



## ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ РАНЬШЕ СРОКА

А.А. Рулева<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Vaccination of premature newborns

A.A. Ruleva<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Недоношенные дети наиболее уязвимы в отношении тяжёлого течения инфекционных заболеваний. Своевременность вакцинации в этой группе детей крайне важна. Однако исторически охват прививками детей, рожденных раньше срока, значительно снижен по причине необоснованных медицинских отводов. Это связано со страхом развития поствакцинальных осложнений и мнением, что иммунный ответ на вакцины у недоношенных снижен. Кроме того, в нашей стране отсутствуют утвержденные федеральные клинические рекомендации по вакцинации недоношенных детей, что определяет отсутствие единого подхода у врачей и порождает сомнения у родителей.

В статье представлен обзор российских и зарубежных литературных данных, освещающих состояние проблемы своевременности и полноты охвата вакцинацией недоношенных детей; особенности иммунитета ребенка, рожденного раньше срока, и возможность адекватного ответа на вакцинные антигены при различных степенях недоношенности. Согласно перечню Национального календаря прививок, приводятся научно-практические данные по безопасности и эффективности зарегистрированных в России вакцин, преимущества соблюдения утвержденных схем и положительные неспецифические эффекты отдельных вакцин. Представлены данные по специфической профилактике респираторно-синцициальной вирусной инфекции. Показано, что состояния, которые могут развиваться после прививки и характерны для недоношенности, не имеют прямой связи с вакциной и что организм недоношенного ребенка способен выработать достаточный иммунный ответ. Соответственно, дети, рожденные раньше срока, должны иммунизироваться в соответствии с паспортным возрастом при стабилизации состояния ребенка и адекватной прибавке веса.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, вакцинация, безопасность, эффективность, иммунитет, поликомпонентные вакцины.

### Abstract

Premature newborns are most vulnerable to the severe infectious diseases. The timeliness of vaccination in this group of children is extremely important. Historically, however, vaccination coverage for premature newborns has been significantly reduced due to unjustified contraindications. This is due to the fear of developing post-vaccination complications and the opinion that the immune response to vaccines in preterm newborns is reduced. In addition, in our country, there are no approved federal clinical guidelines for the vaccination of premature newborns, which determines the lack of a unified approach among medical workers and raises doubts among parents.

The article presents a review of Russian and foreign literature data, highlighting the state of the problem of timeliness and completeness of vaccination coverage of premature newborns. Features of the immunity of a child born prematurely and the possibility of an adequate response to vaccine antigens in various degrees of prematurity. According to the list of the National Immunization Schedule, scientific and practical data on the safety and efficacy of vaccines registered in Russia, the benefits of complying with approved schedule and the positive non-specific effects of individual vaccines are given. Data on the specific prevention of RS-virus infection are presented. It has been shown that conditions that can develop after vaccination and are characteristic of prematurity are not directly related to the vaccine and that premature newborns is able to develop a sufficient immune response. Accordingly, children born prematurely should be immunized in accordance with the passport age with the stabilization of the child's condition and adequate weight gain.

**Key words:** premature newborns, vaccination, safety, efficacy, immunity, multicomponent vaccines.

## Введение

Преждевременные роды и рождение детей с низкой массой тела (НМТ) являются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и служат лидирующей причиной неонатальной смертности [1]. По оценкам ВОЗ [2], в 2020 г. около 13,4 млн детей родились недоношенными, при этом почти 1 млн умерли от осложнений досрочных родов. Из 10 рожденных детей 1 ребенок является недоношенным, а каждые 40 с 1 из них умирает. Несмотря на все глобальные усилия, эти показатели практически не менялись за последнее десятилетие.

Жизнь и развитие недоношенного ребёнка сопряжены с высокой восприимчивостью к инфекциям, особенно к инвазивным микробам, таким как пневмококк и гемофильная палочка типа b. Предполагается, что повышенный риск инфекции положительно коррелирует со степенью недоношенности и массой тела [3]. Так, доля пневмококковой инфекции в структуре неонатального сепсиса достигает 11%. Относительный риск инфекции, связанной с *Haemophilus influenzae type b*, для недоношенных детей оценивается в 1,5 [4]. Также новорожденные с низкой массой тела подвергаются большему риску, как по заболеваемости, так и по тяжести течения коклюша, по сравнению с младенцами с нормальным весом [5, 6]. Частота госпитализаций и осложнений при ротавирусном гастроэнтерите снова выше в группе детей, рожденных раньше срока. Респираторно-синцитиальная (РС) вирусная инфекция, протекающая на фоне бронхолегочной дисплазии, является главной причиной их госпитализации [7].

Вакцинация недоношенных и маловесных детей представляет определенные трудности. Несмотря на то, что дети этой категории особенно нуждаются в проведении иммунизации, предстоящую вакцинацию необоснованно откладывают, что в дальнейшем снижает темпы и охват прививками. Отсутствие четких рекомендаций по вакцинации от медицинских работников в конечном итоге определяет решение родителей или опекунов ребенка об отказе от прививок. По результатам исследования вакцинального статуса недоношенных, больше половины детей были не полностью вакцинированы в 19 месяцев, а одна треть исследуемых не смогла наверстать возрастной график к 36-му месяцу [8]. По данным публикаций, установлена зависимость между гестационным возрастом ребенка при рождении и частотой в переборах иммунизации [9].

