



БЪЛГАРСКА ПЕДИАТРИЧНА АСОЦИАЦИЯ  
BULGARIAN PEDIATRIC ASSOCIATION

---

**IX Експертна среща по ваксинапрофилактика:  
Методическото указание с препоръки за имунизации  
при деца с хронични заболявания**

В продължение на няколко години БПА разработва предложение за Методическо указание с препоръки за имунизации при деца с хронични заболявания, което бе финализирано през 2023 г. по време на IX Експертна среща по ваксинапрофилактика и съответно беше придвижено към Министерството на здравеопазването.

Със заповед РД-01-71 от 16.02.2024 министърът на здравеопазването проф. Христо Хинков утвърди Методическо указание с препоръки за имунизации при деца с хронични заболявания, съгласно Приложение №10 към, чл. 20, ал. 1 на Наредба №15 за имунизациите в Република България. Бе разпоредено заповедта да се съобщи на директорите на регионалните здравни инспекции за сведение и изпълнение, като те на свой ред да запознаят със заповедта медицинските специалисти на територията на съответната област. Контролът по изпълнението на заповедта бе възложен на доц. Михаил Околийски, заместник-министър на здравеопазването.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Министерство на здравеопазването

Министър на здравеопазването

## ЗАПОВЕД

16.2.2024 г.

X РД-01-71/16.02.2024

Signed by: OLGA ALEKSANDROVA BOEVA

На основание чл. 25, ал. 4 от Закона за администрацията, чл. 5, ал. 1, т. 1 от Закона за здравето, чл. 5, т. 17 от Устройствения правилник на Министерството на здравеопазването и във връзка с Раздел V на Приложение № 10 към чл. 20, ал. 1 от Наредба № 15 от 2005 г. за имунизациите в Република България

### НАРЕЖДАМ:

1. Утвърждавам Методическо указание с препоръки за имунизации при деца с хронични заболявания, съгласно Приложение № 10 към чл. 20, ал. 1 на Наредба № 15 за имунизациите в Република България, съгласно Приложението.

2. Заповедта да се съобщи на директорите на регионалните здравни инспекции за сведение и изпълнение.

3. Директорите на регионалните здравни инспекции да запознаят със заповедта медицинските специалисти на територията на съответната област.

Контрола по изпълнението на заповедта възлагам на доц. Михаил Околийски, заместник-министър на здравеопазването.

15.2.2024 г.

X Проф. Илко Гетов

Signed by: Ilko Nikolaev Getov

**ПРОФ. ХРИСТО ХИНКОВ**

Министър на здравеопазването

## **МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ ЗА ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА С ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

### **I. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ**

1. Наличието на хронично заболяване при дете само по себе си не е противопоказание за имунизация.

2. Децата с хронични заболявания са с повишен риск от остри заразни болести. Това се дължи, както на по-честите контакти на децата с възможни източници на инфекция в лечебните заведения, така и на отслабената им имунна защита, поради спецификата на заболяването и/или провежданото лечение.

3. Децата с хронични заболявания следва да бъдат имунизирани с всички допустими задължителни и препоръчителни имунизации, в съответствие с описаните в указаниято препоръки и становище от съответен лекар специалист по заболяването.

4. Лечебното заведение, в което е диагностицирано дете с хронично заболяване, вписва в епикризата при изписването му програма за последващите имунизации по антигени и срокове на ваксиниране.

5. При необходимост, общопрактикуващият лекар се консултира с лекуващия лекар специалист по съответното заболяване по отношение на имунизациите, които трябва да се приложат на дете с хронично заболяване.

### **II. ИМУНИЗАЦИЯ ПРИ ДЕЦА С ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

#### **1. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА СЛЕД ПРИЛОЖЕНА ЦИТОСТАТИЧНА И ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ ВЪВ ВРЪЗКА СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ И/ИЛИ КОСТНОМОЗЪЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

В развитите държави злокачествените заболявания са втората по честота причина за смъртност в детска възраст след травматизма. През последните три десетилетия преживяемостта при тези пациенти значително нарасна. Този успех е резултат от въведените нови медицински технологии, изискващи мултидисциплинарен подход, включващ химиотерапия (ХТ), хирургична интервенция, лъчетерапия, костномозъчна трансплантация (КМТ) и клетъчна и таргетна имунотерапия.

Съществен неблагоприятен ефект на ХТ и радиотерапията е имunosупресията. В резултат на пълна или частична загуба на серумни антитела и непредвидимо намаляване на антителния отговор, както и поради развитие на други дефекти на имунната система (напр. функционален аспленизъм) ефикасността на прилаганите ваксини може да се компрометира.

Въпреки големия напредък в лечението на онкологичните заболявания, все още липсва консенсус каква имунизационна стратегия трябва да се прилага след завършване на ХТ и/или осъществена КМТ. Това е свързано с все още липсата на достоверни данни от контролирани проучвания по отношение на остатъчния имунитет срещу ваксинални антигени в края на терапията и способностите на пациента да отговори на допълнителни дози ваксини (бустери).

Все пак се приема, че излекуваните пациенти, с изключение на спленектомираните и тези с персистираща функционална аспления, не се считат за по-високо рискови за сериозни инфекциозни усложнения, в сравнение със здравите деца. Съществува обаче дългосрочен риск от тежки инфекции, поради персистиращ дефицит на хуморален отговор спрямо инфекции, причинени от *Haemophilus influenzae Type B* или *Streptococcus pneumoniae*, както и от вирусите на морбили и рубеола.

По време на ХТ прилагането на ваксини (с изключение на тези срещу хепатити А и Б) се препоръчва само през фазата с по-ниска интензивност на лечение и при брой на лимфоцитите над 1 000 клетки/mm<sup>3</sup>. При тези условия пациентът има адекватен имунен отговор и/или се намалява риска от странични ефекти.

Счита се, че ХТ води до загуба на поствакциналния имунитет при пациенти, ваксинирани преди началото на курса на лечение. Липса на протективни титри на антитела се установява 6-12 месеца след ХТ, като варира според типа на ваксината. Дефицитът на протективни титри на антитела е най-голям при ваксината срещу хепатит Б (около 50% от пациентите), по-нисък за ваксината срещу морбили, паротит, рубеола (между 20 - 40%) и най-нисък за ваксините срещу полиомиелит, дифтерия и тетанус (между 10 - 30%).

Въпреки, че не съществува ясна връзка между поствакциналния имунитет и вида на злокачественото заболяване (напр. лимфоидна левкемия в сравнение с миелоидна левкемия и солиден тумор), интензивността на ХТ може да обясни недостатъчния имунен отговор при ваксинация. Налице е забавена имунна реконструкция и ниско ниво на паметови В-лимфоцити. Възстановяването на нови транзиторни В-клетки и "наивни" В- и Т-лимфоцити настъпва бързо, за по-малко от няколко месеца, докато възстановяването на В- и Т-паметовите клетки е по-бавно и може да не е пълно дори след 5 години. Имуноглобулиновите нива се нормализират след няколко седмици от края на ХТ. Функционалният Т-клетъчен отговор към антигени като причинителя на варицела, тетанични и дифтерийни бактерии е нормален до една или след една година от края на терапията. Това обяснява отчетените добри

отговори след прилагане на допълнителни (бустерни) дози, въпреки дълготрайния дефицит на В- и Т- паметови клетки.

В резултат на ХТ спадат серумните антителни нива за ваксинапредотвратими заболявания, но имунологичната памет все пак е запазена. След завършване на имунологичното възстановяване, отговорът при имунизация като цяло е добър, което позволява пациентите да са защитени и да допринасят за колективния имунитет.

## **ПРЕПОРЪКИ:**

### **1.1. ИМУНИЗАЦИИ ПО ВРЕМЕ НА ХИМИОТЕРАПИЯТА**

1. Препоръчително е имунизации да се провеждат преди началото на химиотерапия.
2. Прилагането на ваксини се препоръчва през по-малко интензивните фази на лечение, при брой на левкоцитите над 2 000 клетки/ $\text{mm}^3$  и на лимфоцитите над 1 000 клетки/ $\text{mm}^3$  (напр. по време на поддържаща терапия при остра лимфобластна левкемия или по време на умерени или слабо интензивни курсове при солидни тумори).
3. Имунизации с инактивирани или рекомбинантни ваксини не са противопоказани по време на ХТ, като следва да се има предвид изграждането на субоптимален антитялов отговор. Имунизация по време на ХТ следва да се извърши само по препоръка и съгласувано с лекуващия лекар специалист.
4. При нараняване в хода на ХТ и риск от заразяване с тетанични бактерии се препоръчва поведение „*Рана в риск*“, т.е. промиване на раната и прилагане на антибиотици.
5. При пациенти с левкемия в поддържаща фаза на лечение и със солидни тумори се препоръчва ежегодна ваксинация срещу сезонен грип. Тя трябва да се осъществи възможно най-рано преди началото на грипния сезон и по време на по-малко интензивен курс на ХТ.
6. Използването на вирусна жива ваксина срещу морбили, епидемичен паротит, рубеола не се препоръчва при пациенти на ХТ, поради по-висок риск от фебрилитет или нежелани реакции след ваксинация. В случай на епидемия от морбили, предвид високата заболяемост и смъртност при имунокомпрометирани пациенти, е препоръчително да се прецени съотношението риск/полза индивидуално за всеки пациент.
7. Жива ваксина срещу варицела се прилага при деца с остра лимфобластна левкемия по време на поддържащата терапия с добър серопротективен ефект. Необходимо е преустановяване на ХТ в продължение на 2 седмици. Брой на лимфоцитите над 700 – 1 000 клетки/ $\text{mm}^3$  и на тромбоцитите над 100 000 клетки/ $\text{mm}^3$  при пациенти в ремисия най-малко от 12 месеца, се считат за безопасни и ефективни условия за имунизация срещу варицела.

