введения конъюгированной вакцины от пневмококка (ПКВ) [87].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Детей с нефротическим синдромом, в связи с повышенным риском развития тяжелых бактериальных инфекций, следует вакцинировать от пневмококковой инфекции с использованием ПКВ (в том числе ранее не привитых ПКВ детей в возрасте > 5 лет) [48].

Детей с ХПН, ранее не привитых и не болевших гепатитом В, следует вакцинировать от гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 мес.). Особенности вакцинации от гепатита В детей на гемодиализе:

- используют двойные дозы вакцины (по сравнению со стандартной дозой, определенной инструкцией по медицинскому применению);
- проводят контроль сероконверсии anti-HBs через 1–2 мес. после введения последней дозы, и, в случае отрицательного результата определения anti-HBs, проводят повторный курс вакцинации;
- у привитых ежегодно определяют концентрацию anti-HBs, и, в случае снижения anti-HBs до уровня < 10 мМЕ/мл, вводят бустерную дозу вакцины в стандартной дозе;

– лиц на гемодиализе, не развивших сероконверсию anti-HBs после повторного курса вакцинации от гепатита В, следует ежегодно обследовать на HBsAg и anti-HBc [3].

Всем детям с ХПН показана вакцинация от респираторных инфекций: от пневмококковой инфекции с использованием ПКВ (в том числе ранее не привитым ПКВ детям в возрасте > 5 лет), а также от гриппа с использованием инактивированной вакцины.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ЦНС

Формально нарушения барьерной функции ЦНС не относят к иммунодефицитам, но дефект целостности гематоэнцефалитического барьера ведет к риску развития нейроинфекций у ребенка.

К нарушениям барьерной функции ЦНС относятся: врожденная дисплазия внутреннего уха, установка кохлеарного импланта, персистирующая коммуникация между спинномозговой жидкостью и носоглоткой — ликворея (в том числе бессимптомная после травмы головы с клинически нераспознанным переломом костей основания черепа).

Дети с нарушениями барьерной функции ЦНС нуждаются в дополнительных вакцинах от инфекций, вызванных капсульными бактериями (пневмококком, гемофильной палочкой типа b, менингококком). Введение ПКВ и ХиБ следует провести в том числе ранее не привитым детям в возрасте > 5 лет с нарушениями барьерной функции ЦНС [87].

Вакцинацию лучше провести за ≥ 2 нед. до плановой кохлеарной имплантации.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Период острого заболевания — не самое лучшее время для проведения плановых профилактических вмешательств, в том числе вакцинации.

Опасения врачей при проведении вакцинации в остром периоде заболеваний могут включать:

- нестабильность клинического состояния ребенка;
- отсутствие окончательного понимания причины острого состояния;
- сложность дифференциальной диагностики между нежелательной реакцией на прививку и новым проявлением острого заболевания.

Поэтому в большинстве случаев вакцинацию откладывают до наступления периода выздоровления.

ВАКЦИНАЦИЯ В ПЕРИОД ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

Вакцинацию можно проводить *непосредственно сразу* после клинического выздоровления от острой инфекции: после ухода лихорадки, нормализации общего состояния и исчезновения ярких катаральных явлений.

Наличие у ребенка *остаточных проявлений* ОРВИ, например, кашля, не является противопоказанием к вакцинации. Родители часто болеющих детей спрашивают: мы хотели бы сделать ребенку прививку после выздоровления, но не успев выздороветь от одного эпизода ОРВИ, он заболевает снова, что же нам делать? Правильным ответом будет привить ребенка на фоне сохраняющихся остаточных проявлений сразу после ухода острой клиники очередного эпизода ОРВИ.

Тяжесть перенесенной инфекции не должна служить причиной для отсрочки вакцинации. Так, вакцинация может быть проведена непосредственно сразу после выздоровления ребенка от инвазивной бактериальной инфекции (например, тяжелой пневмонии, сепсиса, гнойного менингита).

Вместе с тем, имеются некоторые исключения, когда есть смысл выдержать определенный интервал до введения прививки. Например, в период реконвалесценции таких заболеваний, как корь и активный туберкулез, когда иммунный ответ на прививки может быть субоптимален (табл. 4).

Кроме того, проблемы с иммуногенностью вакцин у выздоравливающего ребенка могут возникнуть в связи с подавлением размножения аттенуированного вакцинного вируса при приеме этиотропных препаратов (например, прием ацикловира будет препятствовать вакцинации от ветряной оспы, см. табл. 4), а также в связи с нейтрализацией вакцинного антигена специфическими антителами, пассивно полученными с препаратами донорской крови (что в первую очередь касается вакцинации от кори, табл. 5).

Таблица 4

Ситуации, в которых целесообразно выдержать интервал до начала вакцинации (согласно рекомендациям ACIP CDC/ AAP) [83]

Острое заболевание	Вакцинацию проводят
Корь	Через 2 мес. после появления сыпи
Активный туберкулез	Через 2 мес. после начала противотуберкулезного лечения
Прием системных противогерпетических препаратов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир)	Вакцинацию от ветряной оспы проводят не ранее, чем через 24 ч после завершения приема препаратов, также следует избегать их использования в течение 21 дня после вакцинации

**Минимальные интервалы до введения коревой вакцины
(согласно рекомендациям АСІР CDC/ ААР) [83]**

Препараты донорской крови	Минимальный интервал после трансфузии¹
Плазма крови (в дозе 10 мл/кг и выше). Тромбоцитарная масса	7 мес.
Цельная кровь	6 мес.
Эритроцитарная масса	5 мес.
Эритроциты, обедненные лейкоцитами, в добавочном растворе	3 мес.
Отмытые эритроциты	Интервал не требуется
НЧИГ для внутривенного введения в дозе 0,4/1,0/1,6–2,0 г/кг	8/10/11 мес.
Противостолбнячный иммуноглобулин в дозе 250 ЕД. Имуноглобулин против гепатита В в дозе 0,06 мл/кг	3 мес.
Антирабический иммуноглобулин в дозе 20 МЕ/кг	4 мес.
Имуноглобулин против VZV (VZIG) в дозе 125 ЕД/10кг (max — 625 ЕД)	5 мес.
Имуноглобулин против ЦМВ (CMV-IG) в дозе 150 мг/кг	6 мес.
Антиинфекционные моноклоновые антитела (например, паливизумаб, нирсевимаб, безлтоксумаб)	Интервал не требуется

¹В таблице указаны минимальные интервалы до введения корь-содержащих вакцин; минимальный интервал после трансфузии компонентов крови до введения краснушной моновакцины составляет 3 мес.; минимальный интервал после трансфузии компонентов крови до введения ротавирусной вакцины составляет 42 дня. Кроме того, после введения коревой вакцины, вакцины КПК, вакцины от ветряной оспы по возможности следует избегать трансфузий компонентов крови в течение 2 нед.; в случае трансфузии в указанный временной период может быть рассмотрено проведение лабораторного определения сероконверсии к кори и ветряной оспе.

ВАКЦИНАЦИЯ В ПЕРИОД ОСТРОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

В ряде случаев оправдано проведение вакцинации непосредственно в период течения острого заболевания, ниже будут обсуждены эти возможности.

Экстренная иммунопрофилактика. Наличие любого острого заболевания никак не мешает проводить экстренную профилактику столбняка и бешенства. И вакцины против этих двух инфекций, и специфические иммуноглобулины следует вводить без ограничений в острый период заболеваний.

Нетяжелые локализованные инфекции. Временного медицинского отвода от вакцинации требуют острые состояния на этапе уточнения диагноза и прогноза. Установленный же диагноз нетяжелых локализованных инфекций (респираторных, кишечных, инфекций кожи) может не служить основанием для медотвода.

Например, согласно рекомендациям Американской академии педиатрии (ААР), к часто встречающимся острым состояниям, которые не должны служить поводом к отводу от прививки, но бывает ошибочно считаются противопоказаниями, относят острую диарею, легкие острые заболевания верхних дыхательных путей (включая острый средний отит) с лихорадкой или без нее, а также текущую антимикробную терапию [83]. Почему ААР относит острый средний отит с лихорадкой к ложным противопоказаниям к вакцинации? Острый средний отит — это локализованная форма пневмококковой инфекции, где в развитие адаптивного иммунного ответа на патоген вовлечены регионарные лимфатические узлы головы и шеи. Развитие поствакцинального адаптивного иммунного ответа, наоборот, будет проходить в лимфатических узлах, регионарных к месту введения прививки (например, в подмышечных или паховых), и никакой иммунной интерференции не произойдет. Конечно, коллеги из ААР не призывают прививать ребенка с впервые выявленным острым средним отитом, имеющего фебрильную лихорадку. Но если ребенок уже получает лечение, пришел на отоскопический контроль и за прошедший день его лихорадка была не выше субфебрильной, вероятно он получит требуемые по возрасту прививки. Очевидно, что устоявшаяся практика в отношении данной рекомендации в Беларуси отличается, однако нам полезно знать подходы, практикующиеся в других странах.

Сокращение числа посещений пациентом медицинского учреждения. В стационарах некоторых стран существует практика проведения сезонной вакцинации от гриппа в день выписки ребенка, несмотря на наличие текущих проявлений острого заболевания. Зачем это делают, если ребенка можно привить позже планово? Исследование на госпитализированных взрослых с внегоспитальной пневмонией показало, что вакцинация от гриппа в день выписки снижает частоту последующих госпитализаций с внегоспитальной пневмонией в течение данного сезона, а также общую частоту летальности [56]. Кроме того, проведение вакцинации в день выписки из стационара избавляет пациента от необходимости последующего визита в медицинское учреждение для введения прививки и ведет к экономии ресурсов.

ВАКЦИНАЦИЯ КОНТАКТНЫХ ЛИЦ

Вакцинация лиц, которые были в контакте с инфекционным больным или находятся в инкубационном периоде заболевания, является эффективной, безопасной и не ведет к какому-либо ослаблению иммунного ответа на возможное заболевание. Контакт с инфекционным больным не должен быть причиной медицинского отвода от вакцинации [83].

ВАКЦИНАЦИЯ ДО И ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Целесообразно воздержаться от вакцинации за 1 нед. до планируемого оперативного вмешательства, чтобы в случае развития нежелательной реакции на прививку не допустить откладывания плановой операции. От введения живых вакцин для парентерального введения (КПК, вакцина от ветряной оспы) обычно воздерживаются за 3 нед. до плановой операции, поскольку в течение этого времени (длительность инкубационного периода) возможно развитие ВА заболевания.

После большинства экстренных и плановых оперативных вмешательств вакцинация может быть проведена непосредственно после клинического выздоровления, обычно вскоре после выписки из стационара. В ряде случаев целесообразно воздержаться от вакцинации в течение 4–6 нед. после операции, чтобы, в случае развития нежелательных реакций на прививку, не допустить ложного беспокойства насчет возможных послеоперационных инфекционных осложнений (см. раздел «Вакцинация детей с хроническими соматическими заболеваниями» насчет тактики вакцинации после кардиохирургических операций).

В случае выполнения малых хирургических вмешательств (например, бужирования носослезного канала, первичной хирургической обработки небольшой раны, вскрытия фурункула) обычно не требуется выдерживания каких-либо интервалов относительно вакцинации.

В случае, если при проведении операции выполняли гемотрансфузии, требуется выдержать соответствующий интервал перед использованием живых вакцин для парентерального введения (см. табл. 5).

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В данной главе рассмотрены вопросы вакцинации детей с фебрильными судорогами в анамнезе, детей с неврологическими нарушениями и заболеваниями, а также будут обсуждены возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы после введения вакцин.

ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Краткосрочное повышение риска развития фебрильных судорог описано после введения цельноклеточной коклюшной вакцины (АцКДС-содержащие вакцины), вакцин с коревым компонентом (например, КПК и КПКВ), а также ПКВ. При этом наиболее высокий риск развития фебрильных судорог имели 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 или ухудшить прогноз сопутствующих неврологических заболеваний.

Профилактический прием жаропонижающих препаратов *до вакцинации* с целью предотвращения фебрильных судорог не рекомендован. Инструкция по применению одной из рекомбинантных вакцин от менингококка серогруппы В (Бексеро) допускает плановый профилактический прием парацетамола до вакцинации для снижения риска развития и выраженности лихорадки [24]. Плановый прием жаропонижающих перед введением других вакцин рутинно не практикуют.

После вакцинации жаропонижающие препараты детям, имевшим фебрильные судороги в анамнезе, назначают для профилактики развития очередного эпизода фебрильных судорог в случае повышения температуры тела $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ([9], п. 59.5).

Для вакцинации детей с фебрильными судорогами в анамнезе предпочтительно использовать вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом (АБКДС-содержащие вакцины), и не использовать четырехкомпонентную вакцину КПКВ (пояснения см. ниже).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

В случае развития острых неврологических нарушений, включая впервые возникший эпизод судорог, введение вакцин откладывают до установления причины произошедших судорог и исключения быстро прогрессирующих неврологических заболеваний.

Вакцинация проводится в случае разрешившихся неврологических нарушений, либо в период стабилизации сохраняющихся неврологических нарушений, в том числе на фоне продолжающегося поддерживающего медикаментозного лечения (табл. 6).

Не являются основанием для медицинского отвода от иммунизации: медикаментозно контролируемый судорожный синдром, декомпенсированная гидроцефалия, мышечные дистрофии, нейродегенеративные заболевания, поражения ЦНС при врожденных дефектах метаболизма, болезнь Дауна, детский церебральный паралич, последствия травм или острых заболеваний центральной нервной системы, сохраняющиеся тики или навязчивые движения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), психические заболевания вне острого периода, умственная отсталость, а также судороги в анамнезе у кого-либо из членов семьи.

**Тактика вакцинации детей с неврологической патологией
(согласно рекомендациям АСIP CDC/ ААР) [83]**

Сопутствующее состояние	Рекомендация
Острые неврологические нарушения, включая впервые возникший эпизод судорог	Отложите вакцинацию и наблюдайте; вакцинируйте после начала лечения и стабилизации неврологических нарушений
Стабильное или разрешившееся неврологическое нарушение, в том числе медикаментозно контролируемый судорожный синдром	Вакцинируйте, используя бесклеточную коклюшную вакцину (АБКДС). Детям в возрасте от 1 до 4 лет с анамнезом судорог предпочтительно вводить вакцины КПК и ВО отдельно (вместо комбинированной вакцины КПКВ)

Наибольшей реактогенностью в отношении ЦНС обладают *коклюш-содержащие вакцины*. *V. pertussis*, как грамотрицательный микроб, в составе своей клеточной стенки имеет липополисахарид (LPS), который является мощным пирогеном и отвечает за развитие фебрильных реакций, на фоне которых возможно развитие фебрильных судорог. Кроме того, отдельные антигены *V. pertussis* (например, коклюшный токсин) могут стимулировать развитие отека вещества головного мозга, который клинически проявляется безутешным плачем, сохраняющимся более 3 ч, судорогами или (редко) острой энцефалопатией [30]. Повышение риска судорог после вакцинации от коклюша является кратковременным, большинство судорог являются фебрильными, после судорог ожидается полное выздоровление [45]. Частота данных проявлений при вакцинации намного меньшая, чем в случае естественной коклюшной инфекции, частота при использовании вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом намного меньшая, чем при использовании вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом (табл. 7). Меньшая реактогенность бесклеточных вакцин может быть объяснена сниженной антигенной нагрузкой: в отличие от цельноклеточных вакцин в их составе отсутствует LPS и включены лишь несколько наиболее иммуногенных антигенов *V. pertussis*, содержание которых стандартизировано (табл. 8). Кроме того, в связи со снижением пластичности ЦНС по мере роста ребенка, реактогенность коклюшных вакцин с возрастом увеличивается, и уже у детей старше 4 лет, подростков и взрослых ВОЗ рекомендует использование только бесклеточных коклюшных вакцин [4].

Таблица 7

Частота системных нежелательных реакций в зависимости от типа коклюшного компонента в КДС-содержащих вакцинах [39, 35]

Выраженность системных нежелательных реакций	Наименование реакций	Коклюшный компонент	
		цельноклеточный	бесклеточный
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
Умеренной и выраженной степени	Безутешный плач, сохраняющийся > 3 ч	1 из 100	1 из 1 000
	Лихорадка > 40 °С	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

Таблица 8

Антигены *B. pertussis* в вакцинах с бесклеточным коклюшным компонентом [88]

Вакцины	Содержание антигенов <i>B. pertussis</i> , мкг/дозу			
	РТ	FHA	PERT	FIM
Гексаксим, Тетраксим	25	25	–	–
Инфанрикс Гекса, Инфанрикс	25	25	8	–
Адасель	2,5	5	3	5

Примечание. Сокращения названий антигенов *B. pertussis*: РТ — коклюшный токсин, FHA — филаментозный гемагглютинин, PERT — пертактин, FIM — антиген фимбрий.

Острая энцефалопатия в виде выраженного снижения уровня сознания и/или продолжительных судорог, развившаяся в течение 7 дней после введения коклюш-содержащей вакцины и не связанная с другой явной причиной, является медицинским противопоказанием к введению КДС-содержащих вакцин в последующем. К состояниям, требующим предосторожности, относятся серьезные нежелательные реакции в виде лихорадки > 40,0 °С, безутешного плача ≥ 3 ч или судорог, развившиеся на предыдущее введение коклюш-содержащей вакцины. При этом контролируемые исследования не показали наличия связи вакцинации от коклюша с развитием прогрессирующих или хронических неврологических расстройств; доступен подробный обзор научных данных, касающихся оценки связи вакцинации от коклюша и отдельных неврологических заболеваний [29].

Для вакцинации лиц с неврологическими заболеваниями, а также лиц, у которых развились серьезные нежелательные реакции на предыдущее введение коклюш-содержащих вакцин, используют бесклеточные коклюшные вакцины [14]. При необходимости можно рассмотреть проведение вакцинации в условиях больничной организации здравоохранения.

В Беларуси представлены шести-, четырех- и трех-компонентные АБКДС-содержащие вакцины (табл. 9).

Для вакцинации детей с личным или семейным анамнезом судорог предпочтительно не использовать комбинированную *четырёхкомпонентную вакцину КПКВ* (от кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы) в связи с показанным в исследованиях некоторым повышением риска развития фебрильных судорог по сравнению с одновременным введением двух отдельных вакцин — вакцины КПК и вакцины от ветряной оспы.

Таблица 9

АБКДС-содержащие вакцины (комбинированные вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом) [5]

	АБКДС-ИПВ-ГВ-Хиб (Гексаксим)	АБКДС-ИПВ-ГВ+Хиб (Инфанрикс Гекса)	АБКДС-ИПВ (Тетраксим)	АБКДС (Инфанрикс)	АБКДС-М (Адасель)
Столбняк	+	+	+	+	+
Дифтерия ²	Д	Д	Д	Д	Д-М
Коклюш ³	бК	бК	бК	бК	бК
Полио	+	+	+	–	–
Хиб	+	Отдельно ¹	–	–	–
Гепатит В	+	+	–	–	–
Min возраст	6 нед.	6 нед.	2 мес.	2 мес.	4 года
Max возраст	18 лет	18 лет	18 лет	18 лет	Не ограничен

¹Хиб компонент находится отдельно, добавляется перед введением.

