

Л.В. Софронова,
В.В. Семериков, Н.О. Постановова

**ИММУНОГЕННОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТРИВАКЦИНЫ
(КОРЬ-ПАРОТИТ-КРАСНУХА) У ДЕТЕЙ,
РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ**

Пермь
2023

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Л.В. Софронова,
В.В. Семериков, Н.О. Постаногова**

**ИММУНОГЕННОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТРИВАКЦИНЫ
(КОРЬ-ПАРОТИТ-КРАСНУХА) У ДЕТЕЙ,
РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ**

*Методические рекомендации
для дополнительного профессионального
образования врачей*

Пермь
2023

УДК 615.371.03:616.9-053.32].015.4(077)
ББК 52.76
С 68

Авторы:

Софронова Л.В. – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России;

Семериков В.В. – д-р мед. наук, проф. кафедры экстремальной медицины и товароведения ФГБОУ ВО «ПГФА» Минздрава России;

Постаногова Н.О. – зав. детским инфекционным отделением ГБУЗ ПК «ГДКБ № 3 им. И.П. Корюкиной».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рецензенты:

зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, д-р мед. наук, проф.

М.Н. Ренецкая;

зав. педиатрическим отделением № 1 ГБУЗ ПК «КДКБ», канд. мед. наук ***Е.С. Зубова.***

Софронова Л.В., Семериков В.В., Постановова Н.О.

С 68

Иммуногенность и безопасность применения отечественной тривакцины (корь-паротит-краснуха) у детей, родившихся недоношенными: метод. рекомендации для дополнительного профессионального образования врачей. – Пермь: ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 2023. – 29 с.

Продемонстрированы высокий профиль безопасности, хорошая переносимость и высокая иммуногенная активность отечественной трехвалентной вакцины (корь-паротит-краснуха) при иммунизации недоношенных детей.

Предназначены для врачей-педиатров участковых, аллергологов-иммунологов, инфекционистов, организаторов здравоохранения и врачей других специальностей, работающих в области охраны материнства и детства.

УДК 615.371.03:616.9-053.32].015.4(077)
ББК 52.76

Печатается по решению центрального координационного методического совета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Протокол № 4 от 05.04.2023 г.

© ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика
Е.А. Вагнера Минздрава России, 2023
© Софронова Л.В., Семериков В.В.,
Постаногова Н.О., 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Методология	6
Вакцинация детей, родившихся недоношенными, против кори, краснухи и эпидемического паротита	9
Уровень побочных проявлений среди привитых после иммунизации тривакциной (корь-паротит-краснуха)	13
Безопасность вакцинации тривакциной (корь-паротит-краснуха)	17
Иммуногенность тривакцины (корь-паротит-краснуха)	19
Применение комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи у детей, родившихся недоношенными	22
Заключение	26
Список рекомендуемой литературы	27

ВВЕДЕНИЕ

По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) ежегодно в мире более 10 % детей (около 15 млн) рождается преждевременно. Постоянное совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей будет способствовать увеличению их количества в последующем.

По данным имеющейся литературы, дети, родившиеся прежде срока, составляют значительную долю не привитых или несвоевременно привитых детей. Проведенный анализ прививочного анамнеза детей, родившихся недоношенными (по данным 50 амбулаторных карт «Истории развития ребенка» (ф. № 115) в 2019–2020 гг.), показал, что 82 % из них к 24 месяцам жизни оказались не привитыми против кори, краснухи и эпидемического паротита. При этом авторитетные эксперты отмечают, что иммунная система недоношенных детей в состоянии ответить на профилактическую прививку защитным уровнем специфических антител, а частота поствакцинальных реакций и осложнений на введение вакцины среди них даже несколько ниже, чем среди когорты доношенных. Вышеизложенное настороженное отношение части врачей-педиатров участковых к иммунизации детей, родившихся недоношенными и не имеющих регламентированных противопоказаний, ставит под угрозу здоровье детей.

В настоящее время в мировой практике для специфической профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита используются трехвалентные вакцины, включающие

живые аттенуированные штаммы вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита. Внедрение в рутинную педиатрическую практику отечественной трехвалентной вакцины (корь-паротит-краснуха) (регистрационный номер ЛП-005859, дата регистрации 17 октября 2019 г.) диктует необходимость оценки иммуногенной активности и переносимости вакцины Вактривир® среди детей, родившихся недоношенными.