### **1.2. ИМУНИЗАЦИИ СЛЕД КРАЯ НА ХИМИОТЕРАПИЯТА И СЛЕД КОСТНОМОЗЪЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

1. Счита се, че интервал от 6-12 месеца след ХТ и 12-24 месеца след КМТ е адекватен период за постигане на достатъчно имунно възстановяване, което има ключова роля при определяне на отговора към имунизация. Този срок се отнася за имунизация срещу полиомиелит, тетанус, дифтерия, коклюш, хепатит Б, морбили, епидемичен паротит, рубеола, менингококи, хемофилус инфлуенце тип Б, пневмококи, сезонен грип и варицела.

2. Имунизация срещу сезонен грип се препоръчва най-рано 3 месеца след ХТ и 6 месеца след КМТ, докато пациентът е все още с риск от по-тежка инфекция и усложнения.

3. При пациенти, прекъснали имунизационната програма по време на ХТ, имунизациите започват отначало.

### 1.3. ИМУНИЗАЦИИ НА ЧЛЕНОВЕ НА СЕМЕЙСТВОТО

1. По време на ХТ членовете на семействата следва да се придържат към Имунизационния календар и да се имунизират с всички задължителни имунизации и реимунизации, съобразно възрастта си.

2. Членове на семейството, при които отсъства протективен титър на антитела срещу вирусите на морбили, епидемичен паротит или рубеола, могат да се ваксинират с жива комбинирана ваксина срещу морбили, епидемичен паротит и рубеола.

3. Силно препоръчително е всички членове на семейството да се ваксинират срещу сезонен грип преди началото на грипния сезон. Тази мярка допринася значително за защитата на пациента.

4. Веднага след поставяне на диагнозата на пациента, се препоръчва ваксинация срещу варицела за всеки член от семейството, който няма данни за прекарано заболяване от варицела или е без защитен титър на антитела, предвид риска за имунокомпрометираните пациенти от заразяване с варицелен вирус.

**Таблица 1: Препоръки за имунизация на деца по време на химиотерапия и след химиотерапия/костномозъчна трансплантация**

Имунизация срещу	По време на химиотерапия	След химиотерапия/костномозъчна трансплантация
Полиомиелит	Да се отложи при $Lu < 1\ 000$ клетки/ $mm^3$	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ
Дифтерия	Да се отложи при $Lu < 1\ 000$ клетки/ $mm^3$ Антибиотична профилактика при епидемия	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ
Тетанус	Да се отложи при $Lu < 1\ 000$	Имунизация или реимунизация:

	клетки/мм <sup>3</sup> При нараняване - почистване, дезинфекция и антибиотична терапия за „Рана в риск“	6 месеца след спиране на ХТ
Коклюш	Да се отложи при $Lu < 1\ 000$ клетки/мм <sup>3</sup> Антибиотична профилактика в случай на епидемия	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ
Хепатит А	По преценка, имунизация на серонегативните пациенти преди началото на ХТ	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ
Хепатит Б	Имунизация на неваксинирани деца преди началото на ХТ	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ
Сезонен грип	Ежегодна имунизация преди началото на грипния сезон. Да се отложи при $Lu < 1\ 000$ клетки/мм <sup>3</sup> Имунизация на всички членове на семейството	Имунизация преди началото на грипния сезон, 3 месеца след спиране на интензивната ХТ
Менингококи	Препоръчва се преди спленектомия. Да се отложи при $Lu < 1\ 000$ клетки/мм <sup>3</sup>	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ Реимунизация след 3 години, ако ваксинираните са на възраст от 2 до 6 год.
Хемофилус инфлуенце тип Б	Препоръчва се преди спленектомия. Да се отложи при $Lu < 1\ 000$ клетки/мм <sup>3</sup>	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ
Пневмококи	Препоръчва се преди спленектомия. Да се отложи при $Lu < 1\ 000$ клетки/мм <sup>3</sup>	Имунизация или реимунизация 6 месеца след спиране на ХТ
Морбили, паротит, рубеола (при епидемия)	Имунизация на членове на семейството с липса на протективен титър на антитела. В случай на епидемия, имунизация на пациентите е адекватна при CD4+ имунно възстановяване	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ
Варицела	Да се отложи при $Lu < 700-1\ 200$ клетки/мм <sup>3</sup> или ако пациентът не е в ремисия или провежда ХТ. Имунизация на членове на семейство в риск. Постекспозиционна профилактика с	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ

	Ацикловир 4 × 20mg/kg/ за ден от 7 до 21 ден от контакта	
Човешки Папилома Вирус (HPV)	Няма достатъчно данни	Имунизация или реимунизация: 6 месеца след спиране на ХТ и 12 месеца след КМТ
Ротавирус	Няма достатъчно данни	Няма достатъчно данни

## 2. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА С РЕВМАТИЧНИ И СИСТЕМНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН.

Деца с ревматични заболявания (РЗ) и системни заболявания на съединителната тъкан, поради автомунната им патогенеза и провежданата терапия с имуносупресивни медикаменти, са с увеличен риск от инфекции, по-висока заболяемост и смъртност. Ефективната, но и безопасна имунизация при тези пациенти е от ключово значение за намаляване на ваксинопредотвратими заболявания.

Ваксините, вкл. и тези с адюванти, не водят до активиране на основното заболяване и автоимунни феномени.

Профилът на имуногенност и безопасност не се различава съществено при лечение с глюкокортикостероиди (ГКС) и имуносупресори. Деца, лекувани с ГКС обикновено са с по-ниски концентрации на постваксинални антитела, но се достигат защитни концентрации.

Имуногенността е по-добра при дози, съизмерими с метилпреднизолон до 0,5 мг/кг, но не повече от 20 мг/24 часа. Дози под 10 мг/24 часа осигуряват по-добра серопротекция.

Едновременното приложение на ГКС и други имуносупресори се свързва с по-нисък, но все още достатъчен защитен отговор. Малко са проучванията върху продължителното наличие на постваксинални антитела, затова се препоръчва рутинното им изследване и при спадане - приложение на допълнителни (бустерни) дози.

Ниски дози ГКС не оказват отрицателно влияние върху имуногенността или установените нива на антитела.

Не е установен отрицателен ефект върху краткосрочната имуногенност и наличието на постваксиналните антитела при лечение с имуносупресори, ако се спазват следните дози: метотрексат под 15 мг/м<sup>2</sup>/седмично или 0,4 мг/кг/т/седмично, азатиоприн 1-3 мг/кг/т/24 ч., циклоспорин под 2,5 мг/кг/т/24 ч., циклофосфамид 0,5-2 мг/кг/т/24 ч.

При лечение с А-TNF и при системен лупус еритематозус антителният отговор е по-слабо изразен и с по-малка продължителност. Това изисква периодичен контрол на антителата и приложение на допълнителни (бустерни) дози.

По-голямата част от пациентите, които са на лечение с А-TNF лекарствени продукти, достигат защитни концентрации на антитела след имунизация, но те са по-ниски, отколкото



при пациентите, които не получават А-TNF лечение. Освен това, нивата на антителата намаляват по-бързо с течение на времето при пациенти, използващи биологични продукти. По-ниската начална концентрация и по-бързото понижаване на антителата води до по-бързо намаляване на нивото на серопротекция при тези пациенти. Необходимо е изследване на постваксинални антитела, ако е приложимо и евентуално прилагане на допълнителни (бустерни) дози. Друга възможност е имунизациите да се направят преди започване на биологична терапия с А-TNF.

При пациенти на лечение с anti-IL-1 и anti-IL-6 препарати, ваксинирани с инактивирани ваксини, профилът на имуногенност е сходен с този на пациенти, лекувани с А-TNF. Броят на деца, имунизирани с живи ваксини е изключително малък - 17 пациенти, в хода на национални имунизационни кампании, поради което не са изследвани титри на антитела.

Няма достатъчно данни за имуногенност и безопасност от прилагане на ваксини при лечение с антиинтерлевкинови медикаменти, както и при високи дози имуносупресори.