В этой связи актуальным является обзор имеющихся данных по безопасности и эффективности иммунизации недоношенных и маловесных детей как основе для формирования правильных подхо-

дов к иммунизации этой категории детей у врачей не только неонатологов и педиатров, но и врачей узких специальностей, которые непосредственно участвуют в сопровождении недоношенного ребенка не один год жизни.

## Особенности иммунной системы недоношенных и маловесных детей

Выделяют ряд факторов, повышающих восприимчивость детей, рожденных раньше срока, к тяжелому течению инфекционных заболеваний. Прежде всего, в результате сокращения длительности гестации недоношенный ребенок рождается с иммунной системой, отличающейся от таковой у доношенного ребенка. Для новорожденных важное значение имеет первая линия защиты (физический барьер), а затем врожденный иммунный ответ. При рождении оба механизма иммунной защиты недоношенных являются незрелыми. Так, клетки врожденного иммунитета (гранулоциты, моноциты, дендритные клетки) у недоношенных детей представлены в меньшем количестве. Особенность нейтрофилов в этом случае заключается в ослаблении процессов адгезии и диапедеза и снижении фагоцитирующей активности, которую ряд авторов связывают с недостаточной опсонизацией антигенов вследствие дефицита компонентов комплимента. Макрофаги и дендритные клетки, выполняющие функцию презентации антигенов, характеризуются более низкой секрецией интерлейкинов, что влияет на активацию и дальнейшую дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. [10]. Кортикостероиды, применяемые для стабилизации состояния недоношенного при выхаживании, также могут подавлять активность различных клеточных популяций.

Одним из компонентов адаптации иммунной системы новорожденных к новым условиям среды является естественное вскармливание. Материнское молоко служит источником лейкоцитов, Т- и В-клеток, компонентов комплимента и иммуноглобулинов, что помогает организму ребенка противостоять антигенам [11]. Изучение вопроса о вскармливании недоношенных детей в период с 2013 по 2017 г. показало, что в основном дети получали искусственное и смешанное вскармливание, лишь 20% — материнское молоко [12].

Важным обстоятельством является тот факт, что материнские IgG-антитела активно передаются плоду начиная с 17-й недели гестации и достигают пика к 32-й неделе. При рождении раньше срока уровень трансплацентарно переданных антител ниже, это доказывает важность своевременной вакцинации для недоношенных, но, с другой стороны, снижает тормозящее нейтрализующее влияние материнских антител на некоторые вакцинные антигены [11].

Недоношенные дети подвергаются ряду инвазивных процедур (искусственная вентиляция, катетеризация, зондовое кормление), что в разы увеличивает риск заражения полирезистентной флорой, которая является причиной раннего и позднего неонатального сепсиса.

Однако несмотря на то, что иммунная система недоношенных функционально уступает таковой у доношенных, многочисленные исследования показали, что в большинстве случаев эти дети, независимо от массы тела при рождении, должны быть вакцинированы в том же хронологическом возрасте, по той же схеме и с такими же мерами предосторожности, как и доношенные новорожденные. Масса тела при рождении и размер не являются определяющими факторами при принятии решения о вакцинации клинически стабильного недоношенного ребенка, за исключением вакцинации против гепатита В. Следует использовать полную рекомендуемую дозу каждой вакцины.

### **Вакцинация против туберкулёза**

Вакцина БЦЖ была впервые введена людям в 1921 г. и остается единственной широко используемой вакциной против туберкулеза. Для иммунизации в России доступно 2 типа вакцин: БЦЖ и БЦЖ-М (с уменьшенным количеством антигена). Согласно Национальному календарю профилактических прививок, БЦЖ-М (БЦЖ) вводится на 4–5-й день после рождения, а ревакцинация БЦЖ осуществляется в 6–7 лет.

Результаты исследований демонстрируют высокую иммуногенность и безопасность вакцинации недоношенных детей. Так, среди младенцев, родившихся на 31–33-й неделе гестации, у 98,3% привитых сформировался иммунитет к туберкулезу (по данным пробы Манту, уровню IFN- $\gamma$  и наличию рубчика) [13]. Вакцина снижает риск заболевания туберкулеза до 83% и обеспечивает защиту не менее 10 лет. Важно, что в группе недоношенных детей уровень чувствительности к туберкулину не зависел от срока гестации и веса детей при рождении [14].

Существуют данные о неспецифических иммунологических эффектах данной вакцины. По результатам исследований дети, вакцинированные БЦЖ, при дальнейшей вакцинации против пневмококка, гепатита В и гемофильной инфекции типа b имеют более высокий титр антител к этим антигенам [15]. У недоношенных младенцев одновременное введение вакцин БЦЖ и против гепатита В способствовало продуцированию нескольких цитокинов, включая фактор созревания цитотоксических лимфоцитов (интерлейкин 12 – IL12 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GMKSF). Значимыми являются результаты наблюдений, в которых по-

казано снижение частоты госпитализации по поводу респираторных инфекций, сепсиса, а также смертности у детей, иммунизированных БЦЖ при рождении, за счет протективного гетерологического эффекта [16,17].

Ограничением к введению вакцины БЦЖ-М является вес менее 2000 г, что в большей степени связано с тонкостью кожи и невозможностью осуществить внутривоковое введение.