Поэтому цель настоящих региональных методических рекомендаций – оценка иммуногенной активности и безопасности использования отечественной тривакцины (корь-паротит-краснуха) при иммунизации детей, родившихся недоношенными.

МЕТОДОЛОГИЯ

Для окончательной редакции региональные методические рекомендации были повторно проанализированы авторским коллективом, который пришел к заключению, что все замечания и комментарии рецензентов приняты во внимание, рекомендации не противоречат действующим нормативно-правовым актам, направленным на охрану здоровья человека и санитарно-эпидемиологическое благополучие населения (ст. 41 Конституции Российской Федерации, Федеральный закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральный закон № 52-ФЗ от 30 марта 1999 г. «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).

Оценка безопасности и изучение уровня побочных проявлений среди привитых после иммунизации вакциной Вактривир® проведены в экспериментальных эпидемиологических исследованиях при иммунизации детей, родившихся недоношенными, с массой тела 1000–1500 г. в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения. Методом случайной выборки (единица выборки – один человек) в клиническом наблюдении сформированы две группы. В основную группу включены недоношенные дети, родившиеся ранее с очень низкой массой тела, – 1000–1500 г ($n = 30$), привитые отечественной тривакциной (корь-паротит-краснуха). Группу сравнения составили привитые дети ($n = 30$), родившиеся доношенными. Все дети

были вакцинированы одной серией вакцины М001 (штаммовый состав: вирус кори – не менее 1 000 (3,0 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД50); вирус краснухи – не менее 1000 (3,0 lg) ТЦД50; вирус паротита – не менее 20 000 (4,3 lg) ТЦД50), одной прививочной дозой (0,5 мл) подкожно в область средней трети наружной поверхности плеча. Группы наблюдения были равноценны и однородны по возрасту, половому признаку, срокам иммунизации, состоянию здоровья и по социальному составу, являлись неорганизованными детьми. Паспортный возраст детей, родившихся недоношенными, которым проводилась вакцинация, составил в среднем $1,4 \pm 0,5$ года, в группе сравнения возраст привитых детей, родившихся доношенными, $1,2 \pm 0,2$ года.

Оценка побочных нежелательных явлений после введения вакцины проводилась на основании выраженности и связи с вакцинацией наблюдаемых системных и местных реакций, результатов физикального осмотра. Безопасность вакцины оценивалась на основании мониторинга лабораторных исследований, включающих динамическое определение показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, иммунограммы и общего анализа мочи перед вакцинацией и после вакцинации на 42-й день.

Иммуногенную активность отечественной тривакцины (корь-паротит-краснуха) оценивали на основании определения в парных сыворотках крови уровня специфических антител-IgG к вирусам кори и краснухи (до вакцинации и через 30 дней после иммунизации) и к вирусу эпидемического паротита (до и через 42 дня после вакцинации) в реакции ИФА с расчетом средней геометрической титров и фактора сероконверсии, уровня сероконверсии (%) и уровня серопротекции (%). Все парные сыворотки крови были зашифрованы,

до исследования находились в холодильнике при температуре минус 20 °С и исследовались одновременно. Постановка ИФА для исследования парных сывороток крови осуществлялась на базе лаборатории детских вирусных инфекции НИИ ВС им. И.И. Мечникова (г. Москва). Для проведения реакции ИФА использовали диагностические системы «ИФА-Корь-IgG», «ИФА-Краснуха-IgG», «ИФА-Паротит-IgG» (ЗАО ЭКОЛАБ).

Уровень сероконверсии определялся как процент лиц, у которых наблюдался прирост специфических антител к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи после введения вакцины в 4 раза и более по сравнению с фоновым уровнем антител. Фактор сероконверсии – кратность прироста специфических антител к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи после вакцинации. Защитным титром при кори считали индивидуальный уровень специфических антител согласно инструкции по применению набора реагентов «ИФА-Корь-IgG» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07674 от 10 мая 2018 г.) в концентрации специфических антител-IgG $\geq 0,18$ МЕ/мл; защитным титром при краснухе считали индивидуальный уровень антител в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов «ИФА-Краснуха-IgG» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08229 от 23 мая 2018 г.) в концентрации специфических антител-IgG более 10 МЕ/мл. Защитным титром при эпидемическом паротите – индивидуальный уровень антител 1:200 и выше, что соответствовало инструкции к диагностической системе Эколаб «ИФА-Паротит-IgG» (регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13216 г. от 19 июня 2018 г.).