### **ПРЕПОРЪКИ:**

1. Винаги, когато е възможно, имунизациите трябва да се прилагат преди започване на лечение на РЗ.

2. Имунизациите при деца с РЗ се извършват в съответствие с Имунизационния календар на Република България. При имунизация се спазват посочените дози на лечение с ГКС и другите имуносупресивни лекарствени продукти.

3. Лекарствените продукти Плаквенил и Салазопирин нямат ефект върху имуногенността на ваксините, т.е. децата могат да се имунизират в съответствие с Имунизационния календар.

4. След приложение на интравенозни имуноглобулини в доза 2 г/кг/т, не се провеждат имунизации в следващите 10 месеца, поради ниска имуногенност и риск от странични реакции.

5. Имунизацията срещу сезонен грип е силно препоръчителна при деца с РЗ.

### **3. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧЕН ИМУНЕН ДЕФИЦИТ**

При лица с имунен дефицит безопасността и ефективността на прилаганите ваксини зависи от природата и степента на имуносупресия. Имунокомпроментирани хора се различават по степента на имуносупресия и предразположеност към инфекции и следователно представляват хетерогенна популация по отношение на прилагането на ваксини. Имунодефицитните състояния могат да се подразделят на първични и вторични.

Първичните имунни дефицити (ПЖД) са вследствие на генетичен дефект в някой от компонентите на имунната система, в резултат на което клиничната изява най-често включва: повишена предразположеност към чести и тежки инфекции, автоимунитет и онкологични заболявания.

При ПЖД се засягат в различна степен функцията на един или повече от главните компоненти на имунния отговор: хуморален (В-лимфоцити), клетъчно-медиран (Т-лимфоцити), комбиниран (клетъчен и хуморален), вроден (комплементна и фагоцитни системи).

## **ПРЕПОРЪКИ:**

Прилагането на ваксини при ПЖД зависи от специфичния имуен дефект:

1. Всички ваксини (живи и инактивирани) могат да се прилагат на деца със селективен ИгА дефицит, с изключение на ваксината срещу жълта треска.

2. Инактивираните ваксини не са противопоказани при пациенти с тежък антителин дефицит и тежък комбиниран имуен дефицит (ТКИД), ако пациентът не е на терапия с имуноглобулин, макар че тяхната ефективност може да бъде силно намалена. За тези две групи пациенти инактивираните ваксини могат да се прилагат като част от имунологичната оценка преди започване на лечението с имуноглобулин.

3. Ежегодната имунизация с инактивирана ваксина срещу сезонен грип се препоръчва, включително и при пациенти, лекувани с имуноглобулин, ако имат остатъчна антителин продукция.

4. Пациенти с първичен дефект на комплемента (напр. в ранния класически път, алтернативния път или тежък дефицит на манозо-свързания лектин) трябва да се имунизират и реимунизират в съответствие с Имунизационния календар.

5. Пациенти с дефект във фагоцитната система, напр. хронична грануломатозна болест (CGD), дефицит на левкоцитната адхезия (LAD), Chediak-Higashi синдром, циклична неутропения, както и пациенти с дефект във вродения имунитет, като дефект в генериране на цитокини или клетъчно активиране (напр. дефект в интерферон гама/интерлевкин 12 каскадата), трябва да се имунизират и реимунизират в съответствие с Имунизационния календар, като при тях не се прилагат живи ваксини.

6. Живи вирусни ваксини би могло да се прилагат на пациенти с хронична грануломатозна болест и циклична неутропения.

7. Пациенти с първичен дефицит на комплемента трябва да се имунизират срещу менингококови инфекции, причинени от менингококи от групи А, С, W-135 и Y.

8. При лица с по-редки форми на ПЖД, непосочени в указанието, прилагането на ваксина се преценява от специалист клиничен имунолог.

### 3.1. ИМУНИЗАЦИИ НА ЧЛЕНОВЕ НА СЕМЕЙСТВОТО

1. Препоръчва се ежегодна имунизация на членовете на семейството с инактивирана ваксина срещу сезонен грип преди началото на грипния сезон.

2. Членове на семейството на лице с комбиниран имунен дефицит, при които отсъства протективен титър на антитела срещу морбили, епидемичен паротит, рубеола или варицела, е препоръчително да се ваксинират.

3. Братя и сестри на лица с ПИД на възраст от 6 до 24 седмици е препоръчително да се ваксинират срещу ротавирусни инфекции.

**Таблица 2: Практически насоки за имунизации при деца с първичен имунен дефицит.**

<b>Първичен имунодефицит</b>	<b>Специфичен имунодефицит</b>	<b>Ефективност/ риск специфични ваксини</b>
Хуморален дефицит (В-лимфоцити) МКБ 10-D80, D83	Тежки антителни дефицити (напр. Х-свързаната агамаглобулинемия и Общият вариабилен имунен дефицит)	Терапията с имуноглобулин повлиява отговора към всички ваксини, ето защо се препоръчва единствено ежегодна грипна имунизация на пациентите. Плановите имунизации с инактивирани ваксини могат да се поставят, ако пациентът не е на терапия с IVIG.
	По-лека форма на антителен дефицит (напр. селективен ИгА дефицит и дефицит на ИгГ субкласовете, селективен дефицит към полизахаридни антигени-SPAD)	Имунизациите се прилагат, съгласно Имунизационния календар на Република България.
Комбинирани имунни дефицити (Т-лимфоцити) МКБ 10- D81, D82	Пълен дефект (напр. тежък комбиниран имунен дефицит, пълен DiGeorge синдром)	Всички инактивирани ваксини вероятно са неефективни. Те могат да се прилагат като част от оценката на имунния отговор преди започване на имуноглобулинова терапия.

	Частичен дефект (напр. повечето пациенти с DiGeorge синдром, Хипер ИгМ синдром, Wiskott-Aldrich синдром, Атаксия телангиектазия-АТ)	При пациенти, лекувани с имуноглобулин, се препоръчва единствено ежегодна грипна имунизация, ако има остатъчна антителна продукция.  Ефективността на инактивираните ваксини зависи от степента на имунната супресия. Задължителните имунизации и реимунизации с инактивирани ваксини би трябвало да се прилагат.
Дефицити на комплементната система МКБ 10- D84.1, D84.8		Всички инактивирани и живи ваксини, включени в Имунизационния календар, са безопасни и вероятно ефективни. Препоръчва се поставяне на ваксина срещу менингококи от групи А, С, W-135 и Y и пневмококи (полизахаридна).
Дефицит на фагоцитната функция МКБ10- D71, D84	Хронична грануломатозна болест	Всички инактивирани ваксини са безопасни и вероятно ефективни. Вероятно живите вирусни ваксини са безопасни и ефективни.
	Фагоцитни дефицити които са недефинирани или придружени от дефекти в Т-клетките и NK клетъчната функция (Синдром на Чедиак-Хигаши, дефицит на левкоцитна адхезия- [LAD] и миелопероксидазен дефицит).	Всички инактивирани ваксини вероятно са безопасни и ефективни.

#### 4. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА С АЛЕРГИИ

Алергичните реакции към ваксини трябва да се разграничават от клиничните прояви, които съвпадат с ваксинацията - тревожност, вагивазални отговори, местни реакции на мястото на инжектиране (незабавни или от забавен тип) и окулореспираторен синдром.

Алергичните реакции обикновено са незабавни и IgE-медиирани. Симптомите варират от относително леки кожни симптоми (еритем и сърбеж) до мултисистемни реакции (анафилаксия), които могат да включват кожа, дихателна, стомашно-чревна и/или сърдечно-съдова системи.

Алергичните реакции могат да се дължат на алергия към ваксиналните антигени (части от микроорганизми или токсини), стабилизаторите, консервантите или други съставки.

Много от тези компоненти присъстват в малки количества, които обикновено са недостатъчни, за да предизвикат алергични реакции в повечето индивиди с възможна свръхчувствителност към компонента. Въпреки това, хората с необичайно високи нива на IgE антитела могат теоретично да реагират на много малки количества от тези антигени и да развият тежки реакции, включително анафилаксия.

**Алергичните болести, които не са свързани с компонентите на ваксината, не са противопоказание за имунизации в детска възраст.**

**Ваксините не стимулират развитието на алергенна сенсибилизация към обичайните инхалаторни или хранителни алергени или развитието на алергични болести. Поради тази причина не се препоръчва отлагане на задължителните планови имунизации и реимунизации при деца с алергични болести.**

### **Видове реакции след приложение на ваксини**

**Незабавни неалергични реакции.** Локалните реакции на мястото на инжектиране (оток, зачервяване и/или болка) и конституционалните симптоми (особено треска) са често срещани след прилагане на ваксини и не са противопоказание за последваща ваксинация.