### **Вакцинация против гепатита В**

Вакцина против гепатита В считается единственной имеющей ограничения при применении у преждевременно рожденных детей, связанные с меньшей иммуногенностью при низкой и экстремально низкой массе тела при вакцинации в возрасте до 1 месяца. Показано, что введение рекомбинантной вакцины против гепатита В недоношенным детям с весом менее 1800 г отличается меньшей иммуногенностью, чем у доношенных младенцев с нормальной массой тела [18, 19]. Мета-анализ, состоящий из 27 исследований, показал, что недоношенные и маловесные дети в 1,36 раза чаще демонстрировали низкий иммунный ответ на введение вакцины против гепатита В в сравнении с доношенными детьми, однако при весе ребенка более 2500 г статистических различий обнаружено не было [20]. Тем не менее, при достижении возраста 1 месяц различий в нарастании титров антител в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста обнаружено не было [21, 22]. Недоношенные младенцы, которые были иммунизированы шестивалентной вакциной против DTPa-HBV-IPV/Hib в 2, 4 и 6 месяцев, показали хороший иммунный ответ на все антигены, в том числе рекомбинантный HbsAg [23].

В настоящее время в России иммунизация против гепатита В осуществляется по схеме 0–1–6 месяцев. Предусмотрен и другой вариант для детей из группы повышенного риска заболевания вирусным гепатитом В: рожденных от матерей-носителей HBsAg; больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности; не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В; употребляющих наркотические или психотропные вещества; проживающих в семьях с носителем HBsAg или больным любой формой гепатита В) иммунизация осуществляется по схеме 0–1–2–12 мес. Это относится и к недоношенным детям. Младенцы с массой тела менее 2000 г, рожденные от HBsAg-негативных матерей, должны получить первую дозу серии вакцин против гепатита В в хронологическом возрасте 1 месяц или при выписке из больницы, если выписка из больницы происходит, когда ребенку меньше 1 месяца. Недоношенные дети с низкой массой тела при рождении, рожденные

от HBsAg-положительных матерей, должны получать иммунопрофилактику с помощью вакцины против гепатита В в течение 12 ч после рождения и далее еще 3 раза (рис.). Детям, рожденным женщинами с неизвестным HBsAg-статусом, вакцинация против гепатита В рекомендуется в течение 12 ч после рождения, независимо от массы тела при рождении. В дополнение к вакцинам против гепатита В для младенцев, чьи матери являются положительными или неизвестными по HBsAg, рекомендуется одновременно с вакцинацией введение иммуноглобулина против гепатита В (HBIG). Если мать положительна по HBsAg, HBIG необходимо ввести в течение 12 ч после рождения. Если статус матери по HBsAg неизвестен, медицинские работники должны сначала попытаться определить статус матери. Несмотря на это, если ребенок недоношенный или имеет низкую массу тела при рождении, HBIG необходимо ввести в течение 12 ч после рождения.

#### Вакцинация против пневмококковой инфекции

Вакцинопрофилактика недоношенных детей против *Streptococcus pneumoniae* имеет первостепенное значение, так как коэффициент риска развития инвазивных форм пневмококковой инфекции для маловесных младенцев составляет 2,6 [24]. При сравнении иммунного ответа недоношенных и доношенных младенцев на введение 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины установлено, что иммунный ответ у недоношенных младенцев был несколько ниже у глубоко недоношенных на отдельные серотипы после первичной дозы вакцины (на серотипы 4, 6В, 18С, 23F от 45,8% до 75,1%). При введении ревакцинирующей дозы у 97% детей концентрация антител была достаточна ко всем серотипам [24]. Клиническая эффективность вакцинации достигает 100% у недоношенных детей и детей с низкой массой тела в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, связанных с включенными в состав вакцины серотипами. Наблюдения подтверждают, что схе-

ма вакцинации 3 + 1 обеспечит достаточной защитой от инвазивных пневмококковой инфекции у недоношенных детей [24]. При изучении иммуногенности 10-валентной конъюгированной вакцины после серии первичной вакцинации концентрация IgG составляла более 0,2 мкг/мл для каждого из серотипов у 92,7% младенцев с различной степенью недоношенности, а после бустерной дозы этот показатель увеличился до 97,6% [26]. Таким образом, иммунизация недоношенных поливалентными конъюгированными вакцинами против *Streptococcus pneumoniae* по схеме 3 + 1 эффективна. По российским клиническим рекомендациям: рекомендуемая схема иммунизации 3 + 1 (3 дозы в серии первичной вакцинации, начиная с возраста 6 недель, с интервалом между введениями не менее 1 месяца и 1 ревакцинация в возрасте 12–15 месяцев). Для вакцины ПКВ10 срок гестации не менее 27 недель. Для вакцины ПКВ13 рекомендована вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (<27 недель гестации) в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч.

#### Вакцинация против ротавирусной инфекции

По сравнению с доношенными младенцами недоношенные дети более подвержены тяжелому течению ротавирусной инфекции из-за неполного трансплацентраного переноса материнских антител и ограниченных возможностей грудного вскармливания после рождения. Исследования доказывают, что низкий вес при рождении (< 2500 г) значительно увеличивает риск госпитализации по поводу ротавирусной инфекции в течение первых месяцев жизни. Исследователи также смогли продемонстрировать 100% снижение числа госпитализаций и посещений неотложной помощи и 73% снижение ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести в течение 2 лет после иммунизации против ротавируса [27].