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ, ПРОТИВ КОРИ, КРАСНУХИ И ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА

Эффективность вакцинации у недоношенных детей оценивают по уровню достигнутых специфических антител в течение 1–2 месяцев после завершённой первичной схемы профилактических прививок или очередной ревакцинации. Иммуногенность определяется с использованием иммунологических коррелятов защиты и достижением так называемого предполагаемого защитного титра антител. Несмотря на то что иммуногенность некоторых вакцин у недоношенных детей может быть ниже, чем у рождённых в срок, в результате завершённой схемы иммунизации концентрация антител достигает защитного уровня.

Некоторые особенности, характерные для иммунной системы недоношенных младенцев, даже способствуют эффективной вакцинации. Одной из причин эффективного иммунного ответа на проводимую вакцинацию признается низкий уровень материнских антител в крови преждевременно рождённого ребенка. С одной стороны, это частично обуславливает высокий риск инфекционных заболеваний, но при этом обеспечивает преимущество в ходе выработки иммунитета в ответ на введение профилактических прививок. Несмотря на низкий уровень В-лимфоцитов в крови преждевременно рождённых младенцев и недостаточное

разнообразие распознаваемых ими антигенов, раннее воздействие вакцинных препаратов может ускорить процесс накопления репертуара специфических антител. Исследования свидетельствуют, что стандартный курс вакцинации против основных инфекций у большинства недоношенных младенцев различного гестационного возраста приводит к выработке защитных титров антител по окончании первичной схемы иммунизации.

Иммунизация детей, родившихся прежде срока, живыми вакцинами против кори, краснухи и паротита проводится уже на втором году жизни. К годовалому возрасту иммунизация сопровождается высокой долей сероконверсии у большинства привитых против кори, краснухи и эпидемического паротита (более чем у 90 %) и достижением защитных титров антител.

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита подлежат дети, достигшие 12 месяцев, и ревакцинации – в 6 лет. Главной причиной, по которой возраст для вакцинации против кори, краснухи и паротита определяет развитие адекватного иммунного ответа, является присутствие пассивно приобретенных материнских антител. Младенцы младшего возраста в течение первых месяцев жизни защищены от этих инфекций специфическими антителами класса иммуноглобулинов G, пассивно полученными от матери. Находящиеся в кровотоке матери антитела посредством механизма активного транспорта в плаценте передаются плоду. Степень и продолжительность защиты от кори, краснухи и паротита у младенцев определяются тремя факторами: уровнем материнских антител к вирусам кори, краснухи, паротита; эффективностью плацентарной пере-

дачи; уровнем катаболизма у ребенка. Полученные от матери антитела обеспечивают защиту от диких типов вирусов, но вместе с тем также интерферируют с иммунным ответом на вирусы, ингибируя репликацию аттенуированного вакцинного штамма и таким образом подавляя формирование полноценного иммунного ответа при введении вакцины. Как правило, приобретенные материнские антитела исчезают у большинства детей к возрасту 6–12 месяцев, что обосновывает возраст для проведения вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита.

Экстренная профилактика среди детей старше 12 месяцев, не болевших корью, краснухой и не привитых ранее или привитых однократно (с минимальным интервалом 3 месяца), проводится в течение первых 72 часов с момента выявления больного в эпидемическом очаге. При расширении границ очага кори/краснухи (в пределах отделения клиники, района проживания) сроки иммунизации могут продлеваться до 7 дней с момента выявления первого больного. При проведении постэкспозиционной профилактики эпидемического паротита предпочтительно вакцинировать детей старше года, не болевших паротитом и не привитых ранее или привитых однократно не позднее 7-х суток с момента выявления первого больного в эпидемическом очаге. Использование человеческого иммуноглобулина для профилактики эпидемического паротита в очаге не гарантирует предупреждения заболевания.

Детям, не привитым против кори или эпидемического паротита, не достигшим прививочного возраста (или не получившим прививки в связи с медицинскими противопоказаниями или отказом от прививок), не позднее 5-го календарного дня с момента контакта с больным вводится иммуно-

глобулин человека нормальный в соответствии с инструкцией по его применению. Детям в возрасте 6–12 месяцев возможно проведение стандартной иммунизации не позднее 5-го дня с момента контакта с больным корью в зависимости от тяжести имеющейся патологии и стабильности общего состояния вакцинируемого. При введении вакцины против кори младенцам в возрасте младше 12 месяцев в дальнейшем следует проводить вакцинацию против кори заново в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации.

