

Н.К. Деменіна¹, Г.І. Іщенко¹, О.А. Волошин²**Вакцинація при вагітності
(огляд літератури)**¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):41-44; doi 10.15574/PP.2018.74.41

Інфекційні хвороби, яким можна запобігти шляхом вчасної вакцинації, є причиною значного рівня захворюваності та смертності серед матерів, новонароджених і немовлят. Зміни імунної відповіді, що відбуваються у вагітної, як вважають, для того, щоб дозволити жінці виносити плід, можуть перешкоджати розвитку специфічної імунної відповіді на патогенні агенти. Крім прямих переваг для матері, вакцинація під час вагітності, ймовірно, забезпечує прямий вплив на плід та новонародженого через створення пасивного імунітету (трансплацентарне перенесення антитіл, утворених завдяки вакцинації матері).

Ключові слова: вакцинація, вагітність.**Vaccination during pregnancy (literature review)**N.K. Demenina¹, H.I. Ishchenko¹, O.A. Voloshyn²¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Infectious diseases that can be prevented by timely vaccination are a cause of significant maternal, neonatal and infantile morbidity and mortality. Changes of the immune response in pregnant women, which occur in order to allow a woman to carry a baby to term, may interfere with the development of a specific immune response against pathogens. Besides its immediate maternal advantage, vaccination across pregnancy apparently directly impacts on the foetus and infants through the creation of passive immunity (placental transmission of antibodies formed by maternal vaccination).

Key words: vaccination, pregnancy.**Вакцинация при беременности (обзор литературы)**Н.К. Деменіна¹, Г.І. Іщенко¹, О.А. Волошин²¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Инфекционные болезни, которые можно предупредить путем временной вакцинации, являются причиной существенного уровня заболеваемости и смертности среди матерей, новорожденных и младенцев. Изменения иммунного ответа, которые происходят у беременной, как считается, для того, чтобы позволить женщине выносить плод, могут препятствовать развитию специфического иммунного ответа на патогенные агенты. Кроме прямых преимуществ для матери, вакцинация во время беременности, вероятно, обеспечивает прямое влияние на плод и новорожденного через создание пассивного иммунитета (трансплацентарное перенесение антител, которые появились благодаря вакцинации матери).

Ключевые слова: вакцинация, беременность.

Одним із найбільших досягнень імунології є розробка вакцин проти деяких інфекційних агентів. Вакцинація стала одним із найбільш успішних та економічно ефективних заходів суспільної охорони здоров'я. Це дало змогу ліквідувати деякі захворювання (віспа) і контролювати багато інших (поліомієліт і кашлюк).

Вакцинація — процес стимуляції захисної адаптивної імунної відповіді проти мікробів шляхом впливу непатогенних форм або компонентів мікробів. Вакцина являє собою біологічний препарат, який підвищує імунітет до конкретної хвороби. Більшість вакцин генерують антитіла, які запобігають ушкодженням унаслідок токсинів або нейтралізують патоген. Вакцини індукують активний імунітет і забезпечують імунологічну пам'ять [1, 8].

Вакцинація під час вагітності захищає як матір, так і плід від захворюваності на певні хвороби, яким можна запобігти за допомогою вакцинації.

За нормальної вагітності материнська імунна система адаптується для сприйняття плода.

Зміни імунної відповіді, що відбуваються у вагітної, як вважають, для того щоб дозволити жінці виносити плід, можуть перешкоджати розвитку специфічної імунної відповіді на патогенні агенти.

Ці імунологічні зміни можуть вплинути на сприйнятливість жінки та плода до деяких інфекційних захворювань і підвищити ризик виникнення більш серйозних наслідків.

Незрілі адаптивні імунні системи новонародженого і недоношеного новонародженого роблять їх особливо уразливими до захворюваності та смертності від інфекції. Імунізація під час вагітності може захистити жінку безпосередньо від інфекцій, яким можна запобігти за допомогою вакцинації, і тим самим потенційно захистити плід. Це також може безпосередньо захистити плід і новонародженого через специфічні антитіла, передані від матері під час вагітності.

Вакцини можна розділити на живі вакцини, мертві вакцини та очищені макромолекули, отримані від патогенних мікроорганізмів [8].