Непосредствените реакции на свръхчувствителност към ваксини са редки, но потенциално сериозни нежелани събития, които изискват изследване и познаване на свързаните с тях рискове, с цел правилно поведение при пациентите по отношение на съотношението полза/риск за приложение на бъдещи ваксини.

**Незабавни ограничени алергични реакции.** Алергичните реакции към ваксини могат да бъдат леки и ограничени до симптоми от страна на някои органи и системи или локализирани на мястото на приложение на ваксината. Така например, типичните признаци на алергична реакция могат да включват бронхоконстрикция, риноконюнктивит, стомашно-чревни симптоми и/или характерни кожни лезии като генерализирана уртикария и/или ангиоедем, проявяващи се като единствени симптоми с начало в рамките на минути до 4 часа след ваксинацията.

**Анафилаксия.** След ваксинация анафилаксията се наблюдава много рядко - приблизително 1 случай на 1 000 000 дози, а смъртните случаи са изключително редки. Като анафилаксия по-скоро се приемат други остри събития, настъпили след прилагане на ваксини - вагивазални реакции, паник (тревожни) атаки и дисфункция на гласните връзки. В тези случаи правилната диагноза е от критично значение и зависи от получаването на детайлна анамнеза за експозицията на други, различни от ваксината алергени, за времето на настъпване на събитието и за други възможни алтернативни диагнози.

Всички съмнения за анафилаклични реакции след ваксинация трябва да бъдат анализирани и преценени от алерголог, за да се направи опит за определяне на предизвикалия

ги алерген.

**Реакции от забавен тип.** Забавен тип свръхчувствителност към съставка на ваксината (напр. алуминий) рядко може да доведе до образуване на нодули на мястото на инжектиране, но това обикновено не е противопоказание за последваща ваксинация. Теоретично са възможни случаи на забавена анафилаксия (с начало 3-6 часа след ваксиниране), но обикновено се смята, че всички реакции, настъпващи повече от 4 часа след прилагане на ваксината, е малко вероятно да бъдат незабавни реакции на свръхчувствителност.

**Други имунологични реакции.** Възможните не IgE-медирирани реакции към ваксините включват широка гама от нежелани реакции след имунизация и са описани в листовките. Те се изразяват в лека треска и местни реакции, до развитие в някои случаи на животозастрашаващи инфекции след приложение на живи ваксини при пациенти с имунна недостатъчност.

Уточняването на алергичните реакции след едновременно поставяне на множество и/или комбинирани ваксини е чест проблем и представлява сериозно предизвикателство.

**Опасенията, свързани с алергичните реакции към ваксини, обхващат основно две групи пациенти - такива, които са получили възможна реакция при предходна ваксинация, и такива, които са с доказана алергия, като например алергия към яйца, която може да представлява риск при определени имунизации.**

При пациентите с **опасения** относно подозирана реакция при предишна ваксинация трябва да се отговори на няколко основни въпроса:

1. Съответстват ли признаците, симптомите и времето на поява на съобщената реакция на IgE-медирирана алергия? (Напр. пациент с анамнеза за уртикария, ангиоедем и респираторен дистрес, настъпили 5 минути след прилагане на ваксината, е различен от пациент с неспецифичен обрив, появил се 24 часа след приложение на ваксината).

IgE-медирираните реакции към ваксини са по-често предизвикани от други компоненти на ваксината (напр. желатин или яйчен протеин), отколкото от самия имунизиращ агент.

2. Има ли данни за документирана или подозирана анафилаксия или обрив след приложение на някоя ваксина в миналото? Ако е така, това може да помогне изследването да се фокусира върху съответните специфични компоненти, които са най-чести в състава на ваксините.

3. Ще има ли нужда пациентът от допълнителни дози от тази ваксина или други ваксини с общи съставки? Дори ако пациентът не се нуждае от допълнителни дози от същата ваксина, проявената алергичната реакция може да означава свръхчувствителност към

компонент на ваксината, който присъства в други ваксини, от които пациентът може да има нужда. Поради това е необходима задълбочена оценка, дори и ако не са необходими допълнителни дози от подозираната ваксина.

За изясняване на състоянието на пациента се провежда консултация с лекар алерголог.

Всички сериозни нежелани реакции след приложение на ваксина трябва да бъдат съобщавани в Изпълнителна агенция по лекарствата.

## **ПРЕПОРЪКИ:**

1. Леките локални реакции и общи симптоми (напр. преходно повишение на температурата) са обичайни след ваксинация и не са противопоказания за поставянето на следващи дози ваксина. В редки случаи повишената чувствителност от забавен тип към съставка на ваксината може да причини подуване и уплътнение на мястото на инжектиране, но и това не е противопоказание за приложение на следващи дози ваксина.

2. При пациенти с проявена анафилактична реакция след ваксинация трябва да се проведат кожни тестове за алергична реакция от бърз тип, за да се потвърди, че реакцията е IgE-медирана и да се идентифицира предизвикващия реакция компонент на ваксината.

3. Във всички случаи, преценката за необходимостта от провеждане на кожни тестове и уточняването на по-нататъшните показания или противопоказания за следващи ваксинации трябва да се препоръчат и осъществят под контрола на специалист алерголог.

4. При пациенти с алергия към храни или към други компоненти в състава на ваксините или техните опаковки се смята, че алергията към компонентите на ваксините (напр. желатин) в много редки случаи е причина за алергична реакция към ваксини.

5. Пациенти с алергия към яйца могат да бъдат ваксинирани с ваксината морбили-паротит-рубеола, тъй като тя съдържа твърде малко овалбумин или други кръстосано реагиращи протеини, за да предизвикат алергични реакции. Данни от многобройни проучвания доказват безопасността на ваксината срещу морбили-паротит-рубеола при голям брой алергични към яйца деца, поради която алергията към яйца вече не се смята за контраиндикация за приложението ѝ и не е необходимо предварително изследване за алергия към яйца.

6. Пациенти с алергия към яйца могат да бъдат ваксинирани с инактивирани грипни ваксини и интраназални живи атенюирани грипни ваксини.

7. При пациенти с алергия към млечен протеин не се препоръчват специални предпазни мерки при приложение на ваксини.

8. Пациенти с алергия към дрожди, трябва внимателно да бъдат разпитани за естеството на експозиция, вида и времето на поява на симптомите и при необходимост от имунизация срещу хепатит В да се консултират с алерголог.

9. При пациенти с алергия към латекс се препоръчва употреба на безлатексови ръкавици при инжектиране.

**Таблица 3: Препоръчителен подход при деца с евентуална алергия към компоненти на ваксините**

Алергия към	Ваксина срещу	Препоръка
Яйчен протеин	морбили, паротит и рубеола	Прилага се по обичайния начин, без специални препоръки
	сезонен грип	Прилага се по обичайния начин, без специални препоръки
	жълта треска	Прилага се след консултация с алерголог
Желатин	сезонен грип/ морбили, епидемичен паротит и рубеола/ варицела/ бяс/ коремен тиф/ жълта треска	Прилага се след консултация с алерголог
Млечен протеин	дифтерия, тетанус, коклюш	Прилага се по обичайния начин, без специални препоръки
Дрожди	Хепатит Б	Прилага се след консултация с алерголог
Латекс	хепатит Б/ хепатит А/ дифтерия, тетанус, коклюш	Прилага се по обичайния начин, без специални препоръки

## **5. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА С ХРОНИЧНИ БЕЛОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ВКЛЮЧИТЕЛНО МУКОВИСЦИДОЗА**

При децата с хронични белодробни заболявания няма специални противопоказания за изпълнение на Имунизационния календар, освен посочените в общата характеристика на дадената ваксина.

При децата с доказани бронхиектазии са препоръчителни ежегодни имунизации с ваксина срещу сезонен грип.

За родените преди 2010 г. се препоръчва и прилагането на конюгирана пневмококова ваксина по схема в зависимост от възрастта.



Муковисцидозата е комплексно автозомно-рецесивно заболяване, при което са засегнати функциите на дихателната система, храносмилателния тракт и всички екзокринни жлези. Първичните цели на лечението при муковисцидоза са максимално отлагане на началото на характерните за заболяването чести белодробни инфекции, както и адекватен хранителен режим.

#### **ПРЕПОРЪКИ:**

1. Децата с хронични белодробни заболявания се имунизират в съответствие с Имунизационния календар на Република България.
2. При децата с бронхиектазии (с или без муковисцидоза), както и при децата с вродени аномалии на дихателната система, родени преди 2010 г., се прилага и имунизация срещу пневмококи с конюгирана ваксина.
3. Децата с муковисцидоза подлежат на задължителните планови имунизации и реимунизации, съгласно Имунизационния календар на страната.
4. Децата с муковисцидоза е необходимо ежегодно да се имунизират срещу сезонен грип.