Ведущие эксперты в области вакцинопрофилактики отдают предпочтение комбинированным вакцинам для иммунизации преждевременно рожденных детей. Отмечается, что к числу достоинств комбинированных вакцин в клинической практике относится снижение болевой и инъекционной нагрузок, одновременная защита от нескольких инфекционных заболеваний. Безопасность и эффективность комбинированных педиатрических вакцин доказана результатами многочисленных клинических исследований.

Частота и степень выраженности поствакцинальных реакций и осложнений, по данным многочисленных клинических исследований, схожи у недоношенных младенцев и детей, рожденных в срок. Данные E. Chiappini и соавт. (2019) демонстрируют даже более благоприятный профиль безопасности большинства традиционных педиатрических вакцин у преждевременно родившихся младенцев в сравнении доношенными.

УРОВЕНЬ ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ СРЕДИ ПРИВИТЫХ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ ТРИВАКЦИНОЙ (КОРЬ-ПАРОТИТ-КРАСНУХА)

Вакцинальный процесс у большинства привитых протекает бессимптомно. По данным производителя, после введения вакцины могут наблюдаться побочные реакции различной степени выраженности. Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в течение 48 часов возникают местные реакции, выражающиеся в гиперемии кожи в месте введения вакцины, самостоятельно проходящие через 1–3 суток; и общие расстройства в течение первых 18 суток после вакцинации в виде кратковременного повышения температуры тела не выше $38,5^{\circ}\text{C}$, катаральные явления со стороны носоглотки (легкая гиперемия зева, ринит). Системная реакция в виде повышения температуры тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$ в поствакцинальном периоде возникает менее чем у двух процентов привитых и является показанием к назначению антипиретиков.

Нечасто (от $\geq 1/1000 < 1/100$) в течение первых 18 суток после вакцинации возникает недомогание, продолжающееся 1–3 суток; конъюнктивит с 5-х по 18-е сутки длительностью от 1 до 3 суток; кашель; сыпь с 5-х по 18-е сутки, продолжающаяся 1–3 суток.

Редко (от $\geq 1/10000 < 1/1000$) в первые 48 часов после вакцинации отмечается реакция в месте введения в виде слабо выраженного отека, проходящая без лечения через

1–3 суток; беспокойство, вялость, нарушение сна; кратковременное незначительное увеличение околоушных желез с 5-х по 42-е сутки, продолжающееся 2–3 дня; лимфоаденопатия в виде преимущественного увеличения затылочных и заднешейных лимфатических узлов; артралгии, возникающие между 10-ми и 15-ми сутками после вакцинации и преходящий артрит, имеющий место на 10–15-е сутки.

Очень редко ($< 1/10\ 000$) имеет место кратковременный болезненный отек яичек; боли в животе и абдоминальный синдром; через 6–10 суток судорожные реакции, возникающие после прививки на фоне высокой температуры; развитие энцефалита (каждый случай требует дифференциальной диагностики); транзиторная полинейропатия; тромбоцитопеническая пурпура; через 2–4 недели доброкачественно протекающий серозный менингит (как и в случае с энцефалитом, каждый случай требует дифференциальной диагностики).

В настоящем клиническом наблюдении оценка побочных нежелательных явлений после введения вакцины проводилась на основании выраженности и связи с иммунизацией наблюдаемых системных и местных реакций в течение семи дней после вакцинации, зафиксированных врачами иммунологами-аллергологами с 8-х по 42-е сутки и родителями (по данным дневников самонаблюдения). Также осуществлялись телефонные звонки врачами иммунологами-аллергологами родителям на 14-е и 21-е сутки после вакцинации. Оценивался неврологический статус во время первого и последнего визита (врачом-неврологом) и результаты физикального осмотра при каждом посещении врача иммунолога-аллерголога.

Наблюдаемые системные реакции оценивались следующим образом: *отсутствует* – отсутствие симптомов; *слабая степень выраженности реакции* – повышение

температуры до 37,0–37,5 °С; *средняя степень выраженности* – симптомы, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность, повышение температуры до 37,6–38,5 °С; *сильная реакция* – симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности, повышение температуры более 38,6 °С. Степень выраженности регистрируемых местных реакций интерпретировалась как отсутствие реакции при отсутствии симптомов; слабая степень выраженности реакции – гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм; средняя степень выраженности реакции – гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26–50 мм; сильная степень выраженности реакции – инфильтрат более 50 мм в диаметре.