У разі застосування живих вірусних вакцин існує ймовірність того, що вірусна нуклеїнова кислота може бути введена в геном господаря або повернена до вірулентної форми. Крім того, живі вакцини мають потенційний ризик зараження плода.

З цих причин живі вакцини, як правило, протипоказані під час вагітності. Однак такі ризики слід порівнювати з очікуваним ризиком зараження інфекцією та його ускладненнями. Співвідношення ризик-користь від введення живих вакцин під час вагітності необхідно оцінювати індивідуально для кожного пацієнта на консультації з лікарем-інфекціоністом [4, 8].

Часто імунітет, наданий інактивованими вакцинами, поступається тому, який формується після живих вакцин. Це відбувається тому, що реплікація живих мікробів протистоїть хазяїну вищою і більш стійкою дозою антигену. Крім того, оскільки ці препарати часто ін'єкційні, імунна відповідь не відбувається на місці природної інфекції.

Сьогодні використовують три загальні форми очищених макромолекулярних вакцин: інактивовані токсини, кон'юговані вакцини, субодичні вакцини.

В ідеалі жінка має бути вакцинована проти захворювань, які піддаються профілактиці, до вагітності. Ризик для розвитку плода від вакцинації матері під час вагітності має суто теоретичний характер. Немає жодних доказів щодо ризику для плода при вакцинації вагітної з інактивованим вірусом або бактеріальними вакцинами чи токсинами. Живі вакцини, що вводяться вагітній, становлять теоретично ризик для плода; саме тому живі, ослаблені вірусні і живі бактеріальні вакцини, як правило, протипоказані під час вагітності [7].

Переваги вакцинації вагітних жінок зазвичай вищі за потенційні ризики, коли ймовірність виникнення захворювання є високою, коли інфекція становитиме ризик для матері або плода, і коли вакцина навряд чи завдасть шкоди [1].

Вакцини, рекомендовані для використання під час вагітності та в післяпологовий період

Грип, вірус РНК із серотипами А і В, відповідає як за ендемічний, так і за пандемічний грип. Обидва типи відповідають за ендемічний грип, тоді як тип А, завдяки антигенному дрейфу поверхневих білків гемаглютиніну та нейрамінідази, відповідає за пандемії грипу. За час одного сезону грипу очікують, що близько 20% населення США захворіє, при цьому кількість

захворілих під час пандемії збільшується до 50%. Щороку у 20% вагітних жінок спостерігаються прояви захворювань верхніх дихальних шляхів, при цьому в 10% лабораторно підтверджується грип [2].

Імунізація є найкращою стратегією профілактики грипу, як підтверджує поточна рекомендація CDC, що всі вагітні жінки отримують інактивовану вакцину проти грипу (ІІV) під час сезону грипу.

Вакцинація від дифтерії, правця та кашлюка включена до стандартного графіка вакцинації в США у дітей із двомісячного віку. *C. tetani* виділяє тетраноспазмін нейротоксин, який викликає прояви правця або тривале скорочення м'язів [3, 6, 10].

Коринебактерія дифтерії викликає інфекції верхніх дихальних шляхів під назвою «дифтерія». Правець і дифтерія — це інфекції практично ліквідовані в США через рутинну вакцинацію, що не можна сказати про кашлюк — респіраторну інфекцію, спричинену *Bordetella pertussis*.

Необхідні інноваційні стратегії для запобігання дитячому кашлюку, враховуючи, що діти не мають адекватного імунного захисту від кашлюка до досягнення щонайменше шестимісячного віку після 2–3 доз вакцин. Одна зі стратегій полягає в тому, щоб створити так звані «кокон» для дитини шляхом вакцинації її найближчих родичів та осіб, які з нею контактують. У 2005 р. CDC рекомендував, щоб невакциновані жінки після пологів та інші особи, які тісно контактують із новонародженими, отримували вакцину проти дифтерії, правця та кашлюка (Tdap) для зменшення ймовірності появи кашлюка в дитини [3, 8].