#### **6. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

В сравнение със здравите, децата със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) са с повишен риск от заразни болести, в т.ч. и от вътреболнични инфекции, причинени от грип и инвазивни пневмококови заболявания (пневмония, менингит и бактериемия), които са свързани с необходимостта от чести контролни прегледи и по-голяма вероятност от удължена хоспитализация. Най-висок е рискът при децата със сърдечна недостатъчност или с цианотична вродена кардиопатия.

При пациентите с вродени сърдечни малформации (ВСМ), съществен проблем е оценката на влиянието на операцията под екстракорпорално кръвообръщение (ЕКК) върху имуногенността на ваксините. Vergales J (2020) и сътр. в проспективно проучване на 98 деца, имунизирани с шесткомпонентна ваксина доказват, че операцията под ЕКК не оказва влияние или то е минимално върху титъра на образуваните поствакцинални антитела.

#### **ПРЕПОРЪКИ:**

1. Децата със ССЗ се имунизират съгласно Имунизационния календар на Република България.
2. Имунизациите се извършват в препоръчания времеви интервал, освен ако няма медицински противопоказания за това, включително хирургична интервенция.

3. Имунизация срещу сезонен грип се препоръчва на всички деца със ССЗ на възраст над 6 месеца.

4. След приложение на кръвни продукти (вкл. при операция или ЕКК) не се прилагат живи ваксини (срещу морбили-паротит-рубеола, варицела) за период от 7 месеца. Допустимо е прилагането на перорална ротавирусна ваксина.

5. Прилагането на нискодозово антиагрегантно лечение с аспирин не е противопоказание за интрамускулно приложение за ваксини.

6. За избягване на нежелани реакции след ваксинация, прилагането на ваксини трябва да се извърши до една седмица преди и най-рано 4-6 седмици след сърдечна операция.

7. Наличието на тежка вродена сърдечна малформация не е противопоказание за имунизации. При кърмачета с комплексни цианотични ВСМ, с белодробна хипертония и недоносени с ВСМ, внезапната промяна в системната и/или белодробна резистентност повишават риска от фатален изход.

Препоръчва се имунизациите при този контингент пациенти да се провеждат в болнична обстановка с проследяване на пулс, артериално налягане и сатурация за 24 часа след имунизация за поява на апнея, брадикардия и десатурация. Всички цианотични деца трябва да са добре хидратирани преди и след прилагане на ваксини. В случай на хипотония от фебрилитет или вазодилатация трябва да се приложи адекватно хидратиране, заедно с всички други необходими мерки.

При прилагане на имунизациите в амбулаторни условия, детето трябва да се наблюдава в следващите 48-72 часа за респираторен дистрес, цианоза и общо неразположение и при необходимост да се консултира със специалист кардиолог.

Като тежки ВСМ с необходимост от хоспитализация преди имунизация се определят:

1. Цианотични ВСМ с хипоксемия в покой под 75% или в рамките на аномалии в ситуса (хетеротаксични синдроми).

2. Всяка кардиопатия със значима левокамерна хипертрофия

– Хипертрофична кардиомиопатия

– Високостепенна клапна, надклапна, подклапна аортна стеноза

3. Всяко сърдечно заболяване със значима левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване под 45%)

– Дилатативна кардиомиопатия

– Всяка друга кардиопатия или състояние със значима левокамерна дисфункция

4. Всеки пациент с умерена/тежка белодробна хипертония

5. Цианотични ВСМ след извършена палиативна операция (артерио-пулмонален шънт по Блейлок-Таусиг, бендинг на белодробната артерия)

## **7. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА С ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ХБЗ), НЕФРОТИЧЕН СИНДРОМ, КАКТО И ПРЕДИ ИЛИ СЛЕД БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

Оценката на имунизационния статус е от съществено значение при всеки новодиагностициран пациент с хронично бъбречно заболяване, нефротичен синдром и бъбречна трансплантация. Изпълнението на терапевтичните протоколи при тези групи заболявания често повишават риска от инфекции, вкл. и от такива, които са ваксинапредотвратими (грип, пневмония, хепатит Б, инфекция с човешки папилома вирус, варицела, херпес зостер и др.).

След сърдечно-съдовите заболявания инфекциите са втората по честота причина за смърт при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Уточняването на имунизационния статус и съответно ваксинацията е важен компонент за поддържане на здравето при тези пациенти. Част от предизвикателствата пред лекаря са свързани с възможностите за превенция на ваксинапредотвратими заболявания.

Най-подходящо е пациентите с ХБЗ да се ваксинират преди започването на диализно лечение и преди бъбречна трансплантация. Всяко забавяне на имунизациите се отразява на имунния отговор. Децата на диализа имат по-слаб имунен отговор след прилагане на ваксина срещу хепатит Б, а при тези след бъбречна трансплантация имунизацията с живи ваксини е противопоказана.

### **ПРЕПОРЪКИ:**

1. Прилагането на инактивирани и рекомбинантни ваксини при деца с ХБЗ и на диализно лечение е безопасно, поради което всички задължителни имунизации и реимунизации съгласно Имунизационния календар на страната с посочения тип ваксини се поставят.

2. Провеждането на имунизации и реимунизации е силно препоръчително да се извърши преди започване на имunosупресивното лечение, на диализното лечение или преди бъбречна трансплантация.

3. При деца на диализно лечение ежегодно трябва да се оценява необходимостта от поставяне на допълнителни дози ваксина (бустери) срещу хепатит Б след изследване на антитела срещу повърхностния антиген на вируса (анти-HBs). Еднократна допълнителна (бустер) доза трябва да се прилага, когато нивата на анти-HBs са под 50 mU/ml. При липса на антитела или при стойности под 10 mU/ml, се прилага пълен ваксинален курс (0-1-6 месец).

Ваксината е безопасна за приложение при пациенти на имunosупресивна терапия, но е възможно имунният отговор, който възниква, да е субоптимален.

4. Всички деца с ХБЗ, родени преди 2010 г., е препоръчително да се имунизират с конюгирана ваксина срещу пневмококи, като това трябва да се направи преди започване на имunosупресивната терапия, диализа или трансплантация с оглед вероятността за по-слаб имунен отговор. Препоръчва се реимунизация срещу пневмококи на всеки 5 години. Ваксините срещу пневмококи трябва да се прилагат най-малко 2 седмици преди началото на имunosупресивно лечение, но прилагането на ваксини не трябва да отлага започването на съществена имunosупресия.

5. При всички кандидати за трансплантация на солидни органи, родени преди 2010г., се прилага конюгирана ваксина срещу пневмококи в началото на тяхното заболяване.

6. Препоръчително е извършването на имунизация срещу човешки папилома вируси при деца с ХБЗ на имunosупресивно лечение, тъй като лечението е допълнителен рисков фактор за инфекция с човешки папилома вируси.

7. Препоръчва се провеждането на ежегодна имунизация с четирикомпонентна инактивирана ваксина срещу сезонен грип при всички деца с ХБЗ и след бъбречна трансплантация, независимо от имunosупресивния им статус. Имунизацията трябва да се провежда при възможност преди началото на грипния сезон.

8. При наличие на показания, имунизация срещу хепатит А може да се прилага при всички деца с ХБЗ, независимо от имunosупресивния статус.

9. Имунизациите срещу менингококи се считат за безопасни и са препоръчителни за деца с ХБЗ, независимо от имunosупресивния статус. При деца на лечение със Солирис (Екулизумаб) съществува повишен риск от менингококови инфекции и те трябва да се имунизират със съответна ваксина, като това трябва да се направи най-малко две седмици преди началото на лечение.

10. При имунизация с жива ваксина, имunosупресивна терапия/трансплантация се започва/осъществява след период от 4 - 6 седмици.

11. След спиране на имunosупресивното лечение, прилагането на живи ваксини е възможно след поне 3-месечен интервал.

12. Живи ваксини не се прилагат по-рано от 3 месеца след прекратяване на лечение с високи дози кортикостероиди и преминаване към ниски дози кортикостероиди.

13. При резултат под 5 мм от проведена проба Манту не се извършва реимунизация срещу туберкулоза при деца с ХБЗ.

14. Силно препоръчително е прилагането на ваксина срещу варицела при дете с ХБЗ (нефротичен синдром), предвид тежките възможни усложнения и евентуална бъбречна трансплантация. Препоръчва се всички пациенти, при които липсва анамнеза за прекарана

варицела и липса на протективен титър на антитела срещу VZV, да бъдат ваксинирани. Необходимо е да има поне 4-седмичен интервал между имунизацията и началото на имunosупресивната терапия/трансплантацията.

15. Постекспозиционна профилактика с ацикловир за 7-10 дни се препоръчва при имunosупресиран/трансплантиран пациент, който няма изграден имунитет срещу причинителя на варицела/херпес зостер.

16. Жива интраназална ваксина срещу сезонен грип не се препоръчва при деца с ХБЗ на имunosупресивна терапия/трансплантирани, както и при техните близки.

17. При останалите членове от семейството могат да се прилагат живи ваксини (с изключение на интраназалната противогрипна ваксина).