По данным клинического наблюдения, суммарное число поствакцинальных реакций у детей, родившихся доношенными, привитых отечественной комбинированной тривакциной (корь-паротит-краснуха), составило $10,0 \pm 2,3$ % против $3,3 \pm 1,8$ % в группе детей, родившихся доношенными, без статистически значимых различий. Общие реакции зарегистрированы у $3,3 \pm 1,8$ % детей, родившихся доношенными, в виде однократного подъема температуры до субфебрильных цифр 37,5 °С на 22-й день после вакцинации; у детей, родившихся доношенными, общие реакции не зарегистрированы. Среди поствакцинальных реакций за весь период поствакцинального наблюдения преобладали местные реакции, проявлявшиеся в виде гиперемии и болезненности слабой степени выраженности в месте инъекции на 1-й–2-й день после введения вакцины: у $6,7 \pm 2,1$ % детей в основной группе и $3,3 \pm 1,8$ % – в группе сравнения. Местные реакции у всех детей проходили самостоятельно в течение одного-двух дней после вакцинации и не требовали

медицинского вмешательства. Комбинированных реакций в обеих группах наблюдения не зарегистрировано.

Анализ субъективных ощущений среди привитых обеих групп, зафиксированных в дневниках самонаблюдения, не выявил каких-либо признаков побочного действия, связанного с применением тривакцины. В объективном статусе среди привитых как в группе детей, родившихся недоношенными, так и у доношенных, физикальный и неврологический осмотры не выявили отклонений в сравнении с фоновыми показателями до вакцинации.

Следовательно, проведенная оценка уровня поствакцинальных реакций при вакцинации детей второго года жизни комбинированной тривакциной (корь-паротит-краснуха) не выявила достоверных различий в уровне частоты и характере поствакцинальных реакций в группах наблюдения; все реакции характеризовались умеренной степенью выраженности, поствакцинальных осложнений не зарегистрировано.

БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ТРИВАКЦИНОЙ (КОРЬ-ПАРОТИТ-КРАСНУХА)

Безопасность вакцины оценивалась на основании мониторинга лабораторных исследований, включающих динамическое определение показателей общего клинического анализа крови (уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, форменные элементы, лейкоцитарная формула, тромбоциты, эритроциты), биохимического анализа крови (содержание глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, общего уровня билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, С-реактивного протеина), определение уровня IgE, IgA, IgM, IgG сыворотки крови и общего анализа мочи (относительная плотность, удельный вес, цвет, прозрачность, уровень белка, сахара, эритроциты, цилиндры, лейкоциты) перед вакцинацией и после вакцинации на 42-й день.

При оценке безопасности исследуемой тривакцины (корь-паротит-краснуха) по результатам мониторинга клинического и биохимического анализов крови в динамике негативного влияния на организм привитых детей, родившихся недоношенными, не выявлено. В проведенном клиническом наблюдении показатели клинического анализа крови у детей в обеих группах находились в пределах возрастной физиологической нормы перед началом иммунизации и на 42-й день после проведенной вакцинации.

Оценка показателей биохимического анализа сывороток крови детей, получивших профилактическую вакцинацию, не выявила существенных изменений от физиологической нормы. Основные показатели биохимического анализа крови соответствовали возрастной норме в обеих группах наблюдения, также не было обнаружено достоверных различий между фоновыми показателями и показателями, полученными после вакцинации. Содержание общего белка в сыворотке крови до иммунизации и среди привитых свидетельствовало об отсутствии влияния вакцины на белоксинтезирующую функцию печени. Существенных изменений в уровне содержания иммуноглобулинов сыворотки крови в обеих группах проведенного наблюдения не выявлено.

Результаты общего анализа мочи у привитых обеих групп находились в пределах нормальных физиологических величин, что свидетельствовало об отсутствии токсического воздействия тривакцины (корь-паротит-краснуха) на мочевыделительные органы привитых детей.

Следовательно, введение комбинированной отечественной трехвалентной вакцины (корь-паротит-краснуха) детям, родившимся недоношенными, продемонстрировало высокий профиль её безопасности.