У жовтні 2011 р. Консультативний комітет CDC із практики імунізації (ACIP) розглянув поточні дані про безпеку, потенціальний захист від дитячого кашлюка від трансплацентарно переданих материнських антитіл і проаналізував результати вакцинації під час вагітності, які перевершили післяпологову профілактику. Під час цієї наради CDC змінив свою програму «КОКОН» на рекомендацію щодо вакцинації неімунізованих жінок під час другого або третього триместру вагітності.

Планова вакцинація дітей та молоді сприяла різкому зменшенню частоти виявлення кору, паротиту та краснухи у США. З огляду на те, що КІР-ПАРОТИТ-КРАСНУХА (MMR) є живою ослабленою вакциною і протипоказана вагітним, необхідно запитувати жінок дітородного віку перед вакцинацією про наявність

вагітності, щоб уникнути зачаття протягом чотирьох тижнів після вакцинації. Хоча ризик пошкодження плода внаслідок інфекції, викликані вакциною, є теоретичним, потенційний серйозний наслідок інфікування під час вагітності перевищує потенційну користь вакцинації. Вакцина в реєстрі вагітності не демонструє жодних повідомлених випадків синдрому вродженої краснухи після випадкової вакцинації в першому триместрі. Усі вагітні, які мають ризик зараження краснухою, повинні бути щеплені безпосередньо після пологів, що дає змогу знизити або усунути ризик при подальших вагітностях і ризик для дітей.

Вірус вітряної віспи (VZV), член сім'ї вірусу герпесу, викликає вітряну віспу. Хвороба зазвичай проявляється стійкою висипкою упродовж 4–7 днів, під час яких інфікована особа є дуже заразною. Інфекція під час вагітності пов'язана з висипкою новонароджених або синдромом вродженої вітряної віспи, яка характеризується рубцями шкіри, гіпоплазією кінцівок, низькою масою тіла і багатьма іншими аномаліями. Вакцина від вітряної віспи, жива ослаблена вакцина, вперше винайдена в 1995 р., коли в країні реєструвалося понад 4 млн випадків, понад 10 тис. госпіталізацій та приблизно 150 смертей на рік, за даними США. Імунітет щодо вітряної віспи повинен бути встановлений для всіх вагітних жінок у ранні терміни вагітності за наявності в анамнезі інфекції, вакцинації або документально підтвердженого серологічного імунітету. Усім вагітним, які схильні до інфікування вірусною віспою, слід провести консультування щодо ризиків перинатальної інфекції та рекомендувати негайно звернутися до лікаря за першої підозри на захворювання. Вакцина проти вітряної віспи протипоказана під час вагітності через його живу формулу. Подібно до вакцинації від краснухи випадки вродженого синдрому вітряної віспи не зареєстровані після випадкової вакцинації на ранніх термінах вагітності.

Вакцини, рекомендовані під час вагітності та в післяпологовий період з урахуванням факторів ризику й особливих обставин

Вірус гепатиту А (HAV), пікорнавірус РНК, викликає лихоманку, нудоту, біль у животі та жовтяницю через гостре ураження печінки. Фактори ризику включають подорож до ендемічних районів, чоловіків, які мають статеві контакти з чоловіками, контактування з ВІЛ-інфікованими або тими, хто отримує концентрати факторів згортання через пору-

шення системи згортання крові. Вагітні жінки повинні отримувати вакцину проти вірусу гепатиту А, коли ризик зараження вищий за теоретичний ризик від введення інактивованої вакцини.

Вірус гепатиту В (HBV), вірус ДНК, викликає гостре інфікування печінки із запаленням, блюванням і жовтяницею. Усі вагітні жінки повинні бути обстежені на поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) у рамках стандартного допологового обстеження. Новонароджені, які входять до групи ризику, мають проходити лікування з профілактичним введенням HB-імуноглобуліну (HBIG) та отримувати першу дозу вакцини проти HBV протягом перших годин життя. Серія вакцин із трьома дозами HBV повинна бути запропонована для вагітних жінок, які не щеплені та мають високий ризик зараження інфекцією, зокрема тих, які мають одного або декількох сексуальних партнерів протягом останніх шести місяців, статевого партнера з гепатитом В в анамнезі або того, хто хворіє в теперішній час, а також для жінок-споживачів ін'єкційних наркотиків [6, 8].