²Содержание дифтерийного анатоксина: Д — стандартное, Д-М — уменьшенное (у детей ≤ 4 лет ВОЗ рекомендует использовать вакцины только с Д, у детей ≥ 7 лет — только с Д-М).

³Коклюшный компонент: бК — бесклеточный, цК — цельноклеточный (у детей ≥ 4 лет ВОЗ рекомендует использовать вакцины только с бК).

Детям *со спинальной мышечной атрофией* (поражение мотонейронов спинного мозга) противопоказана ОПВ, поскольку вакциноассоциированный полиомиелит может ухудшить течение заболевания. При проведении генозаместительной терапии детям со СМА до и после введения препарата она-семноген абепарвовек (золгенсма) назначают системные ГКС, поэтому после вакцинации БЦЖ-М детям со СМА требуется выдержать интервал ≥ 2 нед. до начала генозаместительной терапии, а в дальнейшем применение живых вакцин (включая живую ротавирусную вакцину) должно быть отложено до момента отмены системного ГКС [63].

Детям *с мышечной дистрофией Дюшенна* (поражение миофибрилл), получающим высокие дозы системного ГКС (≥ 24 мг/сут дефлазакорта или

≥ 20 мг/сут преднизолона), противопоказаны живые вакцины, а иммунный ответ на неживые вакцины может быть субоптимален. Детям, получающим высокие дозы системных ГКС после генозаместительной терапии препаратом деландистроген моксепарвовек (элевидис), вакцинацию следует отложить вплоть до 4 нед. после снижения дозы ГКС до поддерживающей [63].

Детям с *рассеянным склерозом*, получающим болезнь-модифицирующие препараты и/или системные ГКС в иммуносупрессивных дозах (см. табл. 3 в разделе «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию»), противопоказано использование живых вакцин.

Вакцинация лиц с неврологическими заболеваниями, при которых вероятно *нарушение функции внешнего дыхания* (включая детей со СМА, миодистрофией Дюшенна, детским церебральным параличом с выраженными деформациями грудной клетки), включает введение дополнительных вакцин от пневмококковой инфекции, гриппа, Covid-19, ветряной оспы в связи с повышенным риском тяжелых респираторных поражений (см. также раздел «Вакцинация детей с хроническими соматическими заболеваниями»).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИН

Проведенные широкомасштабные исследования продемонстрировали, что рутинно используемые вакцины не вызывают развитие эпилепсии, аутизма и расстройств аутистического спектра [22], не вызывают развитие и не повышают риск прогрессирования демиелинизирующих заболеваний (рассеянного склероза) [93].

Совпадение по времени вакцинации ребенка с первичной манифестацией некоторых неврологических заболеваний может вводить родителей в заблуждение о возможной причинной связи с прививкой и требует проведения медицинским работником разъяснительной работы.

К подлежащим регистрации серьезным нежелательным реакциям после вакцинации, вовлекающим нервную систему, относятся судороги и острая энцефалопатия (после коклюш-содержащих вакцин), синдром Гийена–Барре, ВА энцефалит (после коревой вакцины или КПК), ВА серозный менингит (связанный с паротитным компонентом вакцины КПК), ВА полиомиелит (после использования ОПВ), а также травматические поражения нервов, связанные с инъекцией (прил. 10).

Синдром Гийена–Барре (СГБ) относится к очень редким нежелательным реакциям после вакцинации от гриппа, Covid-19, РСВ-инфекции, а также после введения КПК и вакцин, содержащих дифтерийный и столбнячный анатоксины. Механизм развития СГБ связан с перекрестной иммунной реакцией, в среднем он возникает в срок через 2–6 нед. (от 3 до 42 дней) после

вакцинации. Частота развития СГБ после вакцинации не выше, чем после перенесенной естественной инфекции, и составляет 1–3 случая на миллион привитых от гриппа и 6–8 случаев на миллион привитых от Covid-19 (вакцинами AstraZeneca и Janssen) [52, 60].

Последующее использование вакцины, после которой у ребенка развился СГБ, возможно после тщательной оценки баланса пользы и потенциальных рисков от продолжения вакцинации.

Серозный менингит после введения КПК относится к очень редким ВА поражениям, связанным с паротитным компонентом вакцины (табл. 10), в среднем возникает в срок с 10-го по 30-й день после вакцинации. Риск развития ВА серозного менингита является сопоставимо низким при использовании любой из вакцин КПК; наименее реактогенными в отношении развития ВА паротита и орхита являются вакцины, имеющие в составе штамм вируса паротита Jeryl Lynn (как, например, используемая в Беларуси вакцина Приорикс).

Таблица 10

Вакциноассоциированные поражения, связанные с вирусом паротита в вакцине КПК [74, 75]

Частота поражений	Штамм вируса паротита (вакцины, в состав которых он входит)		
	Leningrad-Zagreb (Тривэйд)	> Urabe (Тримовакс)	> Jeryl Lynn (Приорикс, М-М-Р II)
ВА паротит и/или орхит	4,4 %	2,8 %	0,7 %
ВА серозный менингит	0–2,9/100 000	1/1000 – 1/100 000	1/100 000 – 1/1 000 000

ВА полиомиелит может развиваться после использования живой оральной полиовакцины (ОПВ) в сроки ≤ 30 дней (для лиц с иммунодефицитами — в сроки ≤ 6 мес.). Переход к использованию ИПВ в Беларуси позволил исключить риски развития ВА полиомиелита. Однако в регионах мира с высоким риском завоза и распространения дикого полиомиелита продолжают использовать ОПВ, поскольку на ее введение развивается стерилизующий иммунитет: образование IgA на слизистых после вакцинации обеспечивает местную защиту от заражения полиовирусами. В связи с прекращением глобальной циркуляции полиовируса 2-го типа в настоящее время используют бивалентную ОПВ, включающую полиовирусы 1-го и 3-го типов.

Нарколепсия. Случаи развития нарколепсии были описаны после введения одной из вакцин от пандемического гриппа 2009–2010 гг. (Pandemrix) с частотой 1/16–50 тыс. привитых. Механизм повреждения связан с молеку-

лярной мимикрией нуклеопротеина вируса гриппа с рецептором к гипокретину — белку гипоталамуса, отвечающему за пробуждение [18].

Травматические повреждения периферических нервов после инъекционного введения вакцин в настоящее время крайне редки, что связано с унификацией мест выполнения инъекций (передне-боковая поверхность бедра или дельтовидная область плеча, рядом с которыми не проходят крупные нервы), а также с унификацией длины используемых для вакцинации игл.

Помимо серьезных нежелательных реакций, упоминания заслуживают *вазомоторные реакции* на прививку, к которым относят обмороки и гипотонически-гипореспонсивные эпизоды. Вазомоторные реакции следует дифференцировать от анафилаксии (табл. 11).

Таблица 11

Дифференциальный диагноз анафилаксии, обморока и тревоги [67, 77, в модификации]

Возможные симптомы	Анафилактические реакции	Вазомоторные (вазовагальные) реакции	Тревожные реакции (беспокойство)
Срок появления	Вскоре, от 5 до 30 мин после вакцинации	До, во время или вскоре после вакцинации	До, во время или вскоре после вакцинации
Поведение	Беспокойство, волнение	Чувство страха, спутанность мыслей, головокружение, оцепенение, слабость	Чувство страха, спутанность мыслей, головокружение, оцепенение, гипервентиляция, ± ощущение мурашек
Кожа	Покраснение, зудящая сыпь, ангиоотек, волдыри	Бледная, влажная, холодная, липкая	Бледная, влажная, холодная, липкая
Кровообращение	Тахикардия, гипотензия	Самопроходящие брадикардия и легкая гипотензия	Тахикардия, нормальное или повышенное АД
Дыхание	Шумное: обструктивное, стридорозное	Нормальное или глубокое	Частое и поверхностное (гипервентиляция)
Неврология	Угнетение сознания	Самопроходящая потеря сознания, улучшение при переходе в положение лежа	Псевдосудороги, дрожание конечностей, слабость, ощущение мурашек на лице или конечностях
ЖКТ	Спазмы в животе, тошнота, рвота	Тошнота, рвота	Тошнота, рвота
Кластеры ¹	Нет	Характерны	Характерны

¹Развитие симптоматики одновременно у нескольких человек.

Обмороки чаще происходят у подростков, обычно во время или в течение 15 мин после введения вакцины (например, после введения вакцины от ВПЧ девочкам-подросткам), характерны бледность кожи и отсутствие тахикардии. Для предотвращения обмороков вакцинацию подростков следует проводить в положении сидя или лежа (не стоя), предварительно объяснить суть процедуры, и затем наблюдать в течение 15 мин после прививки [42]. В случае развития обморока пациента следует уложить в боковое положение, обеспечить проходимость дыхательных путей (слегка запрокинув голову), следить за дыханием и пульсом, а также оценить наличие случившихся во время падения травм.

Гипотонически-гипореспонсивные эпизоды могут развиваться у детей первого полугодия жизни через 3–5 ч после введения цельноклеточных коклюшных вакцин (АцКДС-содержащих вакцин), проявляются внезапным обмяканием ребенка без нарушения витальных функций (нормальные частота дыханий и сердечных сокращений). Они не опасны, проходят самостоятельно и риск их возникновения при последующем введении цельноклеточной коклюшной вакцины не превышает общепопуляционный [40, 26].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

В данной главе рассмотрены вопросы вакцинации детей с анемией, нейтропенией, а также с тромбоцитопениями и нарушениями коагуляции. Главным образом речь пойдет о продолжительно существующих состояниях с установленным диагнозом, поскольку остро развившиеся цитопении, а также цитопении в процессе дообследования (например, в ожидании исследования пунктата костного мозга или молекулярных исследований) являются основанием для временного медицинского отвода от иммунизации.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АНЕМИЯМИ

Эритроциты сами по себе никак не участвуют в развитии поствакцинального иммунного ответа, однако для работы клеток иммунитета нужны ионы железа [53].

В крупном исследовании из Кении было показано некоторое снижение напряженности иммунного ответа на ряд рутинно используемых вакцин у детей в возрасте до 18 мес. с латентным дефицитом железа и с *железодефицитной анемией*, а прием ими препаратов железа улучшал иммунный

ответ на вакцинацию [92]. Ограничением данного исследования является отсутствие контроля таких третьих факторов, как продолжительность грудного вскармливания, паразитарные инвазии и дефицит прочих нутриентов (витамина А, цинка) у включенных в исследование детей. Как исследователи, так и международные эксперты сходятся во мнении, что, даже если анемия и железодефицит и ведут к некоторому снижению иммунного ответа на вакцинацию, само по себе наличие этих состояний не должно являться причиной откладывания вакцинации, поскольку польза от обеспечения своевременной защиты ребенка явно перевешивает риски от некоторой субоптимальности ответа [35]. Таким образом, наличие железодефицитной анемии любой степени тяжести не является ни противопоказанием к вакцинации, ни состоянием, требующим предосторожности.

Дети с наследственными гемолитическими анемиями могут иметь функциональную асплению, что требует введения дополнительных вакцин от капсульных бактерий (см. раздел «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию»).

Вакцинация детей с *апластической анемией* проводится через 12 мес. после введения антиtimoцитарного глобулина (АТГ), поскольку иммунный ответ на прививки в более ранние сроки будет субоптимальным [44].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С НЕЙТРОПЕНИЯМИ

Нейтрофилы являются фагоцитирующими клетками, и при нейтропении страдает функция фагоцитоза. Кроме того, некоторые наследственные нейтропении сопряжены также с дефектами адаптивного иммунного ответа.

Пациентам с хронической нейтропенией умеренной степени (500–1000 клеток/мкл) или тяжелой степени (< 500 клеток/мкл):

- без ограничений вводятся все неживые вакцины, включая ПКВ;
- противопоказано введение живых бактериальных вакцин (БЦЖ-М, живая вакцина от брюшного тифа);
- живые вирусные вакцины назначают в случае отсутствия клинических признаков иммунодефицита и грубых дефектов в иммунограмме (определение субпопуляций лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов отдельных субклассов) или после подтверждения молекулярного дефекта, исключаящего нейтропению, связанные с нарушением адаптивного иммунного ответа (табл. 12, 13).

Рекомендации по вакцинации детей с хроническими нейтропениями умеренной и тяжелой степени [57, 34]

Вакцины	Рекомендации по использованию
Неживые вакцины	Без ограничений
Живые бактериальные вакцины (БЦЖ-М)	Противопоказаны
Живые вирусные вакцины ¹	Могут быть использованы при отсутствии клинических признаков иммунодефицита и исключения грубых дефектов в иммунограмме (либо после установления генетического дефекта, не сопряженного с ПИД) ²

¹Перечень живых вакцин см. в прил. 2.

²Живые вирусные вакцины противопоказаны пациентам с хроническими нейтропениями, сопровождающимися дефектами адаптивного иммунного ответа, в том числе нарушением адгезии лейкоцитов, синдромом Чедиака–Хигаси и другими дефектами высвобождения гранул цитотоксическими Т-лимфоцитами (см. табл. 13).

Хронические нейтропии с дефектами адаптивного иммунитета [57]

Дефекты адаптивного ответа	Болезнь	Ген
ЕСТЬ	Тяжелая врожденная нейтропения с дефицитом GF11 (SCN-GF11, SCN2)	GF11
	X-сцепленная тяжелая врожденная нейтропения (SCN-WAS, синдром Вискотга–Олдрича)	WAS
	Ретикулярная дисгенезия	AK2
	Дефицит GATA2	GATA2
	Синдром Чедиака–Хигаси	LYST
	Синдром Грисцелли	RAB27A
	Hermansky–Pudlak syndrome type 2	AP3B1
	Тяжелая врожденная нейтропения с дефицитом VPS45 (SCN5)	VPS45
	Дефицит P14	MAPBP1P
	Гипоплазия хрящей и волос	RMRP
	WHIM-синдром	CXCR4
	X-сцепленный гипер-IgM синдром	CD40L
	Дефицит NK-клеток с нейтропенией	Не определен
	X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)	BTK
	Синдром делеции хромосомы 22q11.2 (ДиДжорджи)	Делеция 22q11.2

Дефекты адаптивного ответа	Болезнь	Ген
НЕТ	Циклическая нейтропения	ELANE
	Тяжелая врожденная нейтропения с дефицитом эластазы ELANE (SCN-ELANE, SCN1)	ELANE
	Тяжелая врожденная нейтропения с дефицитом HAX1 (SCN-HAX1, SCN3, болезнь Костмана)	HAX1
	Гликогеноз 1b типа	SLC37A4
	Тяжелая врожденная нейтропения с дефицитом G6PC3 (SCN4)	G6PC3
	Синдром Барта (3-метилглутаконовая ацидурия II типа)	TAZ
	Синдром Швахмана–Даймонда	SBDS
	Синдром Коэна	COH1
	Синдром Клеркуцио (пойкилодерма с нейтропенией)	C16ORF57
	Болезнь Шарко–Мари–Тута	DNM2

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЯМИ И НАРУШЕНИЯМИ КОАГУЛЯЦИИ

Внутримышечное введение вакцин у пациентов с тромбоцитопениями и нарушениями коагуляции (в том числе у получающих антикоагулянты — нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, антагонисты витамина К, прямые ингибиторы фактора IIa или фактора Xa) сопряжено с риском кровотечения. Поэтому парентеральное введение проводят преимущественно подкожно, если это разрешено инструкцией по медицинскому применению вакцины (например, для КПК и вакцины от ветряной оспы допустимы как внутримышечное, так и подкожное введение).

Вместе с тем ряд вакцин в соответствии с инструкцией по медицинскому применению положено вводить строго внутримышечно. Это, главным образом, вакцины, содержащие алюминиевый адъювант, который, в случае подкожного введения, может вызвать формирование инфильтрата/абсцесса. При *внутримышечном введении* вакцин следует использовать тонкие иглы, например, предназначенные для подкожного введения — с внешним диаметром до 0,5 мм ($\geq 25G$) и длиной 25 мм (для внутримышечной инъекции в дельтовидную область плеча у детей допустимо использовать иглы длиной 16 мм, для инъекции в переднебоковую часть бедра — не менее 25 мм) [83].

Не допускается растирание места планируемой инъекции. После выполнения укола место инъекции следует крепко прижать в течение не менее 2 мин [83].

В случае появления крови на месте инъекции кожную ранку следует накрыть сухой стерильной салфеткой и прижать к прилежащей кости в течение 3–5 мин.

Допустимо местное использование сухого холода в течение 2 ч после инъекции.

После инъекции следует понаблюдать за пациентом в течение 2 ч с целью своевременного выявления подкожной гематомы [14].

Если пациент получает *заместительные введения факторов свертывания* крови, то инъекционное введение вакцин (как и все прочие плановые инъекции) преимущественно следует выполнить в период до нескольких дней непосредственно после введения фактора свертывания. В случае развития подкожной гематомы пациенту вводят соответствующий фактор свертывания в дозе, заблаговременно определенной врачом-гематологом [14].

Детей, планоно принимающих *антиагреганты* (например, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, или дипиридамола), вакцинируют на фоне приема данных препаратов без каких-либо особенностей [83]. У детей, принимающих салицилаты, существует риск развития синдрома Рея на фоне острых инфекций, поэтому им показана вакцинация от сезонного гриппа, от COVID-19 и для серонегативных к вирусу *Varicella-Zoster* — от ветряной оспы.

После использования *НЧИГ* для лечения иммунной тромбоцитопенической пурпуры требуется выдерживание интервала перед использованием некоторых живых вакцин, в первую очередь, коревой, но также краснушной и ротавирусной, поскольку живые вакцинные вирусы могут быть нейтрализованы донорскими антителами и должный иммунный ответ на прививку не будет достигнут (подробнее см. табл. 5 в разделе «Вакцинация детей с острыми заболеваниями»).

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

КАК НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИН

После введения живых вакцин от кори и краснухи может развиваться транзиторная *доброкачественная тромбоцитопения* с частотой 1 на 30–40 тыс. привитых в сроки до 6 нед. после прививки (в среднем на 10–14 день), обычно клинически не значимая — не сопровождающаяся геморрагическими проявлениями [72]. Для сравнения: частота тромбоцитопении при заболевании корью составляет 1 на 6 тыс., краснухой — 1 на 3 тыс. заболевших.

Некоторые вакцины могут вызывать развитие *иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП)* — с частотой не выше, чем соответствующие острые инфекции. ИТП, развившаяся в сроки от 7 до 30 дней после вакцинации от кори, например, в составе вакцины КПК, относится к серьезным неже-

лательными реакциями, подлежащим регистрации (прил. 10). Риск повторного эпизода ИТП в случае введения последующих доз вакцины, которая ранее вызвала ИТП, оценивается как не выше общепопуляционного, поскольку в случае сохранения циркуляции аутоантител к тромбоцитам они просто нейтрализуют введенный вакцинный антиген.