18. Не се препоръчва прилагането на живи ваксини при деца след бъбречна трансплантация. Допуска се прилагането на инактивирани ваксини три до шест месеца след извършване на трансплантацията.

**Таблица 4. Прилагане на ваксини при деца с нефротичен синдром или на имunosупресивна терапия**

Ваксина срещу	Имunosупресивна терапия	Лечение с високи дози кортикостероиди*	Лечение с ниски дози кортикостероиди**
дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит, хемофилус инфлуенце тип Б	Да	Да	Да
дифтерия и тетанус	Да	Да	Да
хепатит Б	Да	Да	Да
пневмококи (конюгирана)	Да	Да	Да
човешки папилома вируси	Да	Да	Да
грип (инактивирана)	Да	Да	Да
варицела	Не	Не	Да
туберкулоза	Не	Не	Да
морбили, паротит, рубеола	Не	Не	Да
ротавируси	Не	Не	Да

**\*Лечение с високи дози кортикостероиди**

- над 40 мг преднизолон на ден или 2 мг/кг/ден при деца под 20 кг за повече от 1 седмица;

- над 20 мг преднизолон на ден или 1 мг/кг/ден при деца под 20 кг за повече от 14 дни.

**\*\* Лечение с ниски дози кортикостероиди:** понякога деца, лекувани с ниски дози кортикостероиди могат да бъдат имunosупресирани и с повишен риск за инфекции. В тези случаи, към поставянето на живи ваксини трябва да се подхожда предпазливо и това да бъде съгласувано с детски нефролог.

## **8. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА С ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Както при всички хронични заболявания, противопоказание за имунизация при деца с ендокринни заболявания са състоянията на обостряне на хроничното заболяване т.е. състояние на остра декомпенсация.

Въз основа на публикувани проучвания до този момент не е установена причинно-следствена връзка между ваксините и появата на инсулинозависим диабет (ИЗД).

Известно е, че децата с ИЗД са рискови – при тях ваксинопредотвратимите (както и други инфекции) протичат по-тежко с риск от развитие на тежки усложнения в сравнение със здравите деца и имунизираните с ИЗД.

Децата с надбъбречна недостатъчност, независимо от етиологията на заболяването, получават постоянно (за цял живот) заместително нискодозово кортикостероидно лечение в доза 7-15 мг/м<sup>2</sup>/дн хидрокортизон и това не е противопоказание за прилагане на имунизации.

### **ПРЕПОРЪКИ:**

1. Децата с ендокринни заболявания се имунизират в съответствие с Имунизационния календар на Република България.
2. При преценка на лекаря специалист се прилагат и препоръчителни имунизации.
3. Прилагането на имунизации и реимунизации се извършва при спазване на общите медицински противопоказания.

## **9. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА, ПОДЛЕЖАЩИ НА ОРГАНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

### **ПРЕПОРЪКИ:**

1. Преди извършване на органна трансплантация децата трябва да са имунизирани в съответствие с Имунизационния календар на Република България.

Това се обосновава със следното: постигане на по-добър имунен отговор след имунизация преди трансплантацията; живите ваксини не са подходящи след трансплантация,

тъй като приложението им след операцията може да потенцира реакция на отхвърляне на присадката.

2. Децата, на които предстои органна трансплантация, трябва да се имунизират по възможност преди включването им в листата на чакащите.

3. Препоръчва се завършване на имунизацията срещу хепатит Б преди трансплантацията. Оценката на имунитета се прави въз основа на anti-HBs антитела. Титри под 10 IU/ml са показателни за нисък имунитет. Оценката на антителния отговор се прави най-рано 4 седмици след последната доза, като при ниски защитни титри може да се приложи отново пълна имунизационна схема (0, 1 и 6 месец) и да се проследи имунния отговор.

4. Имунизациите с инактивирани и живи ваксини трябва да са приключили 2-4 седмици преди осъществяването на трансплантацията. При невъзможност за това курсът може да бъде довършен след трансплантацията при някои ограничения.

5. След органна трансплантация имунизации се започват най-рано 3-6 месеца след операцията при намаляване на нивото на имуносупресия. Имунизациите трябва да се избягват по време на лечение за отхвърляне на присадката.

Имунизациите след органна трансплантация имат за цел поддържане на протективни титри на серумните антитела. Това се влияе от вида и нивото на прилаганата имуносупресия. Серологичните изследвания за титър на антитела не са представителни за реалното ниво на имунитет на реципиента; изследването на клетъчен имунитет може да бъде от полза.

6. Прилагането на живи ваксини на фона на имуносупресивна терапия е възможно, но липсват категорични данни и единна препоръка за това (с изключение на грипната ваксина), поради което към момента се препоръчва да се прилагат единствено при подбрани групи пациенти.

7. Имунизация срещу сезонен грип, независимо от вида на ваксината, може да се приложи най-малко 2 седмици преди трансплантацията и най-рано 1 месец след процедурата.

8. Имунизация срещу хепатит А се препоръчва, особено преди или след чернодробна трансплантация.

9. Рискът от развитие на злокачествено заболяване при инфекция, причинена от човешки папилома вирус, е по-висок при трансплантираните пациенти. Имунизацията срещу човешки папилома вируси е препоръчителна, като следва да се има предвид, че данните за имуногенността на тези ваксини след трансплантация са малко.

10. Имунизация и реимунизация срещу морбили, паротит и рубеола се прилагат преди органна трансплантация. Потенциалните реципиенти с установени ниски титри на поствакцинални антитела е редно да бъдат реимунизирани. При необходимост, имунизацията и реимунизацията срещу морбили, паротит и рубеола могат да се приложат през интервал от

4 седмици. При необходимост от спешна трансплантация, тази ваксина може да се поставя от 9-месечна възраст.

11. Имунизация срещу варицела е препоръчителна в претрансплантационния период при серонегативни пациенти. Ваксината се прилага след 12-месечна възраст, но е възможно и след навършване на 9-месечна възраст. Поставят се две дози, като препоръчителния интервал е от поне 3 месеца, но при необходимост може да се постави през 4 седмици.

При прилагането ѝ преди трансплантация някои експерти препоръчват ако интервала между ваксинацията и трансплантацията е в рамките на 3 седмици, да се започне антивирусно лечение (ацикловир) при пристъпване към операцията.

12. Ваксинацията на кърмачета срещу ротавирусна инфекция трябва да се осъществи преди трансплантацията, тъй като след нея тя е противопоказана.

Въпреки ограничените данни за безопасността на прилагането на ваксината в семейството (поради риска от заразяване с ваксинален щам), се препоръчва имунизация на подлежащите членове от семейството.

13. Ваксините срещу дифтерия, тетанус и коклюш са безопасни, но с недостатъчно проучена ефективност при пациенти след трансплантация. Реципиентите, които не са завършили основната си имунизация преди трансплантацията, следва да я възобновят 6 месеца след процедурата.

## **10. ИМУНИЗАЦИИ ПРИ ДЕЦА С ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНИЯ ТРАКТ, ВКЛЮЧИТЕЛНО ЧЕРНОДРОБНИ, ЦЪОЛИАКИЯ И ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЧРЕВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

През последните 30 години в лечението на пациентите с хронични чернодробни заболявания (ХЧЗ) се постигна значителен напредък, което води до удължаване на живота им. Значителни успехи се наблюдават и в превенцията на ХЧЗ. Въвеждането в практиката на ваксините срещу хепатит А и Б доведе до рязко снижаване на честотата на острия вирусен хепатит, съответно до намаляване на последствията от хроничен хепатит Б. Специфичната профилактика на вирусния хепатит Б се отрази устойчиво и върху честотата на хепатит D вирусната инфекция – тя също спада.

В определен смисъл пациентите с ХЧЗ не се различават от общата популация. И при двете групи са необходими имунизации за превенция на ваксинопредотвратими болести. Въпреки това, при пациенти с ХЧЗ, свързани с предавани по кръвен път инфекции и споделени рискови фактори се наблюдава инфекция едновременно с хепатит Б и С или излагане на вируса на хепатит А. Данните сочат, че разпространението на инфекция с хепатит А е по-голямо при пациенти с ХЧЗ в сравнение с общата популация. Освен това, при



пациенти с ХЧЗ или при чернодробно трансплантирани, наслагването на друго остро заболяване (хепатитна вирусна суперинфекция, грип и пневмококова инфекция) може да доведе до по-висока заболяемост и смъртност, отколкото при индивиди без чернодробно заболяване.

Децата с възпалителни чревни заболявания (ВЧЗ) са на имуномодулираща лекарствена и биологична терапия, които значително намаляват функциите на имунната система и повишават риска от инфекции, които са по-чести и по-тежко протичащи в сравнение с тези при здравите деца. Ваксините са от съществено значение за предотвратяване на поне част от тези инфекции, поради което е необходимо да се спазват стриктно препоръките за имунизация. Трябва да се има предвид, че живи ваксини се прилагат само при деца без или с леко подтиснат имунен отговор, обичайно преди началото на имunosупресия и/или биологична терапия. Препоръчва се и имунизация на лицата, полагащи грижи за тези деца.