В России доступны 2 пятивалентные живые вакцины (Ротатек и Рота-V-Эйд), которые применяются в возрасте от 6 до 32 недель трёхкратно с интервалом 4–10 недель. Обе могут использо-

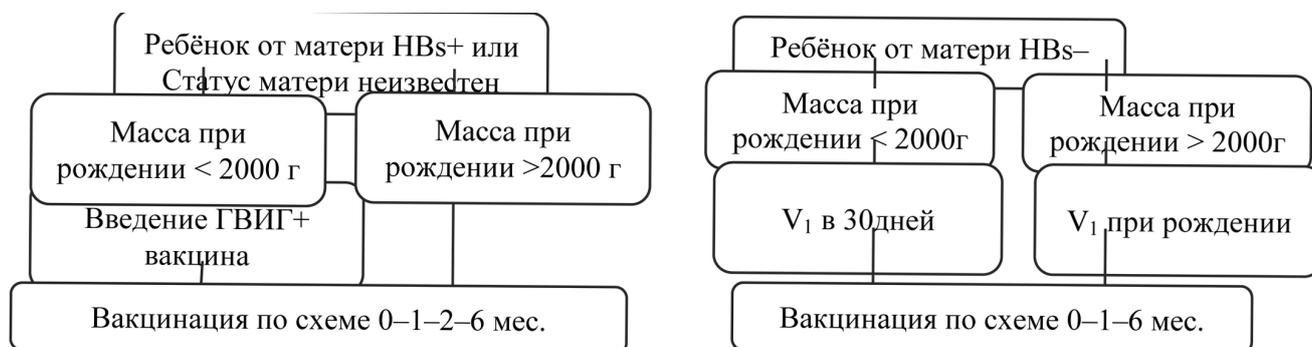


Рис. Тактика вакцинации против гепатита В недоношенных новорожденных в зависимости от HBs-статуса матери

ваться у недоношенных детей. При этом гестационный возраст при рождении должен быть не менее 25 недель. Первую дозу вакцины Ротатек вводят не позднее чем до 12 недель жизни, а третью не позднее 32-й недели жизни, для вакцины Рота-V-Эйд таких указаний нет, вакцинация возможна весь период времени с 6 до 32 недель.

#### **Вакцинация комбинированными вакцинами против дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции типа b, полиомиелита, вирусного гепатита В**

Комбинированные вакцины, объединяющие 5 и более вакцинных антигенов в один препарат, имеют ряд преимуществ: меньшее количество болезненных инъекций, возможность осуществлять догоняющую иммунизацию в более короткие сроки, снижение посещений медицинского учреждения. Ряд наблюдений, проведенных в последние годы, свидетельствуют о том, что в отношении большинства антигенов иммуногенность поливалентных вакцин у недоношенных детей аналогична таковой у доношенных новорожденных. В одном из исследований поствакцинальный ответ сравнивали у 94 недоношенных детей (24–36 недель гестации) и 92 доношенных новорожденных. Каждый ребенок получил 3 дозы шестивалентной вакцины АКДС-ГепВ-ИПВ-Ниб в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. У всех исследуемых обнаруживались достаточные уровни антител для защиты от перечисленных инфекций.

Vazquez et al. [28] продемонстрировали, что от 92,4 до 100% недоношенных детей, рожденных между 24-й и 36-й неделями гестации и с массой тела при рождении менее 2000 г, имеют достаточно высокий уровень антител, обеспечивающий защиту от всех антигенов, содержащихся в шестивалентной вакцине [29]. Опыт индийских ученых применения пятивалентной вакцины среди недоношенных детей показал, что независимо от гестационного возраста у всех младенцев развился адекватный гуморальный ответ против столбняка и дифтерии, а показатели для гемофильной инфекции типа b и вирусного гепатита В были достаточными, но более низкими в сравнении с доношенными детьми [30]. Таким образом, применение поливалентных вакцин у недоношенных детей эффективно и сопровождается формированием иммунитета.

#### **Вакцинация против кори, эпидемического паротита, краснухи**

Материнские антитела, полученные трансплacentарно, обеспечивают первичную защиту от кори в течение первых нескольких месяцев жизни. Большинство женщин детородного возраста в настоящее время вакцинированы и передают

меньше антител, чем матери с естественным иммунитетом, что обеспечивает более короткую защиту их потомству. Недавнее исследование показало, что антитела к кори отсутствовали при рождении у 62% недоношенных детей по сравнению с 29% доношенных детей [31]. В другом исследовании большинство недоношенных детей со сроком гестации менее 28 недель потеряли материнские антитела к 3-месячному возрасту [32]. Результатом такой ранней потери материнских антител является высокая восприимчивость к кори в течение первого года жизни. Поэтому некоторые авторы предлагают начинать иммунизацию против кори в более раннем возрасте для недоношенных детей или для детей в период эпидемического неблагополучия системы [33]. Чтобы избежать введения дополнительной дозы, особенно при низком ответе на эпидемический паротит до 1 года, многочисленные крупные консультативные советы предлагают начать вакцинацию тривакциной корь – паротит – краснуха в возрасте 12 месяцев или использовать до 1 года моновалентную коревую вакцину. На данный момент нет опубликованных исследований, оценивающих реакцию недоношенных детей на раннюю иммунизацию MMR, и она не рекомендуется детям грудного возраста при отсутствии вспышки.