После введения некоторых векторных вакцин от Covid-19 (производства AstraZeneca и Janssen) описаны случаи развития *синдрома тромбоза с тромбоцитопенией (TTS)* с частотой 1,8–2,0 случая на 100 тыс. привитых первой дозой, несколько чаще у женщин младше 60 лет, без предшествующих факторов риска. Был характерен множественный тромбоз нетипичных локализаций, включая тромбоз венозных синусов головного мозга и мезентериальный. Механизм развития TTS схож с таковым при аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (НИТ): в ответ на аденовирусный вектор происходит выработка перекрестных аутоантител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4), в результате чего идет активация тромбоцитов, выброс большого количества тромбина (тромбиновый взрыв) и развивается тромбоз [71, 50, 43].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Вакцинацию детей с хроническими соматическими заболеваниями следует проводить в период максимально достижимой ремиссии — спонтанной, или медикаментозной на фоне поддерживающего лечения (кроме приводящего к значимой ятрогенной иммуносупрессии, см. табл. 3 в разделе «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию»), а также на фоне планового приема антибактериальных препаратов.

Следует выдерживать соответствующие интервалы до введения вакцины КПК после трансфузий препаратов крови (см. табл. 5 в разделе «Вакцинация детей с острыми заболеваниями»).

Следует учитывать особенности вакцинации детей с такими ограниченными иммунными дефектами, как аспления, нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность (раздел «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию»).

Дети с хроническими соматическими заболеваниями имеют повышенный риск тяжелого течения отдельных инфекций, поэтому могут нуждаться во введении дополнительных вакцин (помимо календарных).

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ФАКТОРАМИ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Дети и подростки с соматическими заболеваниями относятся к группе риска тяжелого течения респираторных инфекций (табл. 14, 15).

Таблица 14

Факторы риска тяжелого течения пневмококковой инфекции [95, 96]

Состояния	Факторы риска
Не связанные с иммунодефицитом	Хронические заболевания легких, включая бронхиальную астму средней тяжести и тяжелую, кистозный фиброз, неврологические заболевания и состояния с нарушением ФВД, затруднением клиренса мокроты и глотания ¹ . Хронические сердечно-сосудистые заболевания. Сахарный диабет. Хронические заболевания почек, включая ХПН. Хронические болезни печени, включая цирроз. Нарушение барьерной функции ЦНС (риск развития менингита, см. в разделе «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию»)
Иммунодефициты	ПИД. ВИЧ-инфекция. Опухоли системы крови (лейкозы, лимфомы), опухоли с метастазированием. Ятрогенная иммуносупрессия, в том числе после трансплантации костного мозга и солидных органов, химио-, радиотерапия, прием системных ГКС и БМП. Аспления анатомическая или функциональная (в том числе при гемоглобинопатиях). Нефротический синдром, хронический гемодиализ

¹Дети с неврологической патологией (СМА, миодистрофия Дюшенна, деформации грудной клетки при детском церебральном параличе) могут иметь нарушения ФВД, затруднение клиренса мокроты на фоне обездвиженности и/или риск аспирации на фоне нарушения глотания.

Таблица 15

Факторы риска тяжелого течения гриппа, Covid-19 и РСВ-инфекции [33, в модификации]

Инфекции	Факторы риска
Грипп	Возраст < 2 лет (и шире — < 5 лет), либо ≥ 65 лет. Беременность (включая 2 нед. после родов). Сопутствующие заболевания: хронические заболевания легких (включая бронхиальную астму, ХОБЛ, кистозный фиброз), сахарный диабет, тяжелое ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м ²), хронические сердечно-сосудистые заболевания (включая ВПС, застойную сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, перенесенный инсульт, длительный прием салицилатов детьми ≤ 18 лет), хронические болезни почек, печени, наследственные болезни обмена, неврологические заболевания, состояния с нарушением ФВД, клиренса мокроты и глотания, гемоглобинопатии (талассемия, серповидно-клеточная анемия). Иммунодефициты: противоопухолевая радио- или химиотерапия, прием системных ГКС или БМП, ВИЧ-инфекция

Инфекции	Факторы риска
Covid-19	<p>Возраст ≥ 50 лет (риск растет с дальнейшим повышением возраста). Беременность. Сопутствующие заболевания (риск установлен, главным образом, в исследованиях на взрослых): некоторые хронические заболевания легких (бронхиальная астма, ХОБЛ, бронхоэктазы, интерстициальные заболевания легких, легочная гипертензия, кистозный фиброз), сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 95-го центиля у детей (z-score $\geq 1,65$), хронические сердечно-сосудистые заболевания (включая сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, кардиомиопатию), хронический гемодиализ при ХПН, некоторые хронические болезни печени (цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит), некоторые неврологические заболевания (деменция, болезнь Паркинсона), некоторые психические нарушения (шизофрения, депрессия), синдром Дауна, обездвиженность и прочие состояния с нарушением ФВД, клиренса мокроты и глотания. Курение (в том числе в анамнезе). Туберкулез. Иммунодефициты: ПИД, онкогематологические заболевания, противоопухолевая химиотерапия, прием системных ГКС или БМП, ВИЧ-инфекция</p>
РСВ-инфекция	<p>Возраст: новорожденные, младенцы и дети ≤ 3 лет, взрослые ≥ 60 лет (риск растет с дальнейшим повышением возраста). Недоношенность. Нейромышечные заболевания, прочие неврологические заболевания и состояния с нарушением ФВД, клиренса мокроты и глотания. Тяжелый кистозный фиброз. Прочие сопутствующие заболевания: хронические сердечно-сосудистые заболевания (включая ВПС, сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, но исключая изолированную артериальную гипертензию), хронические заболевания легких (включая ХОБЛ, эмфизему, бронхиальную астму, интерстициальные заболевания легких), конечные стадии ХБП или хронический гемодиализ, сахарный диабет (осложненный ХБП, нейропатией, ретинопатией или поражением других органов, либо требующий инсулина или ингибиторов SGLT2), хронические болезни печени (включая цирроз), гемоглобинопатии (талассемия, серповидно-клеточная анемия), тяжелое ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м²). Иммунодефициты умеренной и тяжелой степени</p>

Как видно, перечни факторов риска тяжелого течения отдельных респираторных инфекций в значительной мере совпадают, и хронические соматические заболевания в том или ином виде входят во все из них.

Спектр респираторных инфекций, которые возможно предотвратить посредством иммунопрофилактики, достаточно широк: это пневмококковая и гемофильная инфекция типа b (служат основными причинами бактериальных пневмоний у детей старше 3 мес.), грипп и Covid-19 (являются частой причиной обострения разнообразной соматической патологии), РСВ-инфекция (является основной причиной бронхолитов, особенно значи-

мых для младенцев и пожилых людей), коклюш (причина апноэ у младенцев и спазматического кашля у старших детей), ветряная оспа (может давать легочные осложнения).

Многочисленные исследования показывают снижение рисков обострения различной хронической соматической патологии у лиц, вакцинированных от респираторных инфекций. Вопросы вакцинации часто включают в профильные клинические рекомендации: например, в европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний прямо сказано, что «риск инфаркта миокарда и инсульта в четыре раза выше при ОРИ, особенно в первые 3 дня заболевания; профилактика гриппа, в первую очередь, при помощи вакцинации, ведет к профилактике связанного с гриппом инфаркта миокарда» [98].

Рекомендации по использованию отдельных дополнительных вакцин у детей из групп риска приведены в табл. 16.

Таблица 16

Дополнительные вакцины/ИЛП, показанные детям с факторами риска тяжелого течения респираторных инфекций [95, 55, 33, 5, 99]

Вакцины/ ИЛП	Рекомендации по вакцинации детей из групп риска
ПКВ	Вакцинация в рамках Национального календаря по схеме 3 + 1 (и догоняющая вакцинация для ранее не привитых детей ≤ 5 лет). Для ранее не привитых детей старше 5 лет — однократная вакцинация. Для детей старше 2 лет, ранее привитых ПКВ10 или ПКВ13, следует рассмотреть однократную вакцинацию ПКВ20 (с целью расширения серотипового состава защиты, но не ранее чем через 8 нед. после последней дозы ПКВ10 или ПКВ13)
Хиб	Вакцинация в рамках Национального календаря (и догоняющая вакцинация для ранее не привитых детей ≤ 5 лет). Для ранее не привитых детей старше 5 лет — однократная вакцинация
Грипп	Ежегодно перед началом сезона
Covid-19	Рекомендации касаются главным образом взрослых (прил. 4)
Ветряная оспа	Вакцинация ранее не привитых детей и подростков, неиммунных к VZV (не болевшим ветряной оспой и/или с отрицательным тестом IgG к VZV)
Моноклоновые антитела к РСВ	Введение детям с факторами риска тяжелого течения РСВ-бронхиолита перед сезоном РСВ-инфекции (подробнее см. раздел «Вакцинация недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении»)

Вакцинацию ПКВ и Хиб детям из групп риска проводят по календарю. Детям из групп риска, получающим ПКВ в возрасте до года, рекомендовано использовать три первичные дозы (обычно в 2, 3 и 4 мес. жизни) с последующим бустером в 12 мес. (схема 3+1). Детям из групп риска, впервые получа-

ющим ПКВ в возрасте 2–5 лет, рекомендовано использовать две первичные дозы (с минимальным интервалом 2 мес.) без бустера [95, 96].

Детей, длительно принимающих салицилаты, следует вакцинировать от вирусных ОРВИ (грипп, Covid-19, ветряная оспа), поскольку при заболевании на фоне приема салицилатов существует риск развития синдрома Рея. Вакцинация от ветряной оспы, кроме того, показана детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) и детям с выраженными нарушениями ФВД, затруднением клиренса мокроты и глотания на фоне сопутствующей неврологической или иной патологии.

Вакцины от гриппа, Covid-19 и/или пневмококковой инфекции могут быть введены одновременно; также возможно их одновременное введение с другими календарными вакцинами.

Пассивная иммунопрофилактика РСВ-инфекции может быть показана новорожденным и грудным детям с бронхолегочной дисплазией [17], детям с гемодинамически значимыми ВПС, включая легочную гипертензию умеренной и тяжелой степени, синие ВПС до и после проведения кардиохирургических операций, а также детям с кардиомиопатиями, требующими медикаментозной поддержки [76] (подробнее о препаратах см. раздел «Вакцинация недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении»).

ВАКЦИНАЦИЯ ДО И ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Перед планируемыми кардиохирургическими операциями следует воздержаться от введения календарных вакцин в течение 1 нед. (от живых вакцин для парентерального введения — в течение 3 нед.), подробнее см. раздел «Вакцинация детей с острыми заболеваниями».

После выполнения кардиохирургических операций календарные вакцины вводят через 4–6 нед., а в случае шунтирующих операций или других ситуаций, связанных с гемотрансфузиями, живые вакцины для парентерального введения применяют не ранее, чем через 7 мес. (см. табл. 5 в разделе «Вакцинация детей с острыми заболеваниями»). Отсрочка введения живых вакцин не требуется после эндоваскулярных и прочих, не связанных с гемотрансфузиями, вмешательств. Более раннее введение вакцин также следует рассмотреть в случае высокого риска заражения ребенка (например, при вспышке кори) [25, 101].

Детей с дуктус-зависимыми ВПС, в том числе комбинированными, или подвергшихся паллиативным вмешательствам (например, операции Норвуда при синдроме гипоплазии левых отделов сердца) после вакцинации следует наблюдать в течение 48–72 ч на предмет развития проявлений декомпенсации (десатурация, апноэ, брадикардия), хотя четкой связи этих проявлений с вакцинацией не доказано. К группе высокого риска декомпенсации относят

недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении после операции Норвуда, детей с легочной гипертензией и имевших нежелательные реакции на вакцинацию в анамнезе. К группе среднего риска декомпенсации относят прочих детей после операции Норвуда и детей с единственным желудочком сердца. Родителям таких детей следует объяснить, что ребенка следует незамедлительно доставить в приемное отделение в случае, если в течение 48–72 ч после вакцинации он станет малоактивным, беспокойным или вызовет десатурацию [25, 101].

БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Проведенные широкомасштабные исследования продемонстрировали, что рутинно используемые вакцины не вызывают развития и не повышают риск обострения хронических иммуновоспалительных заболеваний, включая системную красную волчанку и другие системные васкулиты, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, а также сахарный диабет (в обзор вошли исследования вакцин КПК, АбКДС, АС, от гепатита В, гриппа, ВПЧ, гепатита А) [93].

Хронический артрит как ВА заболевание, развившееся в сроки от 7 до 42 дней после вакцинации от краснухи (например, в составе вакцины КПК), относится к серьезным нежелательным реакциям, подлежащим регистрации (прил. 10). При этом установлена безопасность использования вакцины КПК у детей с ювенильным идиопатическим артритом: так, в исследовании не показано различия в средних значениях критериев активности заболевания, включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) как лабораторный критерий активности, число обострений, число вовлеченных суставов, оценку по шкале PGA (общая оценка врачом), частоту использования системных ГКС и МТХ. Показана безопасность введения бустеров КПК и КПКВ у пациентов с ревматическими заболеваниями, получающими препараты анти-ФНО α [54].

Миокардиты и перикардиты описаны после введения мРНК вакцин от Covid-19, производства Pfizer и Moderna, преимущественно у подростков и молодых взрослых мужского пола (4,1 случай на 100 тыс. введенных доз вакцины среди мужчин 12–29 лет, в других группах — 0,2–0,4 случая на 100 тыс.) [47]. 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).

Врожденные пороки развития ЖКТ или инвагинация кишечника в анамнезе являются медицинскими противопоказаниями к введению живых вакцин от ротавируса [83].

Такие физиологические состояния, как *затяжная желтуха новорожденного* и непрямая гипербилирубинемия при синдроме Жильбера, не являются основанием для установления медицинского отвода от иммунизации. Прививка от гепатита В содержит не сам вирус, а лишь полученный рекомбинантным методом поверхностный белок вируса (HBsAg), и поэтому никак не может вызвать поражения печени, а также развития или затяжного течения неонатальной желтухи.

Вакцины от ВПЧ не вызывают бесплодия [89], а также таких состояний как вегетативная дисфункция с явлениями постуральной ортостатической тахикардии, регионарные к месту инъекции нейропатические боли и фибромиалгии [70].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И С АНАМНЕЗОМ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА КОМПОНЕНТЫ ВАКЦИН

ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Детей с несвязанными с вакциной аллергическими заболеваниями, детей с аллергической сенсibilизацией без клинических проявлений аллергии, а также детей с семейным анамнезом аллергических заболеваний прививают без особенностей: используется стандартная вакцина, в полной дозе, без обязательного последующего наблюдения (рекомендации клинического руководства European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [77].

Отсрочка плановой вакцинации у детей с аллергическими заболеваниями не рекомендуется, поскольку промедление лишает защиты от вакцино-предотвращаемых заболеваний, и нет обоснованных доказательств того, что отсрочка может предотвратить аллергические реакции.

Вакцинацию проводят в период ремиссии: спонтанной или медикаментозной, на фоне проведения поддерживающего лечения основного заболевания. Использование вакцин и препаратов для пассивной иммунопрофилактики по жизненным и/или эпидемическим показаниям возможно вне ремиссии основного заболевания.

Перед вакцинацией лиц с аллергическими заболеваниями следует уточнить анамнез (включая тяжесть течения заболевания, сезонность, объем поддерживающего лечения, длительность ремиссии, наличие нежелательных

реакций на вакцины ранее) и провести клиническую оценку состояния пациента.

Перед вакцинацией не показано специальное назначение антигистаминных препаратов или усиление текущего поддерживающего лечения основного заболевания, поскольку это не оказывает какого-либо эффекта по снижению риска аллергических реакций на вакцинацию.

Пациентам с пищевой аллергией в период вакцинации следует продолжать соблюдать гипоаллергенную диету с учетом индивидуальной переносимости продуктов, исключением причинных и облигатных пищевых аллергенов, отказом от введения в рацион новых пищевых продуктов.

Вакцинацию пациентов с аллергическим ринитом или конъюнктивитом преимущественно проводят вне сезона цветения причинно-значимых растений, впрочем эта рекомендация относительна.

Пациентам с бронхиальной астмой могут быть показаны дополнительные вакцины против респираторных патогенов — сезонного гриппа, Covid-19, пневмококка, Хиб (по аналогии с пациентами с прочей кардиореспираторной патологией, см. табл. 14, 15, 16 в разделе «Вакцинация детей с хроническими соматическими заболеваниями»).

Рекомендации по вакцинации пациентов с аллергическими заболеваниями, находящихся в ятрогенной иммуносупрессии на фоне приема системных ГКС или БМП, приведены в разделе «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию» (табл. 3), получивших трансфузии препаратов крови (внутривенное введение) — в разделе «Вакцинация детей с острыми заболеваниями» (табл. 5). После применения противоаллергических препаратов на основе донорского иммуноглобулина для подкожного или внутримышечного введения использование КПК или моновакцины против кори возможно не ранее, чем через 3 мес. после завершения курса лечения.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) имеет в своей основе вовлечение иных иммунных механизмов, нежели те, которые задействованы в развитии поствакцинального иммунного ответа. Вместе с тем, инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов для проведения АСИТ регламентируют соблюдение минимальных интервалов между проведением АСИТ и вакцинацией, что связано с соображениями отдельного мониторинга возможных нежелательных реакций на лекарственные препараты для АСИТ и вакцины.

Вакцинация не способствует появлению сенсибилизации к ингаляционным и пищевым аллергенам, не способствует развитию аллергических заболеваний или их обострению.

АНАМНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Для выявления лиц с повышенным риском аллергических реакций (реакций гиперчувствительности 1-го типа, см. прил. 9) на ИЛП следует провести сбор анамнеза на предмет наличия аллергии на предыдущие дозы ИЛП (вакцин, иммуноглобулинов или сывороток) и их компоненты.

В случае наличия СНР аллергического генеза после введения ИЛП у ребенка следует рассмотреть проведение *аллергологического тестирования* для установления причинной связи с иммунизацией и определения ответственного компонента препарата. Аллергологическое тестирование включает постановку кожных проб с вакциной или ее компонентами и/или определение специфических IgE к компонентам вакцины в сыворотке крови.

Алгоритм выполнения кожной пробы включает постановку кожного прик-теста с неразведенной вакциной или ее компонентом, при отрицательном результате теста — постановку внутрикожного теста с разведенной 1 : 100 вакциной, при отрицательном результате теста — постановку внутрикожного теста с разведенной 1 : 10 вакциной (рис. 3).



Рис. 3. Алгоритм постановки кожной пробы при подозрении на аллергию к ИЛП (согласно рекомендациям ЕААСИ) [77]

Результаты аллергологического тестирования следует трактовать с осторожностью, поскольку кожные тесты не имеют стандартизованных пороговых значений с установленной диагностической точностью в прогнозировании аллергических реакций на отдельные вакцины, а выработка IgE может быть частью нормального иммунного ответа на вакцину.

При отсутствии клинических проявлений аллергии в анамнезе аллергологическое тестирование перед вакцинацией не рекомендуется, поскольку оно не позволяет надежно предсказать или исключить возможные будущие аллергические реакции на вакцину.

ТАКТИКА ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ НА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИЛИ ИХ КОМПОНЕНТЫ

В случае установления или обоснованного подозрения причинной связи СНР аллергического генеза с ИЛП или его компонентом для последующей иммунизации следует использовать ИЛП, не содержащий причинный компонент, в том числе использовать вакцины, созданные на иных технологических платформах, или с добавлением иных дополнительных компонентов.