Децата с целиакия трябва да получават всички задължителни имунизации и реимунизации, в съответствие с Имунизационния календар на страната, без допълнителни контраиндикации, произтичащи от заболяването.

## **ПРЕПОРЪКИ:**

1. При децата с ХЧЗ, в това число с автоимунен хепатит и първичен или вторичен склерозиращ холангит, с ВЧЗ и с целиакия се прилагат задължителните планови имунизации и реимунизации в съответствие с Имунизационния календар на Република България. При децата с ВЧЗ е препоръчително имунизациите да се извършат преди започване на имunosупресивна и/или биологична терапия.

2. При деца с ХЧЗ и без данни за преболедуване на хепатит А, се препоръчва имунизация срещу заболяването.

3. Препоръчва се ежегодна ваксинация с инактивирана ваксина срещу сезонен грип при всички деца с ХЧЗ, ВЧЗ и целиакия.

4. Приемът на живи ваксини (като например ваксините против морбили, паротит, рубеола, варицела и жълта треска) при някои автоимунни заболявания и при холангит се осъществява само след консултация с лекар специалист.

5. Всички ваксини могат да бъдат безопасно прилагани при пациенти, които получават ексклузивно ентерално хранене, антибиотична терапия или mesalazine.

6. Препоръчва се имунизация срещу варицела при деца с ВЧЗ поне 3 седмици преди започване на имunosупресивната терапия или 3 – 6 месеца след спирането ѝ.

7. Имунизация срещу човешки папилома вируси е препоръчителна при всички деца с ВЧЗ, дори когато са на имunosупресираща терапия.

## 11. ИМУНИЗАЦИЯ ПРИ ДЕЦА С НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Имунизациите като комплекс от профилактични мерки, които целят създаване на специфична невъзприемчивост към редица сериозни инфекциозни заболявания, допринесоха значимо за намаляване детската смъртност и ранната инвалидизация.

**Имунизации с инактивирани и рекомбинантни ваксини не са противопоказани при децата с неврологични заболявания.**

Дискутира се необходимостта от ваксиниране при определени неврологични заболявания като детска церебрална парализа, епилепсия, възпалителни и демиелинизиращи заболявания на централната и периферна нервна система, при които се провежда остро или хронично кортикостероидно или имunosупресивно лечение: остри енцефалити/енцефалопатии, вкл. остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ), автоимунни енцефалити, множествена склероза при предстоящо лечение с лекарствени средства, модифициращи хода на заболяването (кортикостероиди при острите пристъпи, бета интерферон, финголимод, моноклонални антители); остри полиневрити/полиневропатии и хронична възпалителна полиневропатия; туберозна склероза с антитуморни лекарствени средства (еверолимус).

При деца с епилепсия е установен повишен риск от фебрилни гърчове между 8-ми и 14-ти ден след имунизация срещу морбили-паротит-рубеола, но не се установява повишен риск от последващи гърчове, късни реакции и неврологични усложнения. Американската педиатрична академия препоръчва децата с лична или фамилна обремененост с гърчове да бъдат имунизирани срещу морбили тъй като боледуване от морбили може да доведе до много по-чести и тежки усложнения, в сравнение с един фебрилен гърч.

В последните години се изясни, че при част от децата с фебрилни гърчове или епилепсия след ваксиниране с ДТК ваксина причина не е ваксиналната енцефалопатия, а наличие на мутации в гени, обуславящи развитие на епилепсия. Установени са мутации в гени, свързани с натриево-йонните канали (*SCN1A*), които предразполагат при повишаване на телесната температура, в т.ч. и при ваксинация, изява на фебрилни гърчове и генерализирани епилепсии, вкл. с характеристика на епилептична енцефалопатия като ранна тежка миоклонична епилепсия (SMEI, синдром на Dravet) и GEFS+ (генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове +).

*Ацелуларната ваксина срещу коклюш* води до изграждане на имунитет, но не съдържа ендотоксин, отговорен за поява на температура. При деца с хронични непрогресиращи мозъчни увреждания (детска церебрална парализа, епилепсия, умствено изоставане) се препоръчва приложението на ацелуларна коклюшна ваксина поради повишен риск при

респираторни заболявания. Фамилно обременените с гърчове деца не би следвало да се отлагат от имунизации срещу коклюш.

При имунизация срещу епидемичен паротит, рубеола, хемофилус инфлуенце тип Б, хепатит Б, полиомиелит, бяс не са наблюдавани усложнения от тип епилептични пристъпи.

При деца с епилепсия се прилагат задължителните имунизации и реимунизации, в съответствие с Имунизационния календар, като те се отлагат при инфантилни спазми (епилептична енцефалопатия) и неконтролирана епилепсия (с чести епилептични припадъци), прогресивно неврологично заболяване, вкл. прогресираща енцефалопатия до изясняване и стабилизиране и при Синдром на Guillain-Barre (GBS) < 6 седмици след предишна ваксина, съдържаща тетаничен токсид или грипна ваксина.

**Детската церебрална парализа (ДЦП) или Церебрална парализа (ЦП)** обединява група непрогресиращи, остатъчни синдроми с двигателни прояви (парези, нарушения на мускулния тонус, координацията, промени в позата и неволеви движения), често съчетавани със симптоматична епилепсия, умствен дефицит, говорни увреждания, поради неразвитие или увреждане на мозъка в пренаталния, перинаталния и постнаталния период. Болестността от ДЦП е 2,1 - 2,5 на 1 000 новородени деца. Наблюдава се много по-често при новородените с недоносеност, незрялост (ниско тегло за термина), асфиксия, мозъчен кръвоизлив и/или перивентрикулна левкомалация, многоплодна бременност. Причините са пренатални (генетични, физически, химически и инфекциозни), които обуславят различни мозъчни малформации или вродени енцефалити, причинени от cytomegalovirus, herpes simplex virus, rubella, toxoplasma; перинатални (родова асфиксия, хипоксично-исхемична енцефалопатия, мозъчни кръвоизливи и травми), постанатални (енцефалити, менингити, дихателна недостатъчност, дехидратация, черепно-мозъчни травми, хипогликемия, Rh-несъвместимост и тежка билирубинемия в неонаталния период).

ДЦП се диагностицира след 18-месечна възраст или по-рано при огнищна неврологична симптоматика и данни от невроизобразяващите изследвания за органична мозъчна увреда.

В кърмаческа и детска възраст децата с ДЦП могат да се имунизират според Имунизационния календар, като съпътстващата епилепсия при ДЦП може да бъде основание за отлагане от ваксини само при чести епилептични припадъци към дадения момент.

Провеждането на кортикостероидни курсове при пациенти със синдром на West, Dravet (SMEI) е индикация в подходящ период от време, при разреждане на епилептичните припадъци и липса на соматични заболявания да бъдат ваксинирани със задължителни имунизации и реимунизации в съответствие с Имунизационния календар.

Децата с автоимунни заболявания на централната нервната система (дисеминиран енцефалит, множествена склероза) и на периферната нервна система и мускулите

(полиневрит тип Guillain Barre, хронична демиелинизираща полиневропатия, аутоимунна миастения, полимиозит), поради аутоимунната им патогенеза и провежданата терапия с кортикостероиди и имуносупресивни медикаменти, са с увеличен риск от инфекции, по-висока заболяемост и смъртност.

В тези случаи имунизации с инактивирани или рекомбинантни ваксини не са противопоказани.

При проведени проучвания е установено, че прилагането на ваксини срещу човешки папилома вируси, тетанус, коклюш и варицела при пациенти с множествена склероза са свързани с по-малка вероятност за последващо развитие на заболяването.

Предотвратяване на заболяване от сезонен грип е свързано с по-ниска заболяемост и смъртност при пациенти с множествена склероза. Неваксинираните и тези на имуносупресивна терапия са с по-висок риск за инфекции.

При пациенти с множествена склероза, лекувани с Glatiramer Acetate, Fingolimod и Mitoxantrone, отговорът след ваксинация е недостатъчен.

**Таблица 5. Препоръки за имунизации на пациенти с множествена склероза**

Имунизация срещу	Препоръка
Дифтерия, тетанус	Безопасна
Коклюш	Безопасна
Полиомиелит	Безопасна
Морбили, паротит, рубеола	Вероятно безопасна, с изключение на провеждана имуносупресия
Менингококи типове А,С,W-135,Y	Вероятно безопасна
Менингококи тип В	Вероятно безопасна
Наеmophilus influenzae type В	Недостатъчно данни
Хепатит Б	Безопасна
Хепатит А	Безопасна
Варицела	Вероятно безопасна, с изключение на провеждана имуносупресия
Човешки папилома вируси	Вероятно безопасна
Кърлежов енцефалит	Недостатъчно данни
Жълта треска	Вероятно повишен риск
Бяс	Безопасна
Грип	Препоръчва се само инактивирана грипна ваксина

## **ПРЕПОРЪКИ:**

1. Децата с непрогресиращи и стабилизиращи неврологични заболявания: епилепсия с добре контролирани епилептични припадъци, децата с детска церебрална парализа (непрогресиращ неврологичен дефицит) и умствена изостаналост могат да бъдат имунизирани в съответствие с Имунизационния календар на страната.