ИММУНОГЕННОСТЬ ТРИВАКЦИНЫ (КОРЬ-ПАРОТИТ-КРАСНУХА)

Отечественная тривакцина стимулирует у серонегативных привитых выработку антител к вирусам кори, краснухи и паротита, достигающих максимальных величин через 3–4 недели (к вирусам кори и краснухи) и 6–7 недель (к вирусу эпидемического паротита) после вакцинации. По данным И.В. Фельдблюм и соавт. (2021), тривакцина обладала высокой иммуногенной активностью в отношении вирусов кори, краснухи и паротита и оказалась сопоставимой по уровню сероконверсии, серопротекции и фактору сероконверсии с вакциной Приорикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) при иммунизации здоровых доношенных детей.

В проведенном клиническом наблюдении фоновое серологическое обследование детей обеих групп перед иммунизацией выявило отсутствие специфических антител к кори (менее 0,18 МЕ/мл) у 93,3 % детей основной группы и 96,6 % детей группы сравнения. Серонегативными (менее 1:100) к вирусу эпидемического паротита и краснухи (менее 10 МЕ/мл) в основной группе оказалось 93,3 и 86,6 % детей соответственно против 96,6 и 86,6 % в группе сравнения. Полученные результаты свидетельствовали об однородности групп наблюдения по фоновому содержанию специфических антител к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи.

Серологическое обследование через 30 дней после иммунизации в основной группе привитых комбинированной вакци-

ной (корь-паротит-краснуха) выявило сероконверсию к вирусам кори и краснухи у 96,4 и 96,2 % соответственно; через 42 дня к вирусу эпидемического паротита – у 96,4 % (рис. 1).

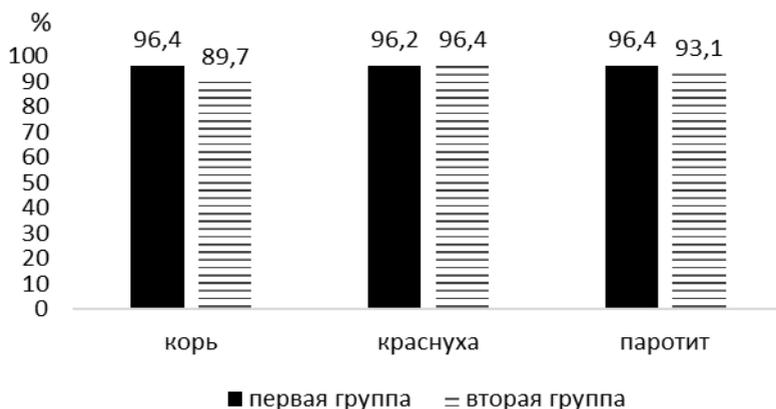


Рис. 1. Уровень сероконверсии в обеих группах наблюдения (%)

Среди детей, родившихся доношенными, уровень сероконверсии был также достаточно высоким и не имел достоверных различий от показателей основной группы: при кори – 89,7 %, краснухе – 100 % и эпидемическом паротите – 90,0 %.

Уровень серопротекции в основной группе привитых составил к вирусу кори 100 %, к вирусу краснухи – 96,7 %, к вирусу эпидемического паротита – 93,3 % (рис. 2).

В группе сравнения уровень серопротекции к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита составил 90,0; 100 и 90,0 % соответственно. Достоверных различий по уровню серопротекции в исследуемых группах наблюдения не отмечено.

Повышение средних геометрических титров антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита после вакцинации по сравнению с исходным титром специфических антител составило в основной группе 3,4, 10,7 и 3,8 раза

соответственно, среди детей группы сравнения – 2,9, 12,6 и 3,4 раза соответственно, без достоверных различий между группами (рис. 3).

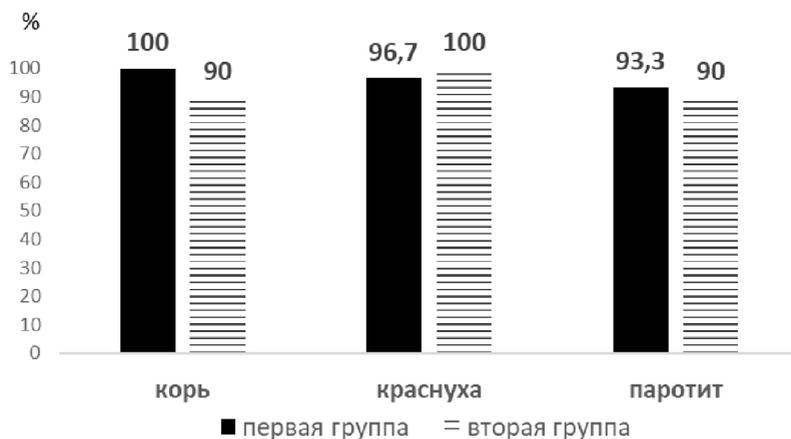


Рис. 2. Уровень серопротекции в обеих группах наблюдения (%)