Тяжелая аллергическая реакция в виде анафилаксии на ИЛП или его компонент является медицинским противопоказанием к введению данного ИЛП в последующем (прил. 7). Анафилаксию относят к серьезным нежелательным реакциям, подлежащим регистрации (прил. 10). Каждому медработнику следует владеть алгоритмом помощи при анафилаксии (прил. 11).

Применение того же ИЛП, либо ИЛП, содержащего причинный компонент, возможно по жизненным показаниям, например, в случае использования вакцин, иммуноглобулинов и сывороток против столбняка или бешенства. Иммунизацию в этом случае проводят в условиях больничной организации здравоохранения. Пациенту следует наладить внутривенный доступ, обеспечить наличие лекарственных препаратов для оказания неотложной помощи при анафилаксии. Предварительно выполняют кожную пробу по вышеописанному алгоритму. При отрицательном результате кожной пробы проводят введение вакцины разделенными дозами: сначала вводят 10 % от суммарной дозы ИЛП, через 30 мин, в случае отсутствия проявлений анафилаксии, вводят оставшиеся 90 % дозы. При положительном результате кожной пробы проводят фракционированное введение вакцины по схеме десенсибилизации, в которой каждый последующий шаг выполняется через 15 мин после предыдущего при условии отсутствия проявлений анафилаксии (рис. 4).



Рис. 4. Алгоритм использования ИЛП по жизненным показаниям при анафилактической аллергии у пациента в анамнезе (согласно рекомендациям ACIP CDC/ AAP) [83]

В течение 60 мин после завершения введения ИЛП следует обеспечить тщательный мониторинг витальных функций и наблюдение за возможным развитием признаков анафилаксии.

Десенсибилизация дает временный эффект для обеспечения возможности использования данного ИЛП непосредственно в момент ее проведения, но в последующем пациент продолжает считаться сенсibilизированным к данному ИЛП.

Перед введением специфических гетерологичных (лошадиных) сывороток (противостолбнячной, противодифтерийной, против змеиного яда) пациенту выполняют внутрикожную пробу для определения чувствительности к белкам сыворотки лошади. В случае положительной внутрикожной пробы сыворотки используют только по жизненным показаниям с применением схемы десенсибилизации, согласно инструкции по медицинскому применению конкретного ИЛП.

Наличие *нетяжелых аллергических реакций* на введение ИЛП или их компонентов не является медицинским противопоказанием к иммунизации.

Помимо микробных антигенов, вакцины содержат целый ряд дополнительных компонентов (табл. 17).

Таблица 17

Дополнительные компоненты вакцин

Компоненты	Вещества
Адьюванты	Нерастворимые соли алюминия (гидроксид или метафосфат). Агонисты TLR. Эмульсии
Консерванты	Мертиолят (тиомерсал) ¹ . Неомицин. Фенол
Стабилизаторы	Желатин
Инактиватор экзотоксина	Формальдегид
Следовые примеси систем культивирования	Белки куриных яиц. Дрожжевые белки и ДНК
Системы стабилизации и входа в клетку	Липидные наночастицы (для мРНК вакцин)

¹С 1999 г. вместо мертиолята в ряде вакцин используют 2-феноксиэтанол (ИПВ), фенол (ППСВ23).

Белок куриного яйца содержится в остатках культуральных сред, используемых при производстве вакцин (табл. 18). Пациентам с неанафилактической пищевой аллергией на белок куриного яйца вакцины от гриппа, вакцину от кори, эпидемического паротита и краснухи вводят без дополнительных мер предосторожности. Перед введением вакцины от желтой лихорадки па-

циентам с клинически выраженной аллергией на белок куриного яйца может потребоваться постановка кожной пробы, в случае положительной кожной пробы — введение вакцины по схеме десенсибилизации.

Таблица 18

Яичный белок (овальбумин) в вакцинах: остатки культуральных сред [77]

	Содержание овальбумина	Культуральная среда при производстве вакцин	Примеры вакцин
	Нет	Культура диплоидных клеток человека (HDC)	Бешенство
	≤ 1 нг на дозу	Культура клеток фибробластов курицы	КПК (корь, паротит). КЭ. Бешенство
	$\leq 1,6$ мкг на дозу	Куриные яйца с эмбрионами	Грипп
	≤ 16 мкг на дозу	Куриные эмбрионы	Желтая лихорадка

Дрожжевые белки и ДНК могут содержаться в рекомбинантных вакцинах, получаемых на культуре дрожжевых клеток (вакцины от ВГВ, некоторые из вакцин от ВПЧ). Пациентам с клинически выраженной аллергией на пекарские дрожжи может потребоваться постановка кожной пробы с данными вакцинами, в случае положительной кожной пробы — введение вакцины по схеме десенсибилизации.

Международные рекомендации, в том числе рекомендации World Allergy Organization (WAO), не относят неанафилактическую аллергию на яичный белок и дрожжи к противопоказаниям к вакцинации [38].

Желатин используется как стабилизатор в некоторых вакцинах от гриппа, кори, эпидемического паротита и краснухи, бешенства, желтой лихорадки. Пациентам с клинически выраженной аллергией на желатин может потребоваться постановка кожной пробы с данными вакцинами, в случае положительной кожной пробы — введение вакцины по схеме десенсибилизации.

Местные нежелательные реакции на антибактериальные лекарственные препараты в виде кожных сыпей без образования пузырей, без вовлечения слизистых и без системных проявлений не являются основанием для медицинского отвода от иммунизации вакцинами, в состав которых входят данные антибактериальные лекарственные препараты.

Если аллергическая реакция возникла при одновременном введении нескольких вакцин, а аллергологическое тестирование не проводилось или не дало результата, последующие дозы отдельных вакцин вводятся отдельно (в разные дни).

ТАКТИКА ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С РЕАКЦИЯМИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ 3-го и 4-го типов НА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

На введение ИЛП могут развиваться местные и системные реакции гиперчувствительности 3-го типа (иммунокомплексные) (табл. 19, рис. 5, прил. 9).

Таблица 19

Реакции гиперчувствительности 3-го типа на введение вакцин и сывороток

Реакция гиперчувствительности 3-го типа	Нозология	Причинные ИЛП	Рекомендации по последующему использованию ИЛП
Местная	Феномен Артюса	Столбнячный или реже — дифтерийный анатоксин	Введение последующей бустерной дозы столбнячного анатоксина не следует проводить ранее, чем через 10 лет, за исключением случаев экстренной постконтактной профилактики
Системные	Васкулиты ¹	Вакцины	Введение последующих доз ИЛП несет риск повторного развития системных реакций
	Сывороточная болезнь	Сыворотки, иммуноглобулины	

¹Узловатая эритема, геморрагический васкулит, полиартрит, гломерулонефрит.



а

б

*Рис. 5. Реакции гиперчувствительности 3-го типа на введение ИЛП:
а — местная (реакция Артюса) [65]; б — системная (сывороточная болезнь) [95]*

Местная реакция гиперчувствительности 3-го типа (феномен Артюса) может развиваться через 4–12 ч после введения повторной дозы вакцины — обычно столбнячного, или, реже, дифтерийного анатоксина. В этом случае уже имеющиеся у пациента высокие титры антител могут вызывать образование иммунных комплексов с вновь введенным вакцинным антигеном и их отложение в месте инъекции, что ведет к окклюзии сосудов и развитию

местной воспалительной реакции (рис. 5, а). Феномен Артюса не относится к серьезным нежелательным реакциям и обычно самостоятельно купируется в течение нескольких дней. У лиц, у которых развился феномен Артюса, введение последующей бустерной дозы столбнячного анатоксина не следует проводить ранее, чем через 10 лет, за исключением случаев экстренной профилактики.

Инструкции по медицинскому применению некоторых используемых в Беларуси вакцин со столбнячным анатоксином (например, дифтерийный (уменьшенное содержание) и столбнячный анатоксин (АДС-М)) регламентируют введение последующих бустеров с интервалом не ранее, чем через 5 лет от предыдущего, однако это ограничение представляется избыточным, поскольку клиническое значение возможного некоторого повышения риска местных иммунокомплексных реакций при более частом введении вакцин невелико.

Системные реакции гиперчувствительности 3-го типа включают васкулиты и сывороточную болезнь.

Васкулиты развиваются через две-три недели после введения вакцины и проявляются узловатой эритемой, геморрагическим васкулитом, полиартритом, гломерулонефритом. Введение последующих доз ИЛП (в случае подтверждения причинной связи) несет риск повторного развития данных состояний, и дальнейшая тактика вакцинации пациента определяется после оценки баланса пользы и рисков.

Сывороточная болезнь развивается через одну-две недели после введения гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов (как препаратов, содержащих белки животного происхождения) и проявляется лихорадкой, кожной сыпью, лимфаденопатией, артралгиями и реже другими системными поражениями (рис. 5, б). Сывороточная болезнь обычно самостоятельно купируется в течение нескольких дней, в лечении используют преднизолон и антигистаминные, в тяжелых случаях назначают плазмаферез. В случае повторного использования ИЛП существует высокий риск повторного развития эпизода сывороточной болезни, причем проявления могут быть более ранними и более тяжелыми. При необходимости повторного введения данного ИЛП пациенту проводят премедикацию антигистаминными препаратами, обеспечивают мониторинг витальных функций и наблюдение за возможным развитием проявлений сывороточной болезни [19].

Реакции гиперчувствительности 4-го типа (клеточная гиперчувствительность, гиперчувствительность замедленного типа) в виде кожных проявлений могут возникать на введение нерастворимых солей алюминия, используемых как адъювант в большинстве инактивированных вакцин (рис. 6, прил. 9).

Лица с гиперчувствительностью к алюминию вакцинируются алюминий-содержащими вакцинами без ограничений, поскольку это не сопряжено с риском тяжелых реакций, хотя существует риск развития нетяжелых местных реакций — могут появиться новые внутрикожные гранулемы по типу зудящих папул в области инъекции вакцины (рис. 6, *а*). Возможна диагностика гиперчувствительности путем постановки кожного теста (рис. 6, *б*).



Рис. 6. Местная реакция гиперчувствительности 4-го типа (клеточная) на алюминий: *а* — внутрикожные гранулемы по типу зудящих папул в области инъекции вакцины АБКДС-ХиБ-ИПВ; *б* — накожный тест с 2%-ным алюминием [77]

ВАКЦИНАЦИЯ НЕДОНОШЕННЫХ И ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Недоношенным считают новорожденного с гестационным возрастом < 37 нед.; умеренно и поздно недоношенными — 32–36 нед., сильно недоношенным (очень малым) — 28–31 нед., крайне недоношенным (экстремально малым) — < 28 нед. Ребенком с *низкой массой тела при рождении* считают новорожденного < 2500 г; с очень низкой массой тела при рождении — < 1500 г, с экстремально низкой массой тела при рождении — < 1000 г [12].

Своевременное проведение вакцинации в рамках НКП является критически важным для поддержания здоровья недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Кроме вакцинации, для защиты недоношенных от инфекций используют пассивную иммунопрофилактику (путем передачи материнских антител от привитой беременной или путем введения ребенку препаратов моноклоновых или донорских антител) и стратегию кокона (см. раздел «Вакцинация окружения ребенка»).

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НЕДОНОШЕННОГО

Иммунный ответ новорожденного, в том числе недоношенного новорожденного, является не «незрелым», а скорее «работающим по собственным правилам» [91].

В-лимфоциты присутствуют в печени плода с 16 нед. гестации, в костном мозге плода — с 22 нед. гестации. Почти полное отсутствие выработки *В-лимфоцитами* собственных антител внутриутробно связано с нахождением плода в условно стерильной среде (отсутствием контакта с микробами). При этом плод защищен антителами, которые доставляются трансплацентарно из материнской крови: материнские *IgG* появляются в крови плода после завершения органогенеза, повышаются до 50 % от уровня в крови матери к 28–32 нед. гестации, до 100 % к 36 нед. гестации (а к родам часто даже превышают концентрацию у матери), и затем сохраняются в крови новорожденного и младенца в течение первых месяцев жизни (рис. 7, 8).

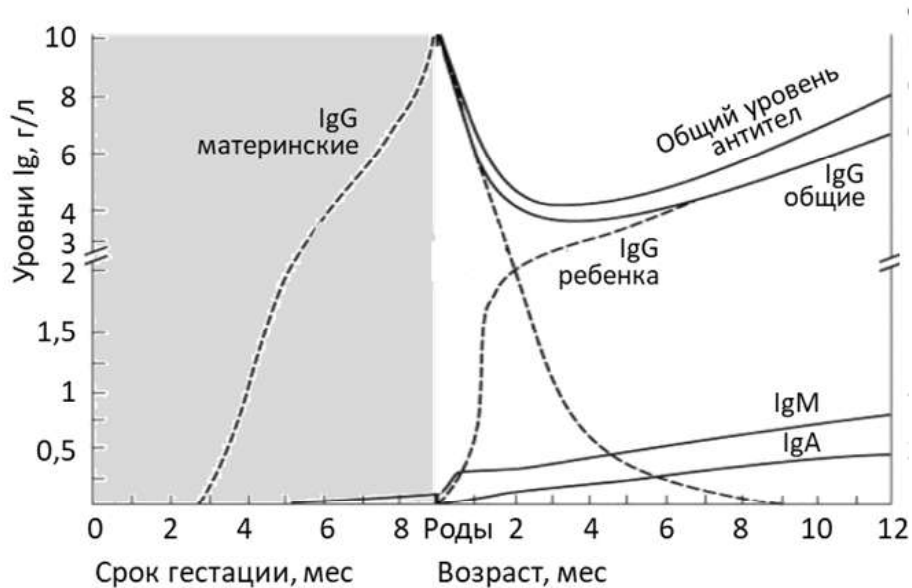


Рис. 7. Характеристики и уровни антител у плода и младенца [64]

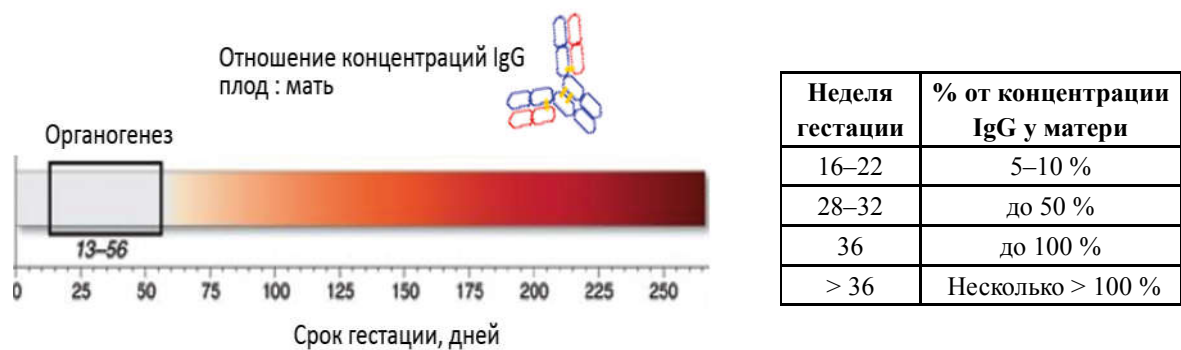


Рис. 8. Плацентарный перенос *IgG* [36]

Уровень собственных антител, выработанных иммунной системой ребенка, резко нарастает в течение первого месяца жизни, и к году жизни составляет > 60 % от уровня взрослого, что является вполне достаточным для обеспечения противоифекционной защиты. Общий уровень антител у недоношенных детей несколько ниже, чем у доношенных (рис. 9), но является вполне достаточным для обеспечения защиты.



Рис. 9. Уровни IgG у доношенных и недоношенных детей [21]

Материнские антитела в защитных концентрациях в среднем сохраняются в течение нескольких месяцев жизни ребенка (защищая его от инфекций, но также препятствуя развитию собственного гуморального иммунного ответа), поэтому первичные дозы большинства вакцин вводят уже в возрасте 2, 3 и 4 мес. жизни (за исключением некоторых вакцин, например, от кори или от ветряной оспы, где материнские антитела сохраняются более длительно и могут нейтрализовать поступающие в кровь вакцинные штаммы вирусов). Наличие материнских антител никак не влияет на формирование клеток памяти и на развитие Т-клеточного ответа. Длительность сохранения материнских антител у недоношенных сопоставима с таковой у доношенных детей.

Т-клеточный ответ новорожденного, в том числе недоношенного ребенка, является достаточным, хотя и несколько сниженным в сравнении с таковым у младенцев (это происходит из-за сниженной выработки дендритными клетками цитокинов для дифференцировки Th1, что важно для сохранения плода *in utero* и развития толерантности новорожденного в процессе массивного контакта с миром непатогенных микробов). Введение недоношенным вакцины БЦЖ-М, при которой иммунным коррелятом защиты является появление Т-клеточного (CD4) ответа, показывает достаточную иммуногенность и безопасность, в том числе при введении в первые 7 дней жизни детям с массой тела > 1500 г [23]. У детей первых двух лет жизни не используют полисахаридные вакцины, поскольку иммунный ответ на полисахариды (Т-независимые антигены) является сниженным.

В созревании постнатального иммунного ответа ключевую роль играют не генетические факторы, а факторы окружающей среды [69].

ОСОБЕННОСТИ РУТИННОЙ ВАКЦИНАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Исследования показывают, что недоношенные и дети с низкой массой тела при рождении развивают достаточный ответ на введение календарных вакцин, как по выработке иммунных коррелятов защиты, так и по клинической эффективности в предотвращении заболеваний.

Большинство вакцин им вводят так же, как и доношенным новорожденным с обычной массой тела, в тех же дозировках и в те же сроки согласно хронологическому возрасту. Лишь в ряде случаев может потребоваться отсрочка начала вакцинации, модификация схемы вакцинации с использованием дополнительной «нулевой» дозы, проведение вакцинации на фоне налаженного кардиореспираторного мониторинга (табл. 20).

Таблица 20

Безопасность и эффективность вакцин у недоношенных [83]

Вакцина	Категория детей	Возможные нежелательные реакции	Эффективность вакцины
БЦЖ-М	Низкая масса тела при рождении (< 2000 г)	ВА БЦЖ-инфекция	Эффективна
Гепатит В	Масса тела при рождении < 2000 г	–	Эффективна, но нужна «нулевая» доза
АцКДС, АБКДС-ГВ-ИПВ-ХиБ	Экстремально низкая масса тела при рождении (< 1000 г)	Эпизоды апноэ и брадикардии со ↓ SaO ₂	Эффективна
Ротавирус	–	–	Эффективна
Пневмококк (ПКВ)	–	–	Эффективна
Грипп	–	–	Эффективна

Временный медицинский отвод от вакцинации недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении устанавливают при наличии острых инфекционных заболеваний, выраженной кардиореспираторной нестабильности, отсутствии прибавки массы тела.

Получение ребенком дексаметазона (или другого системного ГКС) для профилактики или лечения бронхолегочной дисплазии не является основанием для медицинского отвода от иммунизации недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении.

Недоношенные являются приоритетной группой для вакцинации от *гепатита В*, поскольку они находятся в группе риска заражения гемоконтактными инфекциями из-за высокой частоты выполнения инвазивных вмешательств и проведения трансфузий компонентов донорской крови. Вакцину от гепатита В вводят недоношенным новорожденным с любой массой тела при

рождении в течение первых 12 ч жизни. Детям с массой тела при рождении < 2000 г доза вакцины, введенная в первые 12 ч после рождения, считается нулевой, затем, с хронологического возраста 1 мес., начинают вакцинацию от гепатита В по стандартной 4-х(3-х)-дозовой схеме, в соответствии с НКП или рекомендациями по догоняющей вакцинации, в том числе с использованием комбинированных вакцин.