2. Временно се отлагат от имунизации деца, преболели синдром на Гилен-Баре преди по-малко от 6 седмици от предишна имунизация с ваксина, съдържаща тетаничен токсин или грипна ваксина.

3. Временно се отлагат от имунизации деца с прогресивно неврологично заболяване, вкл. инфантилни спазми, неконтролирана епилепсия и прогресивна енцефалопатия до изясняване и стабилизиране на неврологичния статус.

4. Новородените с ниско тегло, енцефалопатия след раждането би следвало да бъдат отложени до изясняване на състоянието (развитие на ДЦП, вътрешна хидроцефалия, епилептична енцефалопатия по типа на синдром на West и др.)

5. При деца с церебрална парализа могат да се прилагат задължителните имунизации и реимунизации, съгласно Имунизационния календар на страната. Изключение от препоръката са пациенти с наличие на епилептична енцефалопатия (инфантилни спазми, синдром на West и други епилептични енцефалопатии), неконтролирани епилептични припадъци.

6. Деца с автоимунни заболявания на централната нервната система (дисеминиран енцефалит, множествена склероза) и на периферната нервна система и мускулите (полиневрит тип Guillain Barre, хронична демиелинизираща полиневропатия, автоимунна миастения, полимиозит) се имунизират с инактивирани и рекомбинантни ваксини.

7. При пациенти с известна множествена склероза се препоръчва ваксиниране срещу варицела при предстоящо лечение с Fingolimod и Cladribin. При лечение с Fingolimod, както и с Ocrelizumab, Alemtuzumab, Rituximab при възрастни лица се препоръчва продължаване на имунизациите срещу хепатит Б, пневмококи, грип и човешки папилома вируси.

## **12. ИМУНИЗАЦИЯ ПРИ ДЕЦА С РЕДКИ И НАСЛЕДСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Вродените грешки на обмяната (ВГО) или наследствените метаболитни болести са хетерогенна група моногенни заболявания, вследствие на намалена или липсваща активност на ензими и/или нарушен синтез на техните активатор-протеини, ко-фактори и транспортни системи. Това води до метаболитен блок с натрупване на неразграден субстрат, липса на

нормален краен продукт или отклоняване на метаболизма по странични пътища и синтез на токсични субстанции.

Над 1 100 са известните до момента метаболитни болести, като техният брой непрекъснато се увеличава. Принадлежат към групата на редките болести, защото повечето нозологични единици са с честота под 1 на 100 000 раждания. Груповата им честота обаче е значително по-висока – между 1 на 800 и 1 на 2500 раждания. Според често използвана класификация се разграничават три големи групи метаболитните болести:

**1. От интоксикационен тип.** Водят до остра (метаболитна ацидоза, повръщане, сънливост, дехидратация) или хронична (изоставане във физическото и невро-психическото развитие) интоксикация, причинена от натрупване на токсични субстанции проксимално от метаболитния блок. Към тази група принадлежат аминокислотопатиите, органичните ацидурии, дефектите на урейния цикъл, галактоземията. Характерно за тях е наличието на безсимптомен (светъл) период след раждането с различна продължителност (от часове до години), връзката им с храненето и провокирането на животозастрашаваща метаболитна криза при стресови ситуации (гладуване, инфекция).

**2. Нарушаващи енергийния метаболизъм.** Симптомите при тези заболявания се дължат на нарушената продукция или използване на енергия и съответно най-тежко са засегнати органите с най-голямата ѝ консумация – главен мозък, черен дроб, миокард, мускулатура. Към тази група принадлежат гликогенозите, нарушенията в окислението на мастните киселини, митохондриалните болести. Характерни за тези заболявания са хипогликемия, хиперлактатацидемия, генерализирана мускулна хипотония, кардиомиопатия. Могат да причинят синдрома на внезапна детска смърт.

**3. Нарушаващи обмяната на комплексните молекули.** Симптомите на тези заболявания са перманентни, прогресиращи и независещи от външни фактори като храна и инфекции. Към тази група принадлежат вродените грешки на гликозилирането, пероксизомните и лизозомните болести.

Като следствие от нарушения метаболизъм при пациенти с ВГО е възможно да се засегне и имунната система. При част от тези пациенти се установява намаляване на Т и В лимфоцитите, понижаване на нивата на IgG и IgM или неутропения, особено в случаите на метаболитна декомпенсация, т.е. в състояние на метаболитна ацидоза, което ги прави по-податливи на инфекции.

Голяма част от пациентите с болести от интоксикационен тип и нарушаващи енергийния метаболизъм са склонни да декомпенсират по-лесно при състояния, повишаващи катаболизма като гладуване и остри инфекции. Казуистика е провокацията на метаболитна криза след ваксинация, като почти в 100% от описаните случаи децата не са били диагностицирани преди това като страдащи от ВГО и следователно не са били в най-добрата

метаболитна хомеостаза, което увеличава риска от декомпенсация. Проучванията показват, че пациентите с метаболитни болести не са с повишен риск от странични реакции след ваксина в сравнение с общата популация.

От диетата на пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза трябва да бъдат изключени фруктозата, захарозата и сорбитола, за да се избегне метаболитна декомпенсация. Тази рестрикция важи и за приеманите медикаменти и ваксини. Приема се, че количество на фруктозата до 2.4 мг./кг/доза е безопасно и не би предизвикало метаболитна криза. При повечето ваксини предназначени за деца това правило е спазено, с изключение на пероралните ротавирусни суспензии - Rotarix (пероралната суспензия съдържа 1073 мг захароза на доза) и Rotateq (съдържа 1080 мг захароза на доза), като и в двете общото количество захароза е над границата за безопасност.

Единодушно е мнението, че при пациенти с ВГО е необходимо да се приложат задължителните имунизации и реимунизации, съгласно Имунизационния календар на страната. При някои пациенти с ВГО е удачна имунизация и от списъка на т.н. препоръчителни ваксини. Доказано е например, че децата с ВГО по-често се хоспитализират във връзка с варицелна инфекция в сравнение със здравите деца. Ето защо ваксинирането на пациентите с метаболитни болести срещу варицела е от полза за намаляване на тежестта на протичане на инфекцията и честотата на хоспитализациите. Препоръчително е приложението на грипни ваксини при пациенти с органични ацидурии, галактоземия, гликогенози и митохондриални болести с белодробно засягане. При последните две групи заболявания е препоръчително и приложението на пневмококова полизахаридна ваксина. При пациенти с лизозомни болести към задължителни имунизации трябва да се добавят и ваксинация с пневмококова полизахаридна и менингококова ваксини.

**Таблица 6. Препоръки за имунизация при пациенти с ВГО**

Вродени грешки на обмяната	Задължителни имунизации	Препоръчителни имунизации срещу	Противопоказания
Нарушения в аминокиселинна обмяна	да	грип, варицела, COVID-19	не
Органични ацидурии	да	грип, варицела, COVID-19	не
Дефекти на урейния цикъл	да	грип, варицела, COVID-19	не

Гликогенози	да	грип, варицела, COVID-19, 23- валентна пневмококова	не
Митохондриални и болести	да	грип, варицела, COVID-19, пневмококи (полизахаридна ваксина) - при белодробно засягане	не
Лизозомни болести	да	пневмококи (полизахаридна ваксина), менингококова (ACWY и B), варицела, COVID-19	не
Вродени грешки в гликозилирането	да	грип, варицела, COVID-19	не
Наследствена непоносимост към фруктоза	да	грип, варицела	Ротавирусни* частично: COVID-19 mRNA Moderna**

\*прилагат се само при тегло над 9 кг

\*\* прилага се само при тегло над 18 кг

## ПРЕПОРЪКИ:

1. При пациенти с ВГО се прилагат задължителните имунизации и реимунизации, в съответствие с Имунизационния календар на страната, без забавяне.

2. Важно е преди прилагане на ваксина пациентът да е в стабилно състояние във връзка с основното заболяване. По този начин се снижава максимално вероятността от поява на нежелани реакции и възможно най-добър отговор към ваксината. Целесъобразна е и консултация със специалист по ВГО. Когато са в стабилно състояние пациентите с метаболитни болести не са с повишен риск от постваксинални нежелани реакции в сравнение с общата популация.

3. Препоръчителни имунизации трябва да се прилагат в зависимост от основното заболяване, честотата на инфекциите и състоянието на имунната система на пациента.