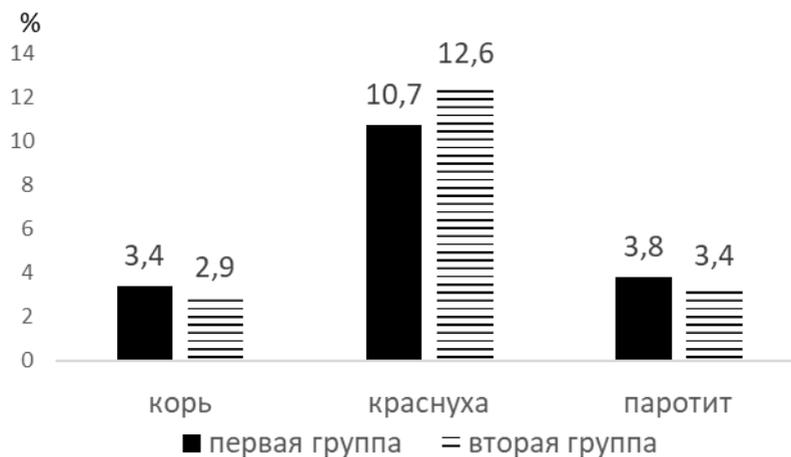


Рис. 3. Фактор сероконверсии в обеих группах наблюдения (%)

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КОРИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА И КРАСНУХИ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ

В рамках реализации Национального календаря профилактических прививок комбинированная отечественная тривакцина (корь-паротит-краснуха) может быть рекомендована к широкому применению в повседневной педиатрической практике и в отделении катамнеза перинатальных центров субъектов Российской Федерации для организации специфической профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи у детей, родившихся недоношенными.

Показаниями к применению вакцины является профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита у лиц начиная с возраста 12 месяцев, в том числе родившихся недоношенными и не имеющих противопоказаний для проведения вакцинации.

Противопоказаниями к вакцинации, указанными в инструкции по медицинскому применению отечественной комбинированной вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита, являются анафилактические реакции или тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды (гентамицина сульфат и др.), куриные и/или перепелиные яйца; гиперчувствительность к любому из компонентов вакцины; первичные и приобретенные иммунодефицитные состояния; злокачественные заболевания крови и новообра-

зования; сильная реакция (подъем температуры выше 40 °С, гиперемия и/или отек более 8 см в диаметре в месте введения вакцины) или осложнение на предыдущее введение вакцин для профилактики кори, паротита, краснухи; острые инфекционные или неинфекционные заболевания.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 1–2 недели после выздоровления либо в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых острых респираторных вирусных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других прививки проводятся сразу после нормализации температуры.

При *обострении хронических заболеваний* прививки проводят через 2–4 недели после выздоровления или ремиссии. Поддерживающее лечение хронического заболевания антибиотиками, эндокринными препаратами, сердечными, противоаллергическими, гомеопатическими и другими средствами само по себе не должно служить поводом для отвода от прививок.

При *иммуносупрессивной и лучевой терапии* вакцинация возможна через 12 месяцев после окончания лечения.

Стабильные неврологические состояния не несут в себе риска осложнений вакцинации, поэтому обширный опыт проведения иммунизации детей с детским церебральным параличом, болезнью Дауна свидетельствует о благоприятном течении поствакцинального периода. *Анемия* не должна быть причиной отвода от прививки: после проведения вакцинации назначают соответствующее лечение, лишь тяжелая анемия требует выяснения причины с последующим планированием вакцинации. *Врожденные пороки развития,*

в том числе пороки сердца, не являются поводом для отвода от прививок, которые проводятся по достижении компенсации расстройств. *ВИЧ-инфицирование* не является противопоказанием к вакцинации. В нормативных документах, определяющих практику вакцинации в Российской Федерации, *контакт с инфекционными больными* не относится к противопоказаниям к вакцинации.

Учитывая, что *препараты и компоненты крови* содержат специфические иммуноглобулины, инактивирующие живые вирусные вакцины, их введение может отрицательно влиять на эффективность некоторых аттенуированных (ослабленных) живых вакцин, в частности против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы. Поэтому иммунизацию живыми вакцинами следует проводить не ранее чем по прошествии в среднем 3–6 месяцев после введения препаратов крови или специфических иммуноглобулинов.