#### **Пассивная иммунопрофилактика против респираторно-синцитиального вируса**

Дети, рожденные до 35 недель гестации включительно, в том числе с бронхо-лёгочной дисплазией, дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, требующего госпитализации, назначения дополнительной оксигенации, проведения искусственной вентиляции легких. В настоящее время в качестве пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции активно применяется паливазумаб – гуманизированное моноклональное антитело, действующее на эпитоп А антигена белка слияния F оболочки вируса. Ежемесячное введение паливазумаба в течение сезона RSV продемонстрировало снижение госпитализаций, связанных с RSV, на 55%, но значимых различий в отношении продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и вентиляции легких или смертности зарегистрировано не было [34]. Тем не менее, для стойкого протективного эффекта в отношении РСВ необходимо провести 5 ежемесячных инъекций, что значительно ограничивает широкое применение в связи с экономической составляющей. Позже был представлен более перспективный препарат – нирсвимаб – рекомбинантное каппа-моноклональное антитело G1 иммуноглобулина человека, которое обладает большей нейтрализующей

активностью в сравнении с паливазумабом. Одна доза препарата позволила снизить заболеваемость РСВ-инфекцией среди недоношенных детей на 70,1%, а частоту госпитализаций по поводу данной инфекции на 78,7% [35]. Перспективным является изучение пассивной иммунизации против ротавирусной инфекции у беременных женщин.

### **Безопасность вакцинопрофилактики у недоношенных детей**

Частота и степень выраженности поствакцинальных событий, по данным многочисленных клинических исследований, схожи у недоношенных и доношенных детей [1].

По данным систематического обзора и мета-анализа, вакцинация недоношенных и маловесных детей вакциной БЦЖ в первую неделю после рождения имеет удовлетворительный профиль безопасности и реактогенности при сравнении с отсроченной вакцинацией. Негнойная лимфаденопатия была единственным осложнением, которое наблюдалось у 3,4% пациентов и у <1% в РКИ из Гвинеи-Бисау, а из нежелательных явлений зарегистрирована лимфаденопатия лишь у 3,4% младенцев [17].

По оценке ВОЗ, тяжелые местные реакции возникают в 1/1 000 – 10 000 доз, в то время как тяжелые системные явления очень редки (1/230 000 – 640 000 доз)

Особенностью течения поствакцинального периода у недоношенных детей являются эпизоды апноэ, брадикардии или десатурации в первые 48–72 ч после прививки, особенно после первой иммунизации: АаКДС (22%); ПКВ7(12%), Хиб (11%), ИПВ (1%). Данные эпизоды неспецифичны и носят доброкачественный характер: купируются самостоятельно, не влияют на общее клиническое состояние ребенка и динамику его реконвалесценции, однако требуют динамического наблюдения [36]. Не все эпизоды имели связь с вакцинацией (данные сравнительных исследований показывают ~ одинаковую частоту приступов апноэ, брадикардии с детьми, не получавшими вакцинацию). Наблюдения в поствакцинальном периоде за недоношенными детьми после иммунизации шестивалентной вакциной показали, что среди 93 недоношенных у 2 детей (>28 недель) были эпизоды апноэ, начавшиеся в течение 24 ч после иммунизации. У 13 детей (42%) наблюдалось возобновление или усиление брадикардии и эпизодов десатурации через 72 ч после прививки. Авторы отметили, что данные 13 младенцев были в возрасте >28 недель и имели массу тела при рождении ≤1000 г [24]. В ретроспективном исследовании с участием 53 младенцев апноэ или брадикардия наблюдались у 13% после иммунизации пяти- или шестивалентными вакцинами [37]. Что касается повторных

случаев кардиореспираторных эпизодов (КРЭ), была отмечена несколько большая частота при повторной иммунизации [38].

Среди факторов, связанных с повышенной вероятностью появления случаев апноэ или брадикардии после иммунизации, необходимо отметить: наиболее низкий гестационный возраст и массу тела при рождении, эпизоды апноэ до иммунизации, более длительное использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) и кардиореспираторные эпизоды в анамнезе [39].

При наличии высокого риска развития эпизода апноэ или брадикардии в поствакцинальном периоде рекомендуется планировать вакцинацию в условиях стационара с контролем частоты сердечных сокращений и показателей сатурации в первые 48 – 72 ч после прививки, а в случае развития кардиореспираторных симптомов продлить наблюдение после второй иммунизации [38].

Нежелательные явления (НЯ) редкие. Не было обнаружено различий в вакцинации вакциной и плацебо в отношении НЯ (включая редкий случай инвагинации; 1 – 2/100 000). Имеются данные о вирусовыделении вакцинных штаммов после иммунизации, однако вакцинные штаммы не вызывают серьезных случаев и внутрибольничных инфекций. Ни одно из испытаний не выявило повышенного риска инвагинации у реципиентов вакцины по сравнению с реципиентами плацебо, и патогенные механизмы, участвующие в инвагинации кишечника после вакцинации против ротавируса, остаются плохо изученными. Кокрановский обзор ротавирусных вакцин, прошедших преквалификацию ВОЗ, показал, что в РКИ для каждой вакцины не было отмечено повышения риска инвагинации после любой вакцины [40].

Пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ; ПКВ-7, ПКВ10 и ПКВ-13) хорошо переносятся недоношенными детьми, для ПКВ10 и ПКВ7 серьезных НЯ, связанных с вакцинами, не зарегистрировано.

Что касается предостережений, то, по рекомендации ВОЗ, ребенок в возрасте не менее 6 недель, находящемуся в стационаре с момента рождения, желательнее отложить введение ротавирусной вакцины до момента выписки [41]. Если младенца вакцинируют ротавирусной вакциной, в то время как он все еще нуждается в уходе в отделении интенсивной терапии или дошкольном учреждении, существует по крайней мере теоретический риск передачи вакцинного вируса младенцам в том же отделении, которые остро больны, и недоношенным детям, не достигшим возрастного возраста. Подходит для вакцинации. Серию ротавирусной вакцины не следует начинать детям в возрасте ≥15 недель, 0 дней. Однако данных о внутриболь-

ничном инфицировании вакцинным ротавирусом не зафиксировано.

Помимо иммунизации детей, существуют стратегии по вакцинации беременных женщин и ближайших родственников. В Великобритании программа по вакцинации беременных женщин против коклюша была введена еще в 2012 г. По итогам данной программы заболеваемость коклюшем у младенцев в возрасте до 3 месяцев снизилась в целом с 234 на 100 000 в 2012 г. до 52 на 100 000 в 2019 г., что демонстрирует очевидную эффективность вакцинации [42]. При этом не было никаких доказательств повышенного риска мертворождений в течение 14 дней сразу после вакцинации или позже во время беременности. В 2013 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в Соединенных Штатах рекомендовал беременным женщинам вакцинироваться от столбняка, дифтерии и коклюша (Tdap) при каждой беременности в сроки с 27-й по 36-ю неделю беременности [42]. Кроме того, с 2005 г. ВОЗ рекомендует иммунизацию матерей инактивированной вакциной против гриппа. Результаты рандомизированного исследования подтвердили значительную клиническую эффективность вакцинации беременных против гриппа, снизив на 63% лабораторно подтвержденные случаи гриппа у младенцев в возрасте до 6 месяцев и на 29% и 36% показатели острых респираторных заболеваний у младенцев и матерей соответственно [43]. Стратегия кокон-иммунизации (вакцинация членов семьи и близких контактов) может предотвратить развитие инфекции у младенцев, так как нередко источником инфекции для детей первого года жизни служат близкие родственники.

Иммунизация является единственным научно обоснованным инструментом защиты от повышенного риска заражения, в том числе для младенцев, родившихся раньше срока. Масса тела и рост не являются определяющими факторами для принятия решения о вакцинации, за исключением прививки против гепатита В. Недоношенные дети должны быть иммунизированы в том же хронологическом возрасте, что и дети с нормальной массой тела при рождении. Значительные задержки в вакцинации объясняются опасениями по поводу повышения частоты апноэ-брадикардии после иммунизации. Однако данные свидетельствуют о том, что новорожденные, в том числе недоношенные дети, переносят большинство детских вакцин без серьезных осложнений. При этом некоторые живые аттенуированные вакцины, такие как БЦЖ, обладают не только антиген-специфическими, но также «нецелевыми» эффектами, которые все чаще признаются и должны учитываться при принятии решения об иммунизации.

## Литература

1. Fortmann M.I., Dirks J., Goedicke-Fritz S., et al. Immunization of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches. *Semin Immunopathol.* 2022; 44(6): 767-784. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-022-00957>
2. World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade>
3. World Health Organization. WHA global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief. [https://media.tghn.org/articles/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.5\\_eng.pdf](https://media.tghn.org/articles/WHO_NMH_NHD_14.5_eng.pdf)
4. Харит С.М. Недоношенные дети: безопасность вакцинации и специфический иммунный ответ / С.М. Харит [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — Т. 14, № 4 (83). — С. 61–66.
5. Langkamp D.L., Davis J.P. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr.* 1996; 128 (5):654-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)80131-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(96)80131-4)
6. Marshall H., Clarke M., Rasiah K., et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(4): 339-45. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000577>
7. Anderson J., Anh Ha Do L., Wurzel D. et al. Severe respiratory syncytial virus disease in preterm infants: a case of innate immaturity. *Thorax* 2021; 76: 942-950 <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216291>
8. Sisson H. Gardiner E., Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: An integrative review of the literature. *J Clin Nurs.* 2017; 26(23-24): 4094-4104. <http://dx.doi.org/10.1111/jocn.13916>
9. Bonhoeffer J., Siegrist C.A., Heath P.T. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006; 91(11): 929e35. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.086306>
10. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103(4): 391-394. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313595>
11. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013; 60(1): 49-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
12. Сафина, А.И. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани / А.И. Сафина [и др.] // Рос вестн перинатол и педиатр. — 2018. — № 63:(5). — С. 192–196. — <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-192-196>
13. Saroha M., Faridi M.M., Batra P., et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(12): 2864-71 <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1074361>
14. Negrete-Esqueda, L., & Vargas-Origel, A. (2007). Response to Bacillus Calmette-Guérin Vaccine in Full-Term and Preterm Infants. *American Journal of Perinatology.* 24 (3), 183–189 <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-970080>
15. Berkley J.A. 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. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(1): 75-85 <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4038>
16. Scheid A., Borriello F., Pietrasanta C., et al. Adjuvant Effect of Bacille Calmette-Guérin on Hepatitis B Vaccine Immunogenicity in the Preterm and Term Newborn. *Front Immunol.* 2018; 9: 29. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00029>
17. Aaby P., Roth A., Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial

nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis* 2011; 204: 245 <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir240>