Streptococcus pneumoniae (пневмокок) — грампозитивна бактерія, пов'язана зі значним рівнем захворюваності на пневмонію, бактеріємію, менінгіт і отит середнього вуха, а також смертності від них. Фактори ризику включають хронічні захворювання серця, хронічні захворювання легень, зокрема, астму, діабет, куріння сигарет, алкоголізм, хронічні захворювання печінки, кохлеарні імплантати, вроджені або набуті імунодефіцити, захворювання, що потребують терапії імунодепресантами, серповидно-клітинну хворобу та інші гемоглобінопатії. На сьогодні достовірно невідомо, чи пасивний імунітет сприяє захисту дитини від захворювання.

Близько 1000 осіб у США страждають від менінгококової інфекції (менінгіту та сепсису), викликані інкапсульованою бактерією під назвою *Neisseria*. Незважаючи на застосування антибіотиків, рівень смертності становить 10–15%, при цьому до 20% осіб, які залишилися в живих, страждають від значних наслідків, зокрема, від ампутації кінцівок, від інсультів і нейрокогнітивних аномалій, таких як судомні напади, глухота і важкі когнітивні порушення. Існує дві ефективні вакцини проти менінгококової інфекції: чотиривалентна менінгококова кон'югатна вакцина (MCV4) і чотиривалентна полісахаридна вакцина (MPSV4). Обидві MCV4 та MPSV4 є інактивованими продукта-

ми, тому їх не слід пов'язувати з несприятливими наслідками для матері або плода. Однак, з огляду на відсутність достовірних даних про безпеку, MCV4 та MPSV4 необхідно використовувати під час вагітності з урахуванням усіх факторів ризику, описаних вище [8].

Незважаючи на те, що в рамках національних програм вакцинації в США спостерігається значне зменшення кількості вакцино-запобіжних захворювань, вакцинація під час вагітності залежить від материнсько-плодової безпеки.

Вакцинація під час вагітності є важливим профілактичним заходом у звичайній акушерській практиці, спрямованим на захист матері, плода і новонародженого. Вакцини проти грипу і Tdap спеціально рекомендовані для всіх вагітних, а інші — в післяпологовий період (MMR і вітряної віспи) або залежно від факторів ризику (гепатити А та В, пневмо-

кокова і менінгококова вакцини). Теоретично, інактивовані вакцини повинні бути безпечними для застосування під час вагітності, але для більшості вакцин конкретні дослідження або дані про використання під час вагітності обмежені [5, 8, 9].

Таким чином, подальші дослідження щодо вакцинації під час вагітності мають бути спрямовані на вивчення імуногенності та безпеки для матері й новонародженого, а також на встановлення прямих переваг для плода і новонародженого. У світлі уявних та фактичних перешкод для збільшення охоплення дорослих вакцинацією з приводу хвороб, яким можна запобігти при вакцинації, акушери-гінекологи повинні брати активну участь у вакцинації вагітних.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. (2011, May 20). Ten great public health achievements — United States, 2001—2010. Morbidity and mortality weekly report. 60 (19): 619—623.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013, Feb 1). Noninfluenza vaccination coverage among adults — United States, 2011. Morbidity and mortality weekly report. 62 (4): 66—72.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013, Feb 22). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. Morbidity and Mortality Weekly Report. 62 (07): 131—135.
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety. (2014, Nov). Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence. WHO: 29. Access mode: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf.
- Gonik B, Fasano N, Foster S. (2002). The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. Am J Obstet Gynecol. 187: 984—988.
- Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. (2017). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States: MMWR. 66 (5): 136—138.
- Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, Grogg SE, Poland GA et al. (2009). Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 49: 817—840.
- Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS, eds. (2000). Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decisionmaking. The National Academies Press. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121214>.
- Swamy GK, Heine RP. (2015). Vaccinations for Pregnant Women. Obstetrics and gynecology. 125 (1): 212—226.
- World Health Organization. (2006, May 19). Tetanus vaccine: WHO position paper, Weekly Epidemiological Record. Geneva. 81 (20): 197—208.

Сведения об авторах:

Деменина Надежда Каземировна — к.мед.н., н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «И ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Ищенко Анна Ивановна — к.мед.н., н.с. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-82-87.

Волошин О.А. — НМАПО имени П.Л. Шуплика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 25.12.2017 г.