При необходимости *оперативного вмешательства* иммунизацию без крайней необходимости следует проводить не ранее чем через 3–4 недели, поскольку оперативное вмешательство представляет собой сильное стрессовое воздействие, способное влиять на иммунные реакции. В случае предстоящей плановой операции прививки следует провести не позднее чем за 1 месяц до операции.

Лица, временно освобожденные от вакцинации, должны быть взяты под наблюдение и привиты после снятия противопоказаний. С целью выявления противопоказаний медицинский работник в день предполагаемой вакцинации проводит опрос и осмотр прививаемого с обязательной термометрией.

Учитывая возможность развития аллергических реакций немедленного типа (анафилактический шок, отек Квинке,

крапивница), за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 минут после вакцинации.

Вакцинация может быть проведена в один день с другими прививками Национального календаря профилактических прививок (против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В) или не ранее чем через один месяц после предшествующей прививки. При этом препараты вводят отдельными шприцами в разные участки тела. Другие вакцины вводят с интервалом не менее одного месяца.

После введения препаратов крови (плазма, иммуноглобулины и др.) вакцину против кори, краснухи и эпидемического паротита следует применять не ранее чем через три месяца. После иммунизации тривакциной препараты крови можно вводить не ранее, чем через две недели. В случае необходимости их применения ранее этого срока вакцинацию следует повторить через три месяца. При необходимости постановки туберкулиновой пробы она должна быть проведена через 4–6 недель после вакцинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, недоношенность не является противопоказанием к вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита. Важно своевременно, с соблюдением необходимых правил проводить вакцинопрофилактику детям, родившимся раньше срока, с целью предотвращения тяжелых последствий вакциноуправляемых инфекций у этих пациентов, имеющих высокий риск их развития. Широко используемая практика применения современных комбинированных вакцин, в частности против кори, краснухи и эпидемического паротита, является подтверждением высокого профиля их безопасности и высокой иммуногенности среди детей, родившихся недоношенными.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные проблемы современной вирусологии: коллективная монография / под общ. ред. *И.В. Круглова, Н.В. Юминовой*. – Орехово-Зуево: ГГТУ, 2021. – 204 с.

2. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей / под ред. *А.А. Баранова* [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2019. – 52 с.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вактривир. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=227d901e-8846-4d42-b5d6-b13f1432ed6f (ссылка активна на 12 декабря 2022).

4. *Масленникова Н.П.* Оптимизация организационно-методических основ иммунопрофилактики в Российской Федерации: дис. ... канд. мед. наук. – М.; 2021. Режим доступа: <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/ced/q1y1322o2d71hgdhi5rfi3h3tnurhl8p/DISSERTATSIYA-Maslennikova.pdf> (ссылка активна на 27 ноября 2022).

5. *Таточенко В.К., Озерецковский Н.А.* Иммунопрофилактика-2018. – М.: ПедиатрЪ; 2018.

6. Элиминация краснушной инфекции в России / *Н.В. Тураева, А.Г. Герасимова, О.В. Цвиркун* [и др.] // Научное обеспечение противозидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения; 11–12 сентября 2019;

Н. Новгород. – Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2019. – С. 115–117.

7. Безопасность и иммунологическая эффективность отечественной комбинированной тривакцины для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита Вактривир® при иммунизации детей 12 месяцев и 6 лет: Результаты простого слепого мультицентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования / *И.В. Фельдблюм, В.В. Романенко, К.А. Субботина* [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2021. – № 20(1). – С. 32–43.

8. *Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С.* Вакцинация недоношенных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2021. – № 66(6). – С. 6–16.

9. 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 // *E. Chiappini, C. Petrolini, E. Sandini* [et al.] // *Expert Rev Vaccines*. – 2019. – 18(5). – P. 523–545.

**ИММУНОГЕННОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТРИВАКЦИНЫ
(КОРЬ-ПАРОТИТ-КРАСНУХА)
У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ
НЕДОНОШЕННЫМИ**

*Методические рекомендации
для дополнительного профессионального
образования врачей*

Авторы:

*Софронова Людмила Васильевна,
Семериков Вадислав Васильевич,
Постаногова Нина Олеговна*

Редактор *Е.В. Егорова*
Корректор *А.А. Ефимова*

Подписано в печать 14.11.2023 г. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 2. Тираж 50 экз. Заказ № 16.

Редакционно-издательский отдел ФГБОУ ВО
ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 27

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174