18. Freitas da Motta M.S., Mussi-Pinhata M.M., Jorge S.M., at al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine*. 2002; 20(11-12): 1557-1562. [http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00493](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00493)

19. Fan W., Zhang M., Zhu Y.M., at al. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2020; 59(2): 278-287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009>

20. Fan W., Zhang M., Zhu Y., at al Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2020; 59 (5): 278-287 [doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009)

21. Belloni C., Chirico G., Pistorio A., at al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998; 87(3): 336-8 <http://dx.doi.org/10.1080/08035259850157426>. PMID: 9560044

22. Lei D., Miller T., Carr, J. Buttery, J. at al. Timing of the First Dose of the Hepatitis B Vaccine in Preterm Infants. *Vaccines* 2022; (10): 1656. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101656>

23. Omeñaca F., Garcia-Sicilia J., García-Corbeira P., at al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005; 116(6): 1292-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2336>

24. Martín-Torres F., Czajka H., Center K.J., at al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics*. 2015; 135(4): 876-86. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2941>

25. Martín-Torres F., Wysocki J., Center K.J., at al. Circulating Antibody 1 and 2 Years After Vaccination With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Compared With Term Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (3): 326-332. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001428>

26. Shinefield H., Black S., Ray P., at al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21(3):p 182-186 <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200203000-00003>

27. Dennehy P.H. Cortese M.M., Bégué, R.E., et al. A Case-Control Study to Determine Risk Factors for Hospitalization for Rotavirus Gastroenteritis in U.S. Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25(12): 1123-1131 <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000243777.01375.5b>

28. Vazquez L., Garcia F., Ruttimann R., at al. Immunogenicity and reactogenicity of DIPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (9): 1243-1249 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00884.x>

29. Kulkarni-Munje A., Malshe N., Palkar S., at al. Immune Response of Indian Preterm Infants to Pentavalent Vaccine Varies With Component Antigens and Gestational Age. *Front Immunol*. 2021; 12: 592-731. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.592731>

30. Chiappini E., Petrolini C., Sandini E., et al. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev. Vaccines*. 2019; 18 (5): 523 – 545. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2019.1604230>

31. Leineweber B., Grote V., Schaad U.B., at al. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicellazoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 361-363 <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200404000-00019>

32. Leuridan E., Hens N., Hutse V., at al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ*. 2010; 340: 1626; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1626>

33. Pinquier D., Gagneur A., Aubert M., at al. Distribution of serum measles-neutralizing antibodies according to age in women of childbearing age in France in 2005-2006: impact of routine immunization. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 749-50; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31806211aa>

34. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T. Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020; 383(5): 415-425 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>

35. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998; 102(3 Pt 1): 531-537

36. Pfister R.E., Aeschbach V., Niksic-Stuber V., at al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardio-respiratory events. *J Pediatr*. 2004; 145: 58 – 66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.006>

37. Bohnhorst B., Weidlich C., Peter C., at al. Cardiorespiratory Events Following the Second Routine Immunization in Preterm Infants: Risk Assessment and Monitoring Recommendations. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(8): 909. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9080909>. PMID: 34452034

38. Флоринская, Е.Б. Вакцинация недоношенных детей / Е.Б. Флоринская, Е.С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – № 66 (6). – С. 6 – 16. – <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16>

39. Sebghati M., Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;76: 53-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.007>

40. WHO prequalified vaccines. ROTASIIL Liquid. Geneva: World Health Organization <https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil-liquid>, accessed June 2021)

41. United Nations Children's Fund and World Health Organization. Low Birthweight: country, regional and global estimates. New York (USA): UNICEF; 2004. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43184/9280638327.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

42. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR*. 2013; 62 (07): 131-135.

43. Maltezou HC, Rodolakis A. Vaccination of pregnant women against influenza: what is the optimal timing? *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(8): 2723-2727. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1889934>

## References

1. Fortmann M.I., Dirks J., Goedicke-Fritz S., at al. Immunization of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches. *Semin Immunopathol*. 2022; 44(6): 767-784. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-022-00957>