Вакцинацию *БЦЖ-М* недоношенных с массой тела на момент выписки из роддома < 2000 г не проводят в связи со сложностью четкого выполнения внутрикожной инъекции, что может быть сопряжено с повышенным риском развития местных нежелательных реакций (например, регионарного лимфаденита) и диссеминированной БЦЖ-инфекции (ВА туберкулеза) [7]. Иммунизацию таких детей осуществляют на втором этапе выхаживания после достижения массы тела 2300 г, либо в амбулаторно-поликлинической организации при отсутствии иных причин для медицинского отвода от проведения вакцинации. Ранее невакцинированных детей в возрасте > 2 мес. следует прививать при отрицательном результате внутрикожной пробы с туберкулином; интервал между постановкой пробы и введением вакцины должен быть не менее 3 дней и не более 2 нед.

Согласно ВОЗ, вакцину БЦЖ-М можно безопасно вводить одновременно с другими календарными вакцинами, однако инструкция по медицинскому применению используемой в Беларуси вакцины БЦЖ-М регламентирует выдерживание интервала 1 мес. до и после БЦЖ-М для всех ИЛП, кроме вакцины от гепатита В [2]. Отсрочка введения вакцины БЦЖ-М требуется для детей, матери которых во время беременности получали биологическую терапию, например, препарат анти-ФНО- α , а также для детей с подозрением на ПИДы (подробнее см. раздел «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию»).

Стабильным недоношенным детям в хронологическом возрасте 2 мес. и старше, которые находятся на втором этапе выхаживания, назначают все неживые вакцины согласно НКП. Стабильными считаются дети, которые не получают antimicrobial лечение, не имеют метаболических нарушений, острой почечной, сердечно-сосудистой, респираторной, неврологической патологии и демонстрируют четкое выздоровление и прибавку в физическом развитии. Логистической сложностью является отсутствие прививочного кабинета в отделениях неонатологии 2-го этапа выхаживания.

Вакцинацию недоношенных от *коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита* проводят по общей схеме, начиная с возраста 2 мес. Заболеваемость коклюшем и тяжесть течения заболевания (в том числе с летальным исходом) наиболее высока у детей первых месяцев жизни и особенно у недоношенных, при этом эффективность поствакцинальной защиты от коклюша у детей с гестационным возрастом 23–36 нед. сопоставима с таковой у доношенных [84].

Вакцина, содержащая коклюшный компонент, в том числе в составе комбинированных вакцин от коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В, гемофильной инфекции типа b и/или полиомиелита, потенциально может вызвать нежелательные реакции в виде эпизодов апноэ с брадикардией и десатурацией, которая была описана у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (< 1000 г), однако не являлась жизнеугрожающей и не оказывала негативного влияния на последующее клиническое состояние ребенка [83, 31, 84]. В связи с этим после введения КДС-содержащей вакцины недоношенным детям, родившимся в гестационном возрасте < 31 нед., и/или с массой тела при рождении < 2000 г, и/или имеющим бронхолегочную дисплазию тяжелой степени, и/или ранее развившим эпизод апноэ/ брадикардии (в том числе за последние 24 ч), необходимо обеспечить последующий клинический и кардиореспираторный мониторинг в течение 48 ч. Откладывание сроков вакцинации в связи с вышеперечисленными состояниями не оправдано.

У недоношенных следует преимущественно использовать КДС-содержащие вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом (АБКДС-содержащие вакцины) в связи с их меньшей реактогенностью (см. табл. 8 в разделе «Вакцинация детей с неврологическими заболеваниями»). Комбинированные АБКДС-содержащие вакцины можно безопасно вводить вместе с другими вакцинами, включая ПКВ и живую вакцину от ротавирусной инфекции [83, 31, 84].

Вакцинацию недоношенных от *гемофильной инфекции типа b* проводят с хронологического возраста 2 мес. по 4-дозовой схеме. Сроки введения трех первичных доз аналогичны таковым у доношенных детей, бустерную дозу вводят в возрасте до 18 мес. (не ранее 6 мес. после введения третьей первичной дозы). При начале вакцинации в возрасте старше 6 мес. схема вакцинации у недоношенных и доношенных детей не различается.

Вакцинацию недоношенных от *пневмококковой инфекции* проводят с использованием ПКВ с хронологического возраста 2 мес. по 4-дозовой схеме (три первичные и одна бустерная доза). При начале вакцинации в возрасте > 6 мес. схема у недоношенных и доношенных детей не различается.

Введение живой *ротавирусной вакцины* обычно проводят после выписки из отделения неонатологии (для предотвращения потенциального внутрибольничного распространения аттенуированного вакцинного вируса), либо в течение 4 нед. после вакцинации требуется соблюдение контактных мер предосторожности при любых манипуляциях с привитым ребенком в отделении — соблюдение гигиены рук, утилизации подгузников и дезинфекции поверхностей [28]. Недоношенность не является противопоказанием к введению ротавирусной вакцины, однако к состояниям, требующим предосторожности, относят инвагинацию кишечника в анамнезе, врожденные пороки развития ЖКТ с риском инвагинации, либо другие врожденные пороки

(spina bifida, экстрофия мочевого пузыря), а также получение матерью во время беременности препарата анти-ФНО- α [83].

Вакцинацию недоношенных от *гриппа, менингококковой инфекции, кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы* проводят в том же хронологическом возрасте и по схемам, не отличающимся от таковых для доношенных детей [83].

ПАССИВНАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА РСВ-ИНФЕКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ

Проводится для предотвращения вызванных РСВ тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей (острого бронхолита и пневмонии), требующих госпитализации и/или проведения респираторной поддержки.

Существует возможность пассивной защиты новорожденных и младенцев первых 6 мес. жизни материнскими антителами (переданными матерью в случае ее вакцинации во время беременности) [61], или препаратами моноклоновых антител (введенных непосредственно новорожденному или ребенку обычно в возрасте до 24 мес.) (табл. 21) [78, 41, 51].

Таблица 21

Препараты для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у новорожденных и младенцев

Путь поступления антител к ребенку	Препараты
Вакцинация беременной и защита переданными материнскими антителами	RSVpreF вакцина (Абрисво, Pfizer)*
Введение моноклоновых антител непосредственно новорожденному или младенцу	Нирсевимаб (Sanofi) (однократное введение). Паливизумаб (AstraZeneka) (ежемесячно)

*Две другие доступные на рынке RSVpreF вакцины (Арексви, GSK и МРесива, Moderna) в настоящее время у беременных не используют.

Одна из трех вакцин от РСВ, вышедших на рынок в 2023–2024 гг., может быть использована у беременных¹. Показано однократное введение на сроке 24–36 нед. беременности в период года, когда планируемые роды и первые месяцы жизни ребенка придутся на вероятный сезон РСВ-инфекции.

Так, по рекомендации CDC, вакцину вводят беременным на сроке 32–36 нед. в календарный период с сентября по январь (рис. 10) [86].

¹Стратегия вакцинации беременных с целью пассивной защиты новорожденных и младенцев в настоящее время получает все большее распространение. Так, беременным вводят вакцины от гриппа (на любом сроке, в период появления сезонной вакцины), от Covid-19 (на любом сроке, преимущественно во 2-м или 3-м триместре), от коклюша (на сроке с 27 по 36 нед., в составе АбКДС-М вакцины), по показаниям — другие вакцины, например, от столбняка.

РСВ вакцина беременным на сроке 32–36 нед.	Апрель	Моноклоновые антитела детям* (с октября)
	Май	
	Июнь	
	Июль	
	Август	
	Сентябрь	Моноклоновые антитела детям* (сразу после рождения)
	Октябрь	
	Ноябрь	
	Декабрь	
	Январь	
	Февраль	
	Март	

Примечание: сезон РСВ-инфекции отмечен темной заливкой.

*Показания к введению моноклоновых антител детям обсуждены в тексте.

Рис. 10. Тактика использования ИЛП для пассивной защиты новорожденных и младенцев от РСВ в зависимости от месяца года [86]

Для защиты большинства детей от РСВ достаточно опции вакцинации беременной в период с сентября по январь, и в последующем им не потребуются дополнительного введения препаратов моноклоновых антител. Однако также очевидно, что большинство недоношенных просто не получают защиты с помощью передачи материнских антител (вакцинацию беременных проводят только на сроке 32–36 нед., и еще 2 нед. нужно для наработки защитных титров антител, которые будут переданы плоду) — в этом случае защиту сможет обеспечить только препарат моноклоновых антител.

Введение *моноклоновых антител против РСВ* показано в течение текущего сезона РСВ-инфекции новорожденным и младенцам из групп риска развития тяжелой РСВ-инфекции, матери которых не были вакцинированы во время беременности по крайней мере за 2 нед. до родов.

Рекомендации CDC по использованию моноклоновых антител против РСВ более широки: согласно им, введение показано всем детям в возрасте ≤ 7 мес., рожденным невакцинированными матерями (для защиты в течение их первого сезона РСВ-инфекции), а также детям из групп риска в возрасте 8–19 мес. (для защиты в течение их второго сезона РСВ-инфекции) [85].

К группам риска развития тяжелой РСВ-инфекции относят [17, 85, 16]:

- недоношенных;
- новорожденных и детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, включая легочную гипертензию умеренной и тяжелой степени, синие (с право-левым сбросом) пороки до и после проведения кардиохирургических операций;

- детей с заболеваниями миокарда различной этиологии, нуждающихся в медикаментозной гемодинамической поддержке;
- детей с хронической легочной патологией, связанной с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия), нуждающихся в продолжении лечения (прием системных стероидов, диуретиков, кислородная поддержка);
- детей с кистозным фиброзом (муковисцидозом), имеющих тяжелое легочное поражение (потребовавших госпитализации на первом году жизни, или сохраняющих рентгенологические изменения в легких), либо имеющих белково-энергетическую недостаточность средней или тяжелой степени;
- детей с тяжелыми иммунодефицитами.

Механизм действия моноклональных антител состоит из нейтрализации вируса путем связывания поверхностного F белка РСВ. Нейтрализующий потенциал антител выше в случае связывания сайтов \emptyset , V и III, преимущественно присутствующих на конформационной форме белка до входа вируса в клетку (пре-F белок). Так, нирсевимаб связывает \emptyset сайт F белка РСВ, потенциал нейтрализации которого в 1000 раз выше, чем потенциал II сайта, который связывает паливизумаб (рис. 11).

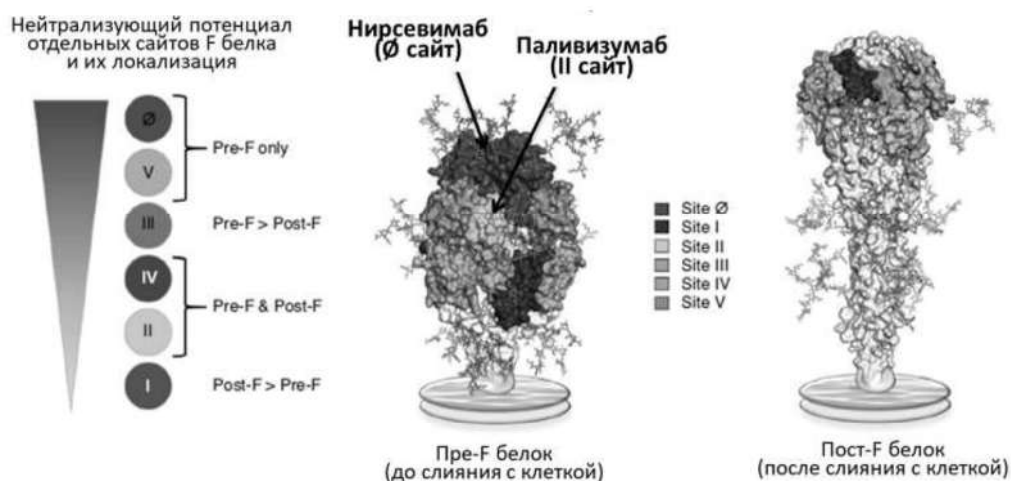


Рис. 11. Механизм действия и нейтрализующий потенциал моноклональных антител против РСВ [49]

Оба доступных на рынке препарата (нирсевимаб и паливизумаб) показывают высокую эффективность в профилактике тяжелой РСВ-инфекции у новорожденных и младенцев первого полугодия жизни [78, 51, 81].

Нирсевимаб является длительно действующим препаратом (период полужизни антител в плазме увеличен с 21–28 до 87–117 дней) и его вводят однократно перед началом сезона РСВ-инфекции; паливизумаб относится к препаратам короткого действия и требует ежемесячного введения на время сезона. РСВ относится к вирусам с зимней сезонностью, сезон (то есть

предполагаемый период риска распространения РСВ в популяции) в северном полушарии обычно длится с октября-ноября по март, с пиком заболеваемости в январе-феврале (что в целом совпадает с сезоном гриппа) [73]. Единственную дозу нирсевимаба или первую дозу паливизумаба следует по возможности ввести до начала сезона РСВ-инфекции (обычно уже в октябре), а последующие дозы паливизумаба вводят ежемесячно в течение всего сезона (обычно всего 5 инъекций).

Отсрочка введения препарата может быть рассмотрена в случае наличия у ребенка острого лихорадочного заболевания умеренной и тяжелой степени (легкие респираторные инфекции не требуют отсрочки введения), а также в случае эпизода выраженной гемодинамической нестабильности. Детям после хирургических операций по поводу ВПС препараты можно вводить сразу после достижения клинически стабильного состояния [76].

Препараты моноклоновых антител вводят внутримышечно, с любыми интервалами до или после введения любых вакцин.

Нирсевимаб вводят в дозе 50 мг для новорожденных с массой тела < 5 кг и в дозе 100 мг для новорожденных с массой тела \geq 5 кг (флаконы 100 мг/мл по 0,5 мл или 1 мл); при необходимости проведения профилактики у детей из групп риска в течение второго в их жизни сезона РСВ-инфекции нирсевимаб вводят в дозе 200 мг. Паливизумаб вводят в дозе 15 мг/кг (флаконы 100 мг/мл по 0,5 мл или 1 мл, флакон содержит небольшой избыток препарата для гарантированности набора дозы в шприц).

Не показано использование моноклоновых антител для лечения детей, развивших острую РСВ-инфекцию (терапевтическое действие препаратов не изучалось).

ВАКЦИНАЦИЯ ОКРУЖЕНИЯ РЕБЕНКА

Источником заражения ребенка инфекциями часто служит его близкое окружение. Особенно это значимо в ситуациях, когда ребенок по каким-либо причинам не может быть привит сам: например, еще имеет возрастные ограничения для введения той или иной вакцины (в отношении вакцин от коклюша и гриппа — это дети первых месяцев жизни, если их матери не были привиты во время беременности), или получает ятрогенную иммуносупрессию высокого уровня (табл. 3 в разделе «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию»), или имеет какие-либо иные препятствия для вакцинации.

К близкому окружению ребенка относятся тесные семейные контакты (совместно проживающие и осуществляющие уход за ребенком члены семьи), прочие ухаживающие за ребенком лица, навещающие ребенка род-

ственники и друзья семьи, работники детских учреждений, а также персонал медицинских учреждений.

Описаны внутрибольничные вспышки коклюша, большинство из которых произошли в отделениях неонатологии и отделениях реанимации новорожденных; источниками инфекции чаще всего были сотрудники отделения, реже матери или другие новорожденные, число зараженных при вспышках составило от 2 до 26 человек [68]. Основным источником случаев домашнего заражения коклюшем у детей до года, потребовавших госпитализации, явились мать, отец, старшие братья и сестры [32].

Медицинские работники активно участвуют в передаче кори при вспышках; так, в Беларуси около 15 % заболевших корью в 2010-х гг. являлись медицинскими работниками [15].

Близкие контакты ребенка служат источником заражения его гриппом: так, дети первого полугодия жизни, члены семей которых не были вакцинированы от гриппа, имели повышенный риск развития гриппоподобных заболеваний и тяжелых ОРВИ [79].

Стратегией кокона называется вакцинация близкого окружения здорового ребенка с целью предотвращения его заражения, окружив прослойкой защищенных лиц. Несмотря на наличие иных возможностей профилактики заражения ребенка инфекциями, CDC продолжает рекомендовать использовать стратегию кокона, вакцинируя тесных контактов ребенка по крайней мере за 2 нед. до наступления контакта [100].

Стратегия кокона в первую очередь касается вакцинации тесных семейных контактов ребенка и медицинских работников от гриппа, коклюша и кори.

ААР рекомендует привить бесклеточной коклюшной вакциной (АБКДС-М) персонал больницы, оказывающий помощь беременной и новорожденному, и совместно проживающих членов семьи, а также вводить бустерную дозу вакцины каждые 10 лет всем медицинским работникам [83]. Национальные нормативные документы содержат рекомендацию по вакцинации от коклюша медицинских работников и членов семьи, находящихся в контакте с детьми в возрасте до 12 мес. ([14], п. 45).

Ежегодная вакцинация от гриппа должна рассматриваться как мера по обеспечению безопасности пациентов, и, в случае отказа кого-либо из персонала от вакцинации, следует оформить письменную форму отказа и провести обязательное образовательное занятие с отказавшимся. Медицинский персонал, получивший живую гриппозную вакцину, в течение 7 дней не должен работать с реципиентами костного мозга [83].

Персонал медицинских учреждений должен получить все прививки в рамках рутинной иммунизации. Следует уточнять прививочный статус персонала при приеме на работу и в последующем.

При вакцинации медработников от гепатита В через 1–2 мес. после введения последней дозы следует определить факт сероконверсии как появление anti-HBs антител в концентрации ≥ 10 мМЕ/мл. Неответившим на курс вакцинации следует повторно провести такой же трехдозовый курс по стандартной схеме (0–1–6 мес.). Лица с установленным фактом сероконверсии после курса вакцинации считаются защищенными, и, в случае последующего угасания титра anti-HBs антител до уровня ниже защитного, не нуждаются в ведении бустерной дозы вакцины (за исключением лиц, находящихся на гемодиализе) [3].

Подтверждением защищенности от кори является документальное свидетельство получения в течение жизни двух доз вакцины с интервалом ≥ 1 мес., либо наличие защитного титра антител при серологическом обследовании. Невыявление защитного титра IgG антител методом ИФА у двукратно привитых от кори лиц не должно трактоваться как отсутствие защиты и не является показанием к введению третьей дозы вакцины [11].

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Девочка в возрасте 14 лет с эпилепсией, на фоне планового приема противосудорожного препарата (вальпроат 500 мг 2 раза в сутки) не имеет судорожных приступов и пароксизмальной активности на ЭЭГ.

Тактика иммунизации:

- а) может быть вакцинирована рутинно в рамках календаря;
- б) вакцинацию следует отложить на 12 мес. после последнего судорожного приступа;
- в) вакцинация противопоказана.