2. World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade>

3. World Health Organization . WHA global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief. [https://media.tghn.org/articles/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.5\\_eng.pdf](https://media.tghn.org/articles/WHO_NMH_NHD_14.5_eng.pdf)
4. Harit S.M., Kaplina S.P., Ruleva A.A. i dr. Nedonoshenye deti: bezopasnost' vakcinacii i specificheskij immunnyj otvet. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2015; 14, № 4 (83): S. 61-66
5. Langkamp D.L., Davis J.P. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr*. 1996; 128 (5):654-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)80131-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(96)80131-4)
6. Marshall H., Clarke M., Rasiah K., at al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(4): 339-45. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000577>
7. Anderson J., Anh Ha Do L., Wurzel D. et al. Severe respiratory syncytial virus disease in preterm infants: a case of innate immaturity. *Thorax* 2021; 76: 942-950 <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216291>
8. Sisson H. Gardiner E., Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: An integrative review of the literature. *J Clin Nurs*. 2017; 26(23-24): 4094-4104. <http://dx.doi.org/10.1111/jocn.13916>
9. Bonhoeffer J., Siegrist C.A., Heath P.T. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006; 91(11): 929e35. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.086306>
10. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103(4): 391-394. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313595>
11. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013; 60(1): 49-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
12. Safina A.I., Voljanjuk E.V., Potapova M.V. i dr. Sos-tojanie zdorov'ja detei, rodovshihsa nedonoshennymi: po dannym gorodskogo centra katamneza g. Kazani. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2018; 63(5): 192–196. <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-192-196>
13. Saroha M., Faridi M.M., Batra P., at al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(12): 2864-71 <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1074361>
14. Negrete-Esqueda, L., & Vargas-Origel, A. (2007). Response to Bacillus Calmette-Guérin Vaccine in Full-Term and Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*. 24 (3), 183–189 <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-970080>
15. Berkley J.A. 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. *JAMA Pediatr*. 2019; 173(1): 75-85 <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4038>
16. Scheid A., Borriello F., Pietrasanta C., at al. Adjuvant Effect of Bacille Calmette-Guérin on Hepatitis B Vaccine Immunogenicity in the Preterm and Term Newborn. *Front Immunol*. 2018; 9: 29. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00029>
17. Aaby P., Roth A., Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis* 2011; 204: 245 <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir240>
18. Freitas da Motta M.S., Mussi-Pinhata M.M., Jorge S.M., at al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine*. 2002; 20(11-12): 1557-1562. [http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00493](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00493)
19. Fan W., Zhang M., Zhu Y.M., at al. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2020; 59(2): 278-287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009>
20. Fan W., Zhang M., Zhu Y., at al. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2020; 59 (5): 278-287 [doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009)
21. Belloni C., Chirico G., Pistorio A., at al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998; 87(3): 336-8 <http://dx.doi.org/10.1080/08035259850157426>. PMID: 9560044
22. Lei D., Miller T., Carr, J. Buttery, J. at al. Timing of the First Dose of the Hepatitis B Vaccine in Preterm Infants. *Vaccines/2022*; (10): 1656. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101656>
23. Omeñaca F., Garcia-Sicilia J., García-Corbeira P., at al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005; 116(6): 1292-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2336>
24. Martínón-Torres F., Czajka H., Center K.J., at al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics*. 2015; 135(4): 876-86. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2941>
25. Martínón-Torres F., Wysocki J., Center K.J., at al. Circulating Antibody 1 and 2 Years After Vaccination With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Compared With Term Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (3): 326-332. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001428>
26. Shinefield H., Black S., Ray P., at al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21(3):p 182-186 <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200203000-00003>
27. Dennehy P.H. Cortese M.M., Bégué, R.E., et al. A Case-Control Study to Determine Risk Factors for Hospitalization for Rotavirus Gastroenteritis in U.S. Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25(12): 1123-1131 <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000243777.01375.5b>
28. Vazquez L., Garcia F., Ruttimann R., at al. Immunogenicity and reactogenicity of DIPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (9): 1243-1249 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00884.x>
29. Kulkarni-Munje A., Malshe N., Palkar S., at al. Immune Response of Indian Preterm Infants to Pentavalent Vaccine Varies With Component Antigens and Gestational Age. *Front Immunol*. 2021; 12: 592-731. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.592731>
30. Chiappini E., Petrolini C., Sandini E., et al. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev. Vaccines*. 2019; 18 (5): 523–545. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2019.1604230>
31. Leineweber B., Grote V., Schaad U.B., at al. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicellazoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 361-363 <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200404000-00019>
32. Leuridan E., Hens N., Hutse V., at al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ*. 2010; 340: 1626; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1626>
33. Pinquier D., Gagneur A., Aubert M., at al. Distribution of serum measles-neutralizing antibodies accord-

ing to age in women of childbearing age in France in 2005-2006: impact of routine immunization. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 749-50; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31806211aa>

34. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T. Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020; 383(5): 415-425 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>

35. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics.* 1998; 102(3 Pt 1): 531-537

36. Pfister R.E., Aeschbach V., Niksic-Stuber V., et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr.* 2004; 145: 58–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.006>

37. Bohnhorst B., Weidlich C., Peter C., et al. Cardiorespiratory Events Following the Second Routine Immunization in Preterm Infants: Risk Assessment and Monitoring Recommendations. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(8): 909. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9080909>. PMID: 34452034

38. Florinskaja E.B., Keshishjan E.S. Vakcinacija nedonoshennyh detei. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2021; 66(6): 6–16. <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16>

39. Sebghati M., Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;76: 53-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.007>

40. WHO prequalified vaccines. ROTASIIL Liquid. Geneva: World Health Organization <https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil-liquid>, accessed June 2021)

41. United Nations Children's Fund and World Health Organization. Low Birthweight: country, regional and global estimates. New York (USA): UNICEF; 2004. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43184/9280638327.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

42. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR.* 2013; 62 (07): 131-135.

43. Maltezou HC, Rodolakis A. Vaccination of pregnant women against influenza: what is the optimal timing? *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(8): 2723-2727. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1889934>

---

*Авторский коллектив:*

*Рулева Анна Александровна* — научный сотрудник отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-57-59, e-mail: ruleanna@yandex.ru3

*Харит Сусанна Михайловна* — руководитель отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП И ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 234-57-59, e-mail: kharit-s@mail.ru