2. Рассматривая вопрос вакцинации ребенка с тяжелым перинатальным поражением нервной системы, следует учитывать, что наибольшей реактогенностью в отношении ЦНС обладает:

- а) ротавирусная вакцина;
- б) бесклеточная коклюшная вакцина;
- в) цельноклеточная коклюшная вакцина;
- г) вакцина от кори, паротита, краснухи.

3. Девочке в возрасте трех месяцев с железодефицитной анемией средней тяжести (гемоглобин — 88 г/л, MCV — 67 фл, MCH — 20 пг, ферритин — 9 мкг/л, сывороточное железо — 3 мкмоль/л) плановые прививки следует:

- а) проводить в рамках календаря;
- б) отложить до восстановления уровня гемоглобина ≥ 110 г/л;
- в) отложить до завершения месячного курса приема препаратов железа.

4. Мальчику 6 лет с хронической нейтропенией тяжелой степени (абсолютное количество нейтрофилов в пределах 300–500 клеток/мкл) и отсутствием нарушений в иммунограмме (нормальные показатели клеточных субпопуляций и уровней иммуноглобулинов в сыворотке) противопоказано введение:

- а) инактивированных вакцин;
- б) живых вирусных вакцин;
- в) живых бактериальных вакцин;
- г) вакцин любых типов.

5. Преимущественный путь введения вакцины КПК детям с хронической тромбоцитопенией или нарушениями коагуляции:

- а) внутримышечно;
- б) подкожно;
- в) внутрикожно;
- г) перорально.

6. Девочка 13 лет с ювенильным идиопатическим артритом, которая получает плановое лечение метатрексатом в дозе 12,5 мг/нед.:

- а) может быть привита любыми вакцинами в рамках календаря на фоне проводимого лечения;
- б) может получать только неживые вакцины;
- в) вакцинацию следует отложить до снижения дозы метатрексата ≤ 10 мг/нед.

7. Мальчик 7 лет, находящийся в стойкой ремиссии после перенесенного 15 мес. назад острого лимфобластного лейкоза:

- а) может быть привит любыми вакцинами в рамках календаря;
- б) может быть привит только неживыми вакцинами;
- в) вакцинация противопоказана на срок 24 мес. после завершения курса химиотерапии.

8. Мальчик в возрасте 1,5 лет с хронической болезнью почек 5-й стадии (терминальная хроническая почечная недостаточность) находится на хроническом гемодиализе и состоит в листе ожидания трансплантации почки, не привит. Вакцинацию в рамках календаря следует провести:

- а) не откладывая, преимущественно до трансплантации;
- б) после проведения трансплантации почки;
- в) в любое время до или после трансплантации почки.

9. Проведение дополнительной вакцинации от пневмококковой, Хиб и менингококковой инфекций показано детям со следующим диагнозом:

- а) установленный кохлеарный имплант;
- б) спленэктомия;
- в) наследственная гемолитическая анемия Минковского–Шоффара;
- г) цирроз печени;
- д) любым из перечисленного.

10. Девушка 16 лет, находящаяся на хроническом гемодиализе, ранее привитая от гепатита В и имевшая сероконверсию после вакцинации, при очередном ежегодном обследовании показала снижение уровня anti-HBs < 10 мМЕ/мл. Ваша тактика в отношении последующей вакцинации от гепатита В:

- а) ввести бустерную дозу однократно;
- б) провести повторный курс вакцинации по схеме 0–1–6 мес;
- в) провести повторный курс вакцинации по схеме 0–1–2–6 мес;
- г) достаточно ранее проведенной вакцинации.

11. Девочка 4 лет, посещающая детский сад, перенесла 6 эпизодов ОРИ в течение осенне-зимнего сезона, два из которых закончились развитием острого среднего отита. Не привита от пневмококковой инфекции, планируется сделать прививку ПКВ. Неделю назад заболела очередным ОРИ, к настоящему времени уже не лихорадит, отделяемого из носа нет, но сохраняется остаточный трахеитный кашель. ПКВ лучше всего ввести:

- а) во время сегодняшнего визита;
- б) через 7 дней;
- в) через 28 дней;
- г) в любой день после прекращения кашля.

12. Мальчик в возрасте 12 мес. впервые был привит от ветряной оспы, а через 5 дней по поводу herpes labialis получил 3-дневный курс ацикловира. Последующая тактика вакцинации от ветряной оспы:

- а) повторно ввести первую дозу вакцины, не ранее чем через 24 ч после завершения приема ацикловира;
- б) ввести вторую дозу вакцины с интервалом не менее 6 нед. после первой;
- в) ввести вторую дозу вакцины в возрасте 6 лет;
- г) курс вакцинации следует считать завершенным.

13. Девочка 6 лет с впервые возникшей идиопатической тромбоцитопенической пурпурой через 2 нед. после проведенного лечения (включая внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина в дозе 1 г/кг) имеет уровень тромбоцитов $180 \times 10^9/л$. Плановую вакцинацию КПК в рамках календаря следует провести:

- а) сразу после выздоровления;
- б) не ранее чем через 10 мес.;
- в) не следует вводить вакцину КПК никогда.

14. Мальчику 8 лет с детским церебральным параличом, который имеет дефицит массы тела (вес 15 кг), ограничение объема физической активности и нарушение функции внешнего дыхания на фоне выраженной деформации грудной клетки (снижение ОФВ¹ и ЖЕЛ до 50 % от должного) следует рассмотреть введение дополнительных вакцин:

- а) от гриппа (ежегодно);
- б) Covid-19;
- в) пневмококка;
- г) ветряной оспы;
- д) все перечисленные.

15. Девочка в возрасте 1,5 лет после эндоваскулярной хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки может получить первую дозу вакцины КПК:

- а) через 4 нед. после операции;
- б) через 7 мес. после операции;
- в) через 12 мес. после операции;
- г) может получать только неживые вакцины.

16. Группы детей, которым показана пассивная профилактика РСВ-инфекции с использованием моноклоновых антител (паливизумаб, нирсевимаб), включают:

- а) недоношенных новорожденных и младенцев с бронхолегочной дисплазией;
- б) детей с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца;
- в) все перечисленные.

17. Детей с аллергической сенсibilизацией, а также детей с аллергическими заболеваниями, не связанными с компонентами вакцин, следует прививать без особенностей: в рамках календаря, стандартными вакцинами, в полной дозе, без обязательного последующего наблюдения. Верно ли данное утверждение:

- а) да;
- б) нет, обычно требуется отсрочка от вакцинации;
- в) нет, имеются ограничения по использованию живых вакцин;
- г) нет, требуются специальные схемы вакцинации;
- д) нет, требуется назначение антигистаминных препаратов или усиление базисного лечения основного заболевания на период вакцинации?

18. Мальчик 12 лет, у которого ранее развился эпизод анафилаксии на введение лекарственного препарата на основе лошадиной сыворотки, был покусан неизвестной собакой в шею, предплечья и кисти обеих рук. Постконтактную профилактику бешенства в данном случае следует проводить с использованием:

- а) только антирабической вакцины;
- б) антирабической вакцины и антирабического иммуноглобулина (лошадиного);
- в) в данном случае вообще не следует использовать антирабические препараты.

19. Мальчик, рожденный в 27 нед. гестации, в хронологическом возрасте 2 мес. находится в неонатологическом отделении 2-го этапа выхаживания, не имеет проявлений острых заболеваний, клинически стабилен и демонстрирует хорошую прибавку массы тела. Введение КДС-содержащей комбинированной вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом следует обеспечить:

- а) в отделении 2-го этапа выхаживания;
- б) амбулаторно после выписки из стационара.

20. Девочка, рожденная в 29 нед. гестации, с массой тела при рождении 1 800 г, получила в первые 12 ч жизни дозу вакцины от гепатита В, и достигла хронологического возраста 1 мес. Тактика продолжения вакцинации от гепатита В:

- а) по стандартной схеме, защитывая в нее ранее введенную дозу;
- б) по стандартной схеме, считая ранее введенную дозу «нулевой»;
- в) вакцинацию продолжить не ранее, чем в хронологическом возрасте 2 мес. после достижения ребенком массы тела $\geq 2\ 500$ г.

Ответы:

1 — а; 2 — в; 3 — а; 4 — в; 5 — б; 6 — а; 7 — а; 8 — а; 9 — д; 10 — а; 11 — а; 12 — а; 13 — б; 14 — д; 15 — а; 16 — в; 17 — а; 18 — б; 19 — а; 20 — б.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вакцина БЦЖ*: документ по позиции ВОЗ — февраль 2018. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2018. – Т. 93. – № 8. – С. 73–96.
2. *Вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М)*, производства НПО Микроген, Российская Федерация. Инструкция по медицинскому применению. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7450_05_08_10_12_14_15_19_21_i.pdf. – (дата обращения: 30.09.2024).
3. *Вакцины против гепатита В*: документ по позиции ВОЗ – июль 2017. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2017. – Т. 92. – № 27. – С. 369–392.
4. *Вакцины против коклюша*: документ по позиции ВОЗ – август 2015 г. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2015. – Т. 90. – № 35. – С. 433–460.
5. *Гриппозные вакцины*: документ по позиции ВОЗ — май 2022 г. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2022. – Т. 97. – № 19. – С. 185–208.
6. *Иммунобиологические лекарственные средства (вакцины)*. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь. – URL: <https://www.rceth.by/Refbank> (дата обращения: 30.09.2024).
7. *Об утверждении* Инструкции по диагностике, лечению, профилактике и учету серьезных побочных реакций на профилактическую прививку против туберкулеза у детей: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20 янв. 2014 г. № 27. – URL: <https://www.bsmu.by/upload/docs/vrachu/protokolu/2021/27.pdf> (дата обращения: 30.09.2024).
8. *Оказание* медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией : клинический протокол : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25 июля 2022 г. № 73. URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/ КП_Оказание_медпомощи_пациентам_с_ВИЧ-инфекцией_пост_МЗ_25.07.2022_73.pdf (дата обращения: 30.09.2024).
9. *Оказание* экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам детского возраста: клинический протокол : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 17 авг. 2023 г. № 118. URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП_Оказание_экстренной_неотложной_медпомощи_пациентам_дет_возраста_пост_МЗ_17.08.2023_118.pdf (дата обращения: 30.09.2024).
10. *Профилактика* передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку : клинический протокол : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 28 июня 2018 г. № 59. – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП%20Профилактика%20передачи%20ВИЧ-инфекции%20от%20матери%20ребенку%2028.06.2018_59.pdf (дата обращения: 30.09.2024).
11. *Коревые* вакцины: документ по позиции ВОЗ – апрель 2017 г. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2017. – Т. 92. – № 17. – С. 205–228.
12. *О переходе* на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения: приказ-постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, М-ва статистики и анализа Респ. Беларусь от 9 нояб. 1993 г. № 254/75. – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление_МЗ_2023_136.pdf (дата обращения: 30.09.2024).
13. *О профилактических* прививках: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 17 мая 2018 г. № 42. Об изменении постановления Министерства

здравоохранения Республики Беларусь от 17 мая 2018 г. № 42: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 1 июля 2024 г. № 111. URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление_МЗ_2024_111.pdf (дата обращения: 30.09.2024).

14. *Об утверждении* Инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 3 мар. 2014 г. № 191. URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000128_710801_prikaz191.pdf (дата обращения: 30.09.2024).

15. *Популяционный* иммунитет к кори в Республике Беларусь в условиях многолетней вакцинации / Е. О. Самойлович [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 43–50.

16. *Синагис* (паливизумаб). Инструкция по медицинскому применению. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10573_17_22_23_s.pdf. (дата обращения: 30.09.2024).

17. *AAP Recommendations for the Prevention of RSV Disease in Infants and Children*. February 21, 2024. – URL: <https://publications.aap.org/redbook/resources/25379/AAP-Recommendations-for-the-Prevention-of-RSV>. (дата обращения: 30.09.2024).

18. *Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2* / S. S. Ahmed, W. Volkmuth, J. Duca, [et al.] // *Sci Transl Med*. – 2015. – Vol. 7. – P. 294ra105.

19. *Alissa, H. M.* Serum Sickness Treatment & Management. Medscape, updated 8 Aug 2024 / H. M. Alissa. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/332032>. – (дата обращения: 30.09.2024.)

20. *Management of inflammatory bowel disease and serum level of infliximab in newborn exposed to anti-TNF therapy during pregnancy: Case report and literature review*. / de M. C. Aragão [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100. – № 51. – P. e28274.

21. *Immunologic Development and Susceptibility to Infection*. In: *Principles & Practice of Pediatric Infectious Diseases* / K. Aukstulis [et al.] // Ed. : S. S. Long, C. G. Prober, M. Fischer, D.W. Kimberlin 6th ed. – 2023. – P. 87–95.

22. *Autism and Vaccines*. CDC Vaccine Safety. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety/about/autism.html> (дата обращения: 30.09.2024).

23. *Safety and Immunogenicity of Early Bacillus Calmette-Guérin Vaccination in Infants Who Are Preterm and/or Have Low Birth Weights: A Systematic Review and Meta-analysis* / S. Badurdeen [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2019. – Vol. 173. – № 1. – P. 75–85.

24. *Bexsero* — summary of product characteristics. European Medicines Agency. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_en.pdf (дата обращения: 30.09.2024).

25. *Bin Jamil, A. A. O.* Vaccination and Cardiac Disease. In: *Manual of Pediatric Cardiac Care, Volume I*. / A. A. O. Bin Jamil, S. H. G. Hassan // Ed.: T. M. Yelbuz, M. A. Bin-Moallim, W. J. M. Husain, Y. S. Alakeel, M. S. Kabbani, A. A. Alghamdi 2nd ed. Springer, 2024. – P. 763–766.

26. *Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE)* as an adverse event following immunization: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation / J. Bonhoeffer [et al.]. // *Vaccine*. – 2004. – Vol. 22. – P. 563–568.

27. *CDC: General Recommendations on Immunization*. *MMWR*. – 2011. – Vol. 60. – № RR-2. – P. 1–61.

28. CDC: Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, 2007. – URL: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/appendix/index.html> (дата обращения: 30.09.2024).
29. *Chapter 4: Evidence Concerning Pertussis Vaccines and Central Nervous System Disorders, Including Infantile Spasms, Hypsarrhythmia, Aseptic Meningitis, and Encephalopathy.* In: Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington, DC: The National Academies Press. 1991. – 367 p.
30. *Cherry, J. D.* Pertussis and Other Bordetella Infections. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases / J. D. Cherry, U. Heininger // Ed.: J. Cherry, G. J. Demmler-Harrison, S. L. Kaplan, W. Steinbach, P. J. Hotez 8th Edition, 2018. – P. 1159–1178. e11.
31. *Hexavalent vaccines in preterm infants: an update by Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology / E. Chiappini [et al.].* // Ital J. Pediatr. – 2019. – Vol. 45. – № 1. – P. 145–159.
32. *Pertussis in infants: how to protect the vulnerable? / L. M. Chuk [et al.]* // Commun Dis Intell. – 2008. – Vol. 32. – P. 449–456.
33. *Clinical Guidance for Outpatients With Acute Respiratory Illness at Higher Risk of Severe COVID-19 and/or Influenza.* CDC, May 9, 2025. – URL: https://www.cdc.gov/flu/hcp/clinical-guidance/testing-guidance-for-outpatient.html#cdc_generic_section_2-risk-for-severe-disease (дата обращения: 10.05.2025).
34. *Neutropenia: vaccine recommendations for children with chronic neutropenia.* Melbourne Vaccine Education Centre (MVEC), Aug 2021 / L. Clucas, A. Greenway, T. Cole, N. Crawford – URL: <https://mvec.mcri.edu.au/references/neutropenia-vaccine-recommendations-for-children-with-chronic-neutropenia> (дата обращения: 30.09.2024).
35. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions / M. D. Decker, K. M. Edwards, M. C. Steinhoff [et al.]* // Pediatrics. – 1995. – Vol. 96. – P. 557–66.
36. *The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy / J. M. DeSesso, A. L. Williams, A. Ahuja [et al.]* // Crit Rev Toxicol. – 2012. – Vol. 42. – P. 185–210.
37. *Vaccine efficacy and iron deficiency: an intertwined pair? / Drakesmith H. [et al.]* // Lancet Haematol. – 2021. – Vol. 8. – P. e666–69.
38. *International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines / S. C. Dreskin [et al.]* // World Allergy Org J. – 2016. – Vol. 9. – № 1. – P. 32.
39. *DTaP vaccine side-effects.* In: Basics and Common Questions: Possible Side-effects from Vaccines. CDC. – URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm#dtap> (дата обращения: 20.11.2013).
40. *Hypotonic-Hyporesponsive Episodes Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996–1998 / T. S. DuVernoy [et al.]* // Pediatrics. – 2000. – Vol. 106. – P. e52.
41. *Efficacy and Safety of Palivizumab as a Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease: An Updated Systemic Review and Meta-Analysis / K. El-Atawi [et al.]* // Cureus. – 2023. – Vol. 15. – № 12. – P. e51375.
42. *Fainting and Vaccines.* CDC Vaccine Safety. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety/about/fainting.html> (дата обращения: 30.09.2024).

43. *COVID-19* vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals / K. Faksova [et al.] // *Vaccine*. – 2024. – Vol. 42. – № 9. – P. 2200–2211.
44. *Vaccinations* in hematological patients in the era of target therapies: Lesson learnt from SARS-CoV-2. / B. Fattizzo [et al.] // *Blood Rev*. – 2023. – Vol. 60. – P. 101077.
45. *Fenichel, G. M.* Ad Hoc Committee for the Child Neurology Society Consensus Statement on Pertussis Immunization and the Central Nervous System. Pertussis immunization and the central nervous system / G. M. Fenichel // *Ann Neurol*. – 1991. – Vol. 29. – № 4. – P. 458–460.
46. *Friedman, M. A.* Vaccinations for rheumatoid arthritis. / M. A. Friedman, K. Winthrop // *Curr Opin Rheumatol*. – 2016. – Vol. 28. – P. 330–336.
47. *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* / J. W. Gargano [et al.] // *MMWR*. – 2021. – Vol. 70. – № 27. – P. 977–982.
48. *Safety and Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Pediatric Nephrotic Syndrome* / S. T. Goonewardene [et al.] // *Front Pediatr*. – 2019. – Vol. 13. – № 7. – P. 339.
49. *Graham, B. S.* Vaccine development for respiratory syncytial virus / B. S. Graham // *Curr Opin Virol*. – 2017. – Vol. 23. – P. 107–112.
50. *Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)* / A. S. K. Greinacher [et al.] // *Semin Hematol*. – 2022. – Vol. 59. – № 2. – P. 97–107.
51. *Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants* / P. M. Griffin [et al.] // *N Engl J. Med*. – 2020. – Vol. 383. – P. 415–425.
52. *Guillain-Barré Syndrome (GBS) and Vaccines.* CDC Vaccine Safety. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety/about/guillain-barre.html> (дата обращения: 30.09.2024).
53. *Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children* / T. H. Hassan [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – № 47. – P. e5395.
54. *Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis* / M. W. Heijstek [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2007. – Vol. 66. – P. 1384–1387.
55. *Hib Vaccine Recommendations.* CDC, June 26, 2024. – URL: <https://www.cdc.gov/hi-disease/hcp/vaccine-recommendations/index.html> (дата обращения: 30.09.2024).
56. *E-poster at American College of Chest Physicians Annual meeting 2019* / K. S. Ho [et al.] // – URL: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.450> (дата обращения: 30.09.2024).
57. *Vaccination in children with chronic severe neutropenia – review of recommendations and a practical approach* / S. Janczar [et al.] // *Cent Eur J. Immunol*. – 2020. – Vol. 45. – № 2. – P. 202–205.
58. *Efficacy, Immunogenicity and Safety of Vaccination in Pediatric Patients With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (pedAIIRD): A Systematic Literature Review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations* / M. H. Jansen [et al.] // *Front Pediatr*. – 2022. – Vol. 10. – P. 910026.
59. *EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021* / M. H. A. Jansen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2023. – Vol. 82. – P. 35–47.
60. *Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study.* / D. N. Juurlink [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2006. – Vol. 166. – P. 2217–2221.

61. *Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants* / B. Kampmann [et al.] // *N Engl J. Med.* – 2023. – Vol. 388. – № 16. – P. 1451–1464.
62. *Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn’s disease before and after delivery* / S. Kane [et al.] // *J. Clin Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43. – № 7. – P. 613–616.
63. *Newborn screening and gene therapy in SMA: Challenges related to vaccinations* / K. Kotulska [et al.] // *Front Neurol.* – 2022. – Vol. 23. – № 13. – P. 890860.
64. *Lewis, D. B.* The physiologic immunodeficiency of immaturity. In: *Immunologic Disorders of Infants and Children* / D. B. Lewis, W. Tu // Editors: E. R. Stiehm, H. D. Ochs, J. A. Winkelstein 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/ Saunders, 2004. – P. 687–760.
65. *Lewis, K.* Vaccine Safety: Understanding Vaccine Contraindications and Precautions. 24th Annual Arizona Immunization / K. Lewis // Conference, 2017. – URL: <https://www.azdhs.gov/documents/preparedness/epidemiology-disease-control/immunization/annual-conference/2017/dr-karen-lewis-vaccine-safety-understanding-vaccine-contraindications-precautions.pdf> (дата обращения: 30.09.2024).
66. *Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients* / P. Ljungman [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 44. – № 8. – P. 521–526.
67. *Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): A systematic review of published clusters of illness* / Loharikar A. [et al.] // *Vaccine.* – 2018. – Vol. 36. – № 2. – P. 299–305.
68. *Nosocomial pertussis in neonatal units* / H. C. Maltezou [et al.] // *J. Hosp Infect.* – 2013. – Vol. 85. – P. 243–248.
69. *Predominant influence of environmental determinants on the persistence and avidity maturation of antibody responses to vaccines in infants* / A. Marchant [et al.] // *J. Infect Dis.* – 2006. – Vol. 193. – № 11. – P. 1598–1605.
70. *HPV vaccination syndrome. A questionnaire-based study.* / M. Martinez-Lavin [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2015. – Vol. 34. – № 11. – P. 1981–1983.
71. *MHRA, 2021.* – URL: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots> (дата обращения: 30.09.2024).
72. *Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine* / E. Miller [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2001. – Vol. 84. – № 3. – P. 227–229.
73. *Seasonality of Respiratory Viral Infections* / M. Moriyama [et al.] // *Annu Rev Virol.* – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 83–101.
74. *Mumps virus vaccines. WHO position paper.* *Wkly Epidemiol Rec.* – 2001. – Vol. 76. – № 45. – P. 345–56.
75. *Mumps virus vaccines: WHO Position Paper, March 2024.* *Wkly Epidemiol Rec.* – 2024. – Vol. 99. – № 11. – P. 115–134.
76. *Respiratory Syncytial Virus Infection Prophylaxis (RSVP) Guidelines.* In: *Manual of Pediatric Cardiac Care Volume I* / A. Nduati [et al.] // Ed.: T. M. Yelbuz, M. A. Bin-Moallim, W. J. M. Husain, Y. S. Alakeel, M. S. Kabbani, A. A. Alghamdi 2nd ed. Springer, 2024. – P. 767–770.
77. *Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects* / L. Nilsson [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 28. – № 7. – P. 628–640.

78. *Review of the Safety, Efficacy and Tolerability of Palivizumab in the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease* / S. O'Hagan [et al.] // *Drug Healthc Patient Saf.* – 2023. – Vol. 15. – P. 103–112.
79. *Oguz, M. M.* Effectiveness of cocoon strategy vaccination on prevention of influenza-like illness in young infants / M. M. Oguz, S. Senel // *Hum Vaccin Immunother.* – 2024. – Vol. 20. – № 1. – P. 2350090.
80. *Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the basic and clinical immunology interest section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* / J. S. Orange [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 130. – P. S1.
81. *Interim Evaluation of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Rates Among Infants and Young Children After Introduction of Respiratory Syncytial Virus Prevention Products — United States, October 2024–February 2025* / M. E. Patton [et al.] // *MMWR Weekly.* – 2025. – Vol. 74. – № 16. – P. 273–281.
82. *Prendergast, A. J.* Malnutrition and vaccination in developing countries / A. J. Prendergast // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2015. – Vol. 370. – № 1671. – P. 20140141.
83. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases.* Ed.: D. W. Kimberlin, R. Banerjee, E. Barnett, R. Lynfield, M. H. Sawyer. 33rd Edition. American Academy of Pediatrics, 2024. – 1261 p.
84. *Risk of Pertussis in Relation to Degree of Prematurity in Children Less Than 2 Years of Age.* / Ø. R. Riise [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2017. – Vol. 36. – № 5. – P. e151–e156.
85. *RSV Immunization Guidance for Infants and Young Children.* CDC. – URL: <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/infants-young-children.html> (дата обращения: 30.09.2024).
86. *RSV Vaccine Guidance for Pregnant People.* CDC. – URL: <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/pregnant-people.html> (дата обращения: 30.09.2024).
87. *2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host.* / L. G. Rubin [et al.] // *Clin Inf Dis.* – 2014. – Vol. 58. – № 3. – P. 309–318.
88. *Medscape Education: Pertussis Disease Prevention* / M. A. P. Sáfiadi, N. Guiso, K. H. Mills [et al.] // Released, 2014.
89. *Schmuhl, N. B.* No Association between HPV Vaccination and Infertility in U.S. Females 18–33 Years Old. / N. B. Schmuhl // *Vaccine.* – 2020. – Vol. 38. – № 24. – P. 4038–4043.
90. *Sheikh, M. I.* Serum Sickness. / M. I. Sheikh. – URL: <https://medizy.com/feed/39756162> (дата обращения: 30.09.2024).
91. *Siegrist, C.-A.* Vaccine Immunology. In: *Vaccines.* / C.-A. Siegrist // Editors: S. A. Plotkin, W. Orenstein, P. A. Offit, K.M. Edwards. 7th Edition. Elsevier, 2018. – P. 16–34. e7.
92. *Iron Deficiency Anemia at Time of Vaccination Predicts Decreased Vaccine Response and Iron Supplementation at Time of Vaccination Increases Humoral Vaccine Response: A Birth Cohort Study and a Randomized Trial Follow-Up Study in Kenyan* / N. U. Stoffel [et al.] // *Infants. Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1313.
93. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality* / K. Stratton [et al.] // National Academies Press, 2012. – P. 865.

94. *A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis* / S. Subesinghe [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 45. – P. 733–744.
95. *Summary of Risk-based Pneumococcal Vaccination Recommendations*. CDC, May 24, 2025. – URL: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html> (дата обращения: 30.05.2025).
96. *Use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023*. – *MMWR.* – 2023. – Vol. 72. – № 39.
97. *Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: multicenter, retrospective data collection* / Y. Uziel [et al.] // *Vaccine.* – 2020. – Vol. 38. – № 9. – P. 2198–2201.
98. *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)* / F. L. J. Visseren [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – № 34. – P. 3227–3337.
99. *WHO SAGE roadmap on uses of COVID-19 vaccines in the context of Omicron and high population immunity. Update 10 November 2023*. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2023.1> (дата обращения: 30.09.2024).
100. *Whooping Cough (Pertussis)*. CDC. – URL: <https://www.cdc.gov/pertussis/hcp/vaccine-recommendations/vaccinating-pregnant-patients.html> (дата обращения: 30.09.2024).
101. *Immunisations and Cardiac Infants: Clinical Guideline*. 05 March 2024. Starship Child Health, / E. Wilson [et al.] // *New Zealand.* – URL: <https://starship.org.nz/guidelines/immunisations-and-cardiac-infants> (дата обращения: 30.09.2024).

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК*

Инфекции, от которых защищает прививка	Возраст ребенка											
	Первые 12 ч	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 ³												
Коклюш									1			
Дифтерия												2
Столбняк												2
Хиб-инфекция						< 5 лет ³						
Полиомиелит												
Пневмококк ⁴												
Корь												
Паротит												
Краснуха												
ВПЧ ⁵												
Грипп						6 мес. – 3 года			> 3 лет ⁶			

¹Бустерная доза прививки от коклюша всем детям в 6 лет (АБКДС-М).

²Прививка от дифтерии и столбняка также показана взрослым в возрасте 26 лет и каждые последующие 10 лет жизни до достижения возраста 66 лет.

³Прививка от Хиб-инфекции также показана ранее не привитым детям в возрасте до 5 лет, имеющим хронический гепатит, цирроз печени, хронические заболевания почек, сердца и легких; иммунодефицитные состояния; кистозный фиброз (муковисцидоз).

⁴Прививка от пневмококковой инфекции для всех детей (ПКВ13).

⁵Прививка от ВПЧ для девочек 11 лет (ВПЧ2 двукратно).

⁶Прививка от гриппа показана ежегодно всем детям в возрасте от 6 мес. 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.

*О профилактических прививках: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.05.2018 г. № 42.

Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 мая 2018 г. № 42: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1.07.2024 г. № 111.

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИВЫХ ВАКЦИН

Путь введения	Живые вакцины	
	вирусные	бактериальные
Подкожно или внутримышечно (парентеральные живые вакцины)	КПК (вакцина от кори, паротита и краснухи). Вакцина от ветряной оспы. Вакцина от желтой лихорадки. Живая вакцина от herpes zoster ¹	–
Внутрикожно	–	БЦЖ-М (вакцина от туберкулеза)
Интраназально	Живая гриппозная вакцина ¹	–
Орально	Ротавирусная вакцина. Оральная полиомиелитная вакцина ¹	Живая вакцина от брюшного тифа ¹

¹ От обозначенных нозологий имеются неживые вакцины: инактивированная полиомиелитная вакцина, инактивированная гриппозная вакцина, рекомбинантная вакцина от herpes zoster, полисахаридная вакцина от брюшного тифа.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19

Национальные рекомендации*

Перечень инфекций	Группы физических лиц, подлежащих профилактическим прививкам
Инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2	Лица в возрасте 18 лет и старше ежегодно в сентябре–декабре: с иммуносупрессией (иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию, аутоиммунными заболеваниями, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями). В возрасте старше 60 лет. Находящиеся и работающие в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания. Иные лица при обращении, включая детей при наличии вакцины

Рекомендации ВОЗ**

Приоритет	Группы лиц	Ранее не привитые	Последующие бустеры
Высокий	Самые старшие взрослые (> 75–80 лет). Старшие взрослые (> 50–60 лет) с несколькими коморбидностями ¹	Однократно	Каждые 6–12 мес.
	Старшие взрослые (> 50–60 лет). Прочие взрослые с тяжелым ожирением или коморбидностью ¹	Однократно	Каждые 12 мес.
Средний	Здоровые взрослые. Дети и подростки (6 мес.–17 лет) с тяжелым ожирением или коморбидностью ¹	Однократно	Рутинно не рекомендованы
Низкий	Здоровые дети и подростки (6 мес.–17 лет)	²	
Субгруппы	Лица с иммунодефицитами	2 или 3 дозы	Каждые 6–12 мес.
	Беременные	Однократно при каждой беременности	
	Медицинские работники	Однократно	Каждые 12 мес.

¹ Факторами риска тяжелого течения Covid-19 (см. табл. 15).

² Если страна рассматривает вакцинацию детей (как лиц из группы низкого приоритета): детям в возрасте 5–17 лет — однократно; детям в возрасте 6 мес. – 4 года — двукратно.

*Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 мая 2018 г. № 42: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.07.2024 г. № 111, прил. 2, п. 9.

**WHO SAGE roadmap on uses of COVID-19 vaccines in the context of Omicron and high population immunity. Update 10 November 2023. – URL : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2023.1>. (дата обращения: 30.09.2024.).

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И СЫВОРОТКИ ДЛЯ ПАССИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ*

Иммуноглобулин	Препараты
Нормальный человеческий иммуноглобулин (НЧИГ) ¹	НЧИГ для внутривенного введения (ВВИГ). НЧИГ для подкожного введения (ПКИГ) ²
Специфические иммуноглобулины и сыворотки	Гипериммунные человеческие иммуноглобулины: противостолбнячный, антирабический, против гепатита В, против VZV, против CMV. Гипериммунные лошадиные сыворотки ³ : ботулинистический анти-токсин, дифтерийный анатоксин, противодифтерийная сыворотка, противостолбнячная сыворотка, сыворотки против змеиного яда (против яда гадюки и другие). Моноклоновые антитела к вирусам (PCV, C. difficile ³ , SARS-CoV-2 ³ , ВИЧ ³)

¹ НЧИГ показан при болезнях с дефицитом антител (В-клеточные ПИД, ВИЧ-инфекция с уровнем IgG в сыворотке < 4 г/л, В-клеточный хронический лимфолейкоз, после трансплантации костного мозга) в заместительной дозе 0,2–0,4 г/кг с частотой, достаточной для поддержания целевого значения IgG в сыворотке.

² ПКИГ обычно используют при В-клеточных ПИД.

³ Используют для лечения соответствующих инфекций.

*Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. Editors: D. W. Kimberlin, R. Banerjee, E. Barnett, R. Lynfield, M. H. Sawyer 33rd Edition. American Academy of Pediatrics, 2024. – 1261 p.

РУТИННО ДОСТУПНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ*

Заболевание	Антитела	Метод определения	Защитный титр антител
Дифтерия	IgG к токсину	ИФА	> 0,10 МЕ/мл
Столбняк	IgG к токсину	ИФА	> 0,10 МЕ/мл
Гепатит В	Anti-HBs	ИФА	≥ 10 мМЕ/мл
Корь	IgG	РН ¹	> 120 мМЕ/мл
Краснуха	IgG	РП	≥ 10 МЕ/мл
Ветряная оспа	IgG	ИФА ²	Положительный результат
Гепатит А	IgG	ИФА	≥ 10 мМЕ/мл

¹ Для определения IgG к вирусу кори во многих лабораториях используют метод ИФА, который менее чувствительный, чем РН, особенно при низких концентрациях антител (то есть возможны ложноотрицательные результаты).

² Коммерчески доступные тесты на IgG к VZV имеют низкую чувствительность (≥ 15 % ложноотрицательных результатов в сравнении с золотым стандартом — FAMA).

*Plotkin S. A. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol. – 2010. – Vol. 17. – № 7. – P. 1055–1065.

Staat M.A, et al. Serologic testing to verify the immune status of internationally adopted children against vaccine preventable diseases. Vaccine. – 2010. – Vol. 28. – № 50. – P. 7947–7955.

**ПЕРЕЧЕНЬ МЕДИЦИНСКИХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ
К ИММУНИЗАЦИИ И СОСТОЯНИЙ,
ТРЕБУЮЩИХ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ***

Тип (наименование) ИЛП	Медицинские противопоказания ¹ (оформляется постоянный медицинский отвод)	Состояния, требующие предосторожности ² (оформляется временный или длительный медицинский отвод)
Вакцины всех типов	Серьезная аллергическая реакция (например, анафилактический шок, развившийся в течение 24 ч после введения предыдущей дозы ИЛП) на вакцину или на компонент вакцины (белок куриного яйца, дрожжи, белки для конъюгации, антибиотики, аминогликозиды и прочие) в анамнезе	Острые заболевания на период до клинического выздоровления. Хронические заболевания до достижения стабилизации, в том числе на фоне поддерживающего медикаментозного лечения
Живые вакцины	ПИД с дефектом Т-клеточного звена и комбинированные (для живых бактериальных вакцин — также ПИД с дефектом фагоцитоза и хронические нейтропении средней и тяжелой степени)	Беременность. ВИЧ-инфекция в стадии тяжелого иммунодефицита, на период его сохранения. После трансплантации костного мозга, на 24 мес. Противоопухолевое лечение и иная ятрогенная иммуносупрессия (согласно критериям, приведенным в табл. 3 в разделе «Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию»), на период сохранения
Вакцины, вводимые инъекционно	—	Нарушения свертывания крови или тромбоцитопения (при заболеваниях или ятрогенные), инъекцию проводить с осторожностью
Дополнительно для отдельных вакцин:		
Вакцины, содержащие коклюшный компонент	Острая энцефалопатия (кома, выраженное снижение уровня сознания, длительные судороги), развившиеся в течение 7 дней после введения предыдущей дозы вакцины	Прогрессирующие неврологические заболевания без стабилизации на фоне поддерживающего медикаментозного лечения, до прояснения и стабилизации неврологического статуса

*Перечень составлен на основании рекомендаций CDC. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-best-practices/contraindications-precautions.html> (дата обращения: 30.09.2024.).

Тип (наименование) ИЛП	Медицинские противопоказания ¹ (оформляется постоянный медицинский отвод)	Состояния, требующие предосторожности ² (оформляется временный или длительный медицинский отвод)
Вакцины, содержащие столбнячный анатоксин	—	Реакция Артюса после введения предыдущей дозы вакцины — на 10 лет (за исключением экстренной профилактики). Синдром Гийена–Барре в течение 6 нед. после введения предыдущей дозы, по оценке индивидуального баланса пользы и риска от вакцинации
Туберкулезная вакцина (БЦЖ-М)	Перенесенный туберкулез в анамнезе	Масса тела ребенка < 2000 г (при вакцинации в роддоме), < 2300 г (при вакцинации на втором этапе выхаживания или в амбулаторно-поликлинической организации). Положительная или сомнительная реакция на туберкулин (аллерген туберкулезный рекомбинантный), текущая химиопрофилактика туберкулеза. Ребенок, матери которого вводили препараты анти-ФНО- α при беременности, до возраста 6 мес.
Вакцины от кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы	—	Недавняя трансфузия компонентов крови (введение вакцины проводится согласно рекомендациям, приведенным в разделе «Вакцинация детей с неврологическими заболеваниями»); период в течение 2 нед. после вакцинации — следует избегать трансфузий компонентов крови. Тромбоцитопеническая пурпура в анамнезе (для коревой и краснушной вакцин), по оценке индивидуального баланса пользы и риска от вакцинации. Положительная или сомнительная реакция на туберкулин (аллерген туберкулезный рекомбинантный) (для коревой вакцины). Прием противогерпетических препаратов (для вакцины против ветряной оспы) не показан за 24 ч до и за 21 день после вакцинации
Вакцины от гриппа	—	Синдром Гийена–Барре в течение 6 нед. после введения предыдущей дозы, по оценке индивидуального баланса пользы и риска от вакцинации

Тип (наименование) ИЛП	Медицинские противопоказания ¹ (оформляется постоянный медицинский отвод)	Состояния, требующие предосторожности ² (оформляется временный или длительный медицинский отвод)
Вакцина от ротавирусной инфекции	—	Инвагинация кишечника в анамнезе, врожденные пороки развития ЖКТ с риском инвагинации, либо другие врожденные пороки (spina bifida, экстрофия мочевого пузыря), по оценке индивидуального баланса пользы и риска от вакцинации. Ребенок, матери которого вводили препараты анти-ФНО-α при беременности, до возраста 6 мес.

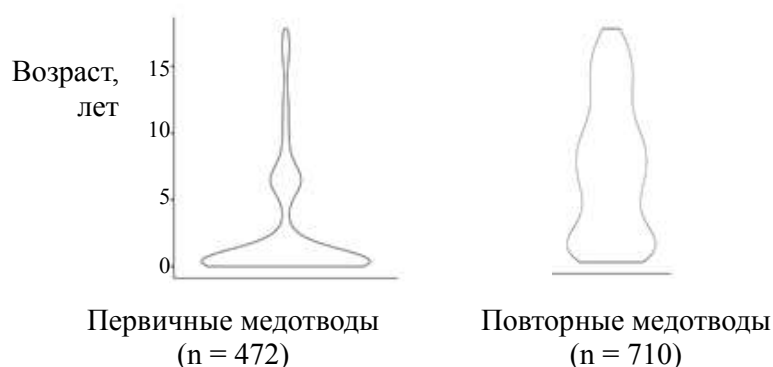
¹ Медицинские противопоказания к иммунизации — состояния, повышающие риск серьезных нежелательных реакций на ИЛП до степени, которая превышает пользу от иммунизации, и при наличии которых вводить ИЛП не следует.

² Состояния, требующие предосторожности — состояния, которые могут повышать риск или тяжесть серьезной нежелательной реакции на ИЛП, или затруднять дифференциальный диагноз в случае возникновения нежелательных реакций на ИЛП, или затруднять развитие поствакцинального иммунитета (выработки иммунных коррелятов защиты).

СТРУКТУРА ПРИЧИН МЕДИЦИНСКИХ ОТВОДОВ ОТ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ В БЕЛАРУСИ

Для установления основных групп нозологий, которые послужили причинами медицинских отводов от проведения профилактических прививок у детей, были проанализированы данные 1182 заключений иммунологических комиссий (на 1093 детей) об установлении медицинских отводов длительностью > 1 мес. (форма № 064-2/у), выданные в течение 2023 г. в 27 учреждениях здравоохранения из всех регионов Беларуси.

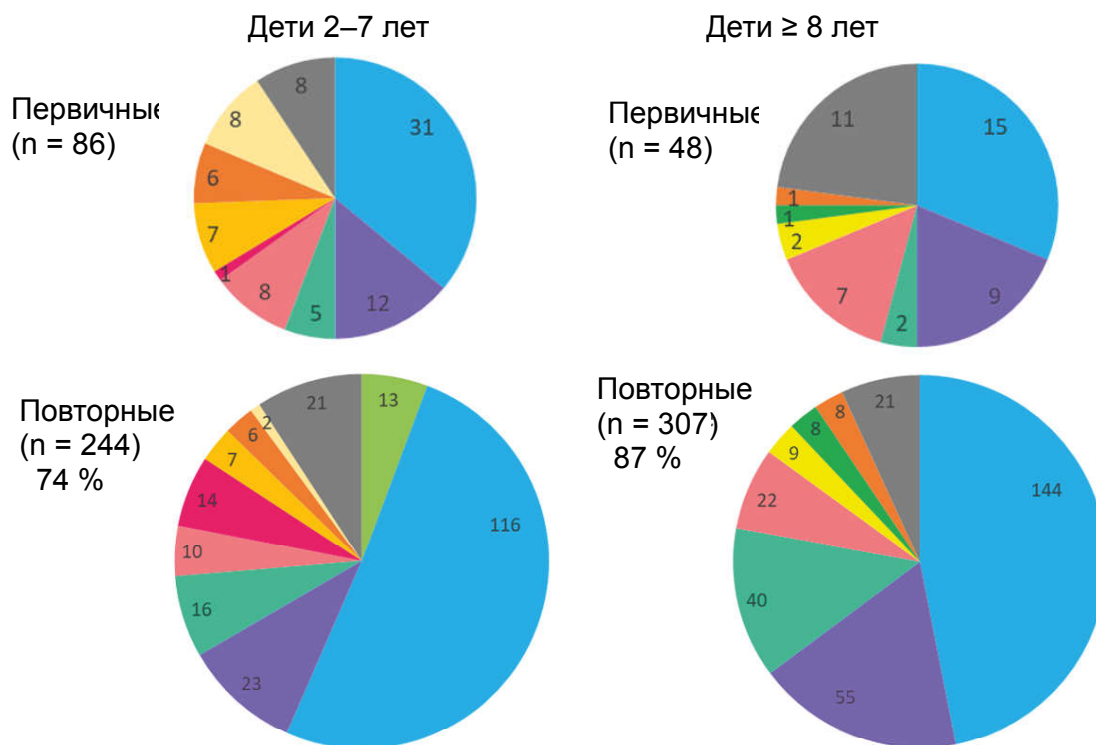
40 % выданных заключений были первичными, 60 % — повторными (продлениями медицинских отводов). Медианный возраст детей, которым был установлен первичный медицинский отвод, составил 0,5 (0,2–4,6) лет, продление медицинского отвода — 7,0 (2,4–11,1) лет. Значимые различия в медианных возрастах ($p < 0,05$) позволяют предположить о том, что медицинские отводы у большей части детей продлевали в течение многих лет.



Наиболее частой причиной установления первичных медицинских отводов у детей первых двух лет жизни служила перинатальная патология ЦНС и прочих органов и систем (47 %), затем кардиологические и гематологические заболевания. В структуре перинатальной патологии ЦНС на первых позициях были задержка моторного развития и синдром двигательных нарушений, также были характерны множественные диагнозы, включающие перечни отдельных состояний, характерных для перинатального периода.



В структуре медицинских отводов у детей старше 2 лет преобладали не первичные, а повторные; они составили 80 %; основной причиной служили неврологические заболевания (48 %, более $\frac{2}{3}$ из которых — это эпилепсия, судороги и пароксизмальные состояния), затем онкологические (17 %), ревматологические (10 %) и гематологические заболевания (7 %).



В подавляющем большинстве случаев иммунологическая комиссия устанавливала медицинский отвод от всех календарных вакцин, необходимых ребенку по возрасту, а не от отдельных вакцин или групп вакцин (например, только от живых вакцин, или от вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом).

Часто в диагнозах отсутствовали важные данные, которые должны были быть использованы при принятии решения об установлении медицинского отвода, включая: стабильность неврологических состояний (в том числе на фоне медикаментозного контроля заболевания), степень выраженности заболевания (например, тяжесть нейтропении), давность завершения противоопухолевого лечения, характеристика текущей ятрогенной иммуносупрессии (в первую очередь для пациентов, получающих болезнь-модифицирующие препараты при ревматологических заболеваниях и воспалительных заболеваниях кишечника, а также получающих лечение бронхиальной астмы).

Наиболее длительные медицинские отводы были установлены в связи с наличием у детей онкологических, ревматологических и неврологических заболеваний, причем в случае онкологических и ревматологических заболеваний медианная длительность уже первичных медицинских отводов составила 12 мес.

Широкая вариабельность среди отдельных учреждений здравоохранения как частоты установления медицинских отводов, так и их структуры ($p < 0,05$) говорит об отсутствии единообразного подхода в работе иммунологических комиссий.

Лишь в единичных случаях в заключениях иммунологических комиссий были включены рекомендации по использованию дополнительных вакцин вне НКП (например, по вакцинации детей старше 5 лет с кардиореспираторной патологией от гриппа, Хиб и пневмококковой инфекции).

Таким образом, в результате проведенного анализа были определены ведущие группы нозологий в структуре медицинских отводов от вакцинации детей, и в соответствии с этим выделены врачебные специальности, которые должны стать целевой аудиторией для последующих интервенций по снижению числа медицинских отводов — это врачи-педиатры, врачи-неонатологи, врачи-детские неврологи, врачи-детские кардиоревматологи, врачи — детские онкологи-гематологи.

На уровне организационных мер рекомендовано провести унификацию подходов к установлению медицинских отводов (обновление соответствующих нормативно-правовых актов и проведение обучения врачей-специалистов), а также рассмотреть возможность включения рекомендаций по вакцинации в профильные клинические протоколы (например, по вакцинации от сезонного гриппа детей с кардиореспираторной патологией).

На уровне работы иммунологических комиссий рекомендовано четко указывать в диагнозах, что конкретно является причиной установления медицинского отвода от вакцинации, давать рекомендации по медицинским отводам не от всех вакцин сразу, а от отдельных вакцин или групп вакцин в соответствии с заболеванием ребенка, предпринять усилия по снижению необоснованно длительных продлений медицинских отводов, а также включать рекомендации по использованию требуемых ребенку дополнительных вакцин вне календаря.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

№	Тип реакции гиперчувствительности	Иммунный механизм	Время развития	Примеры нозологий
I	Аллергическая	IgE (тучные клетки)	Минуты или часы	Анафилаксия. Атопия. Бронхиальная астма
II	Антитело-зависимая цитотоксичность	IgM/IgG (K→МАК)	6–14 дней	АИ тромбоцитопения. АИ гемолитическая анемия, включая резус-конфликт матери и плода. Острая ревматическая лихорадка. АИ тиреоидит. Синдром Гудпасчера. Myasthenia gravis
III	Иммуно-комплексная	IgG/IgA с антигеном образуют ЦИК (K→НФ)	10–14 дней	Васкулиты (сосудов почек ¹ , суставов ² , системная красная волчанка, аллергический альвеолит)
			4–10 дней	Сывороточная болезнь
			4–12 ч	Реакция Артюса (местная)
IV	Клеточная	T-клетки	Часы или сутки	Контактный дерматит. Проба Манту и IGRA тест. Хроническая реакция отторжения трансплантата. Ревматоидный артрит. Рассеянный склероз. АИ тиреоидит

¹ Постстрептококковый гломерулонефрит, IgA-нефропатия, люпус-нефрит.

² Реактивный артрит.

Сокращения: АИ — аутоиммунный, К — комплемент, НФ — нейтрофил, МАК — мембрано-атакующий комплекс, ЦИК — циркулирующий иммунный комплекс, СКВ — системная красная волчанка, IGRA — реакция высвобождения интерферона-γ.

**ПЕРЕЧЕНЬ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ИЛП,
ПОДЛЕЖАЩИХ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ***

ИЛП	Нозологические формы при подозрении на серьезную нежелательную реакцию (СНР) (код по МКБ-10)	Сроки возникновения от введения ИЛП
Все ИЛП	Анафилаксия, анафилактический шок (Т88.6, Т80.5)	До 24 ч
	Аллергическая крапивница (L50.0)	До 24 ч
	Ангионевротический отек (Т78.3)	До 5 дней
	Синдром Стивенса–Джонсона (L51.1) и/или токсический эпидермальный некролиз (L51.2)	До 7 дней
	Общие СНР: лихорадка свыше 40 °С (R50), головная боль (R51) и/или нарушение самочувствия (R53), потребовавшие оказания скорой медицинской помощи и/или госпитализации	До 3 дней
	Местные СНР: инфильтрат свыше 8 см в диаметре и/или с участком некроза (R22); отек (R60.0) и/или болезненность (R52), потребовавшие оказания скорой медицинской помощи и/или госпитализации	До 3 дней
	Подкожный абсцесс в месте инъекции (L02)	До 30 дней
	Травматические поражения нервов, связанные с инъекцией (S44, S74)	До 28 дней
	Флебит, тромбофлебит, тромбоэмболия, связанные с инфузией, трансфузией и/или инъекцией (Т80.1)	До 5 дней
	Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие временную связь с прививкой (R95, R96, R99)	До 30 дней
Сыворотки	Сывороточная болезнь (Т80.6)	До 21 дня
Вакцина от туберкулеза (БЦЖ-М)	Острый лимфаденит (L04)	От 2 до 4 мес. ¹
	Подкожный абсцесс (L02.4)	От 1 до 3 мес. ¹
	Поверхностная язва (L98.8)	От 1 до 3 мес. ¹
	Келоидный рубец (L91.0)	До 1 года
	Диссеминированная БЦЖ-инфекция (A31.8)	До 1–2 лет
	БЦЖ-остит (M86, M46.2)	До 1–2 лет
Вакцины от коклюша ²	Судороги (R56)	До 7 дней
	Энцефалопатия (G93.4) или энцефалит (G04.0)	До 7 дней
Вакцины от столбняка и дифтерии ²	Синдром Гийена–Барре ³ (G61.0)	От 3 до 42 дней

*Перечень составлен на основании рекомендаций CDC. — URL: https://vaers.hhs.gov/docs/VAERS_Table_of_Reportable_Events_Following_Vaccination.pdf и <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/vicp/vaccine-injury-table-01-03-2022.pdf>. – (дата обращения: 30.09.2024.).

ИЛП	Нозологические формы при подозрении на серьезную нежелательную реакцию (СНР) (код по МКБ-10)	Сроки возникновения от введения ИЛП
Вакцины от кори, эпидемического паротита и краснухи ²	Энцефалопатия (G93.4) или энцефалит (G04.0)	От 5 до 15 дней
	Синдром Гийена–Барре ³ (G61.0)	От 3 до 42 дней
Вакцины от кори ²	Тромбоцитопеническая пурпура (D69.3)	От 7 до 30 дней
	Корь у иммуносупрессивного пациента (B05)	–
Вакцины от краснухи ²	Хронический артрит (M01.4, M02.2)	От 7 до 42 дней
Вакцины от эпидемического паротита ²	Серозный менингит (B26.1)	От 10 до 30 дней
Вакцины от ветряной оспы ²	Ветряная оспа у иммуносупрессивного пациента (B01)	–
Вакцины от гриппа	Синдром Гийена–Барре ³ (G61.0)	От 3 до 42 дней
Вакцины от ротавирусной инфекции	Инвагинация кишечника (K56.1)	От 1 до 21 дней






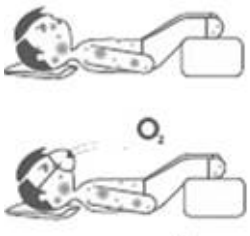




¹Временная граница интервала — месяц, определяется установленным сроком плюс 29 дней (например, от 1 до 3 мес. — от одного месяца до трех месяцев и двадцати девяти дней).

²В том числе любые моно и комбинированные вакцины, включающие данные компоненты.

³Синдром Гийена–Барре может проявиться как классическим восходящим парезом, так и изолированными полинейропатиями, миелитом, энцефаломиелитом.

АЛГОРИТМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ АНАФИЛАКСИИ

Алгоритм помощи при анафилаксии (рекомендации WAO)*

	1	Обеспечить наличие письменного протокола распознавания и лечения анафилаксии и регулярно его обрабатывать	
	2	Прекратить поступление аллергена (если это возможно), например, прекратить внутривенное введение диагностического или лечебного препарата, который мог вызвать анафилаксию	
	3	Оценить состояние пациента: проходимость дыхательных путей/ наличие дыхания/ кровообращения, уровень сознания, проявления на коже, примерную массу тела	
Неотложно и одновременно выполняйте меры 4, 5, 6	4	Позвать на помощь: реанимационную бригаду (в стационаре) или вызвать скорую медицинскую помощь	
	5	Ввести эпинефрин (адреналин) внутримышечно в середину переднелатеральной части бедра в дозе 0,01 мг/кг раствора 1/1000 (1 мг/мл) — максимально 0,5 мг взрослым или 0,3 мг детям; зафиксировать время введения и, при необходимости повторить эту же дозу через 5–15 мин. Большинство пациентов отвечает на введение одной или двух доз	
	6	Положить пациента на спину или, при наличии респираторного дистресса или рвоты, — в комфортное для него положение; поднять нижние конечности; резкий переход пациента в положение стоя или сидя может привести к смерти в течение нескольких секунд	
Дополнительно	7	Если нужно, дать кислород потоком 6–8 л/мин через лицевую маску или воздуховод	
	8	Наладить внутривенный доступ с помощью иглы или катетера широкого диаметра (14–16G). Обеспечить быстрое введение физраствора в объеме 1–2 л (5–10 мл/кг за первые 5–10 мин для взрослого, 10 мл/кг для ребенка)	
	9	При появлении показаний, немедленно начать сердечно-легочную реанимацию с компрессиями грудной клетки	
	10	Обеспечить частый регулярный (по возможности постоянный) мониторинг артериального давления, ЧСС и сердечной функции, статуса дыхания и оксигенации	

*Cardona V., et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. — World Allergy Organ J. — 2020. — Vol. 13. — № 10. — P. 100472.

Дозирование эпинефрина при анафилаксии (клинический протокол)*

Эпинефрин (раствор для инъекций 1,8 (1,82 мг/мл 1 мл) вводят внутримышечно в середину переднелатеральной поверхности бедра в дозе 0,1–0,15 мл на 10 кг массы тела:

- пациентам младше 6 мес. — 100–150 мкг (0,1–0,15 мл);
- пациентам от 6 мес. до 6 лет — 150 мкг (0,15 мл);
- пациентам 6–12 лет — 300 мкг (0,3 мл), пациентам старше 12 лет — 500 мкг (0,5 мл).

При наличии венозного доступа эпинефрин вводят внутривенно в разведении на 10–20 мл раствора натрия хлорида, раствор для инфузий — 9 мг/мл, в дозе 10 мкг/кг.

При отсутствии ответа на первую дозу через 5 мин ввести повторную дозу эпинефрина. У большинства пациентов достигается фармакологический ответ на первую или вторую дозу эпинефрина. При неэффективности двух болюсов эпинефрина, введенных внутривенно или внутримышечно, начать инфузию эпинефрина в дозе 0,1 мкг/кг/мин с титрованием дозы (до 1 мкг/кг/мин) для купирования анафилаксии.

*Клинический протокол «Оказание экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам детского возраста»: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 17.08.2023 г. № 118). Глава 7, п. 51.5.1.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Список сокращений	4
Введение	5
Вакцинация детей с иммунодефицитами, включая ятрогенную иммуносупрессию.....	7
Вакцинация детей с острыми заболеваниями	18
Вакцинация детей с неврологическими заболеваниями	22
Вакцинация детей с гематологическими нарушениями.....	30
Вакцинация детей с хроническими соматическими заболеваниями	35
Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями и с анамнезом реакций гиперчувствительности на компоненты вакцин	41
Вакцинация недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении	49
Вакцинация окружения ребенка	58
Самоконтроль усвоения темы.....	61
Список использованной литературы.....	66
Приложение 1	73
Приложение 2	74
Приложение 3	75
Приложение 4	76
Приложение 5	77
Приложение 6	78
Приложение 7	79
Приложение 8	82
Приложение 9	86
Приложение 10	87
Приложение 11	89

Учебное издание

Голобородько Николай Владимирович
Ластовка Инна Николаевна

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СОСТОЯНИЯМИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. В. Микульчик
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 10.07.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 5,35. Уч.-изд. л. 4,52. Тираж 43 экз. Заказ 493.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1955-9



9 789852 119559