

С.М. Харит<sup>1, 3</sup>, А.А. Рулева<sup>1, 3</sup>, О.В. Голева<sup>1</sup>, О.С. Калиногорская<sup>1</sup>, В.А. Апрытина<sup>2</sup><sup>1</sup> НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

# Результаты сочетанного введения вакцины против гриппа и вакцин Национального календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями

## Contacts:

Ruleva Anna Aleksandrovna, junior research scientist of the Department of Prevention of Infectious Diseases of RSIID FMBA

Address: Professora Popova Street, 9, St. Petersburg, Russian Federation, 197022, e-mail: ruleanna@yandex.ru

Article received: 06.12.2013, Accepted for publication: 30.01.2014

**Цель исследования:** изучить безопасность и иммунологическую эффективность вакцины против гриппа при раздельном и сочетанном введении с вакцинами Национального календаря прививок. **Пациенты и методы:** в исследовании участвовали 100 детей с различной фоновой патологией, а также ВИЧ-инфицированные дети, подлежащие возрастным ревакцинациям против дифтерии, столбняка, кори, паротита и краснухи. Дети были разделены на 5 групп по 20 человек: группы раздельного или сочетанного применения плановых прививок с вакциной против гриппа. Для оценки безопасности дети находились под наблюдением в течение 30 сут после прививки. Для анализа иммунологической эффективности вакцинации у привитых проводили сбор сывороток до вакцинации и на 30-е сут после прививки. **Результаты:** исследование показало, что вакцина против гриппа обладает высокой безопасностью. Местные и общие реакции, слабые и средней силы были зарегистрированы в единичных случаях и не отличались в группах сравнения. Одномоментное применение указанной вакцины не влияло на динамику синтеза противодифтерийных, противопаротитных и противокраснушных антител, однако снижало синтез антикоревых; дифтерийная и коревая вакцина при сочетанном введении с указанной вакциной, в свою очередь, подавляли антигеногенез к штамму вируса гриппа А/Н3N2. **Выводы:** вакцина против гриппа обладает низкой реактогенностью, высокой безопасностью и может вводиться сочетанно с вакцинами, применяемыми в рамках Национального календаря прививок вне зависимости от соматической патологии ребенка.

**Ключевые слова:** вакцина против гриппа, сочетанная вакцинация, безопасность, иммунологическая эффективность.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 148–154)

148

С.М. Kharit<sup>1, 3</sup>, А.А. Ruleva<sup>1, 3</sup>, О.В. Goleva<sup>1</sup>, О.С. Kalinogorskaya<sup>1</sup>, V.A. Apryatina<sup>2</sup><sup>1</sup> Scientific Research Institute of Childhood Infections, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> State Scientific Centre Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

## Results of the Immunization According to the National Calendar Associated with Vaccination against Influenza in Children with Somatic Disorders and Immunodeficiency

**Aim:** to study safety and immunological efficacy of vaccination against influenza in separate and associated immunization according to the National Calendar. **Patients and methods:** 100 children with various disorders as well as children with HIV subjected to revaccination against diphtheria, tetanus, measles, parotiditis and rubella, were included into the study. Children were divided into 5 groups of 20 persons each: groups of separate or associated vaccination. In order to assess safety of vaccination children were observed for 30 days after vaccination. In order to analyze immunologic efficacy participants were taken serum tests before and on the 30th day after vaccination. **Results:** the study demonstrated high safety of the vaccine against influenza. Mild and moderate topical and general reactions were observed in isolated instances and did not differ in comparison groups. Simultaneous vaccination against influenza with immunization against diphtheria, parotiditis and rubella did not influence synthesis of antibodies, while synthesis of antibodies against measles was decreased; immunization against diphtheria and measles when associated with vaccination against influenza depressed synthesis of antibodies against A/H3N2 influenza. **Conclusions:** vaccine against influenza has low reactivity, high safety and can be used in association with immunization according to the National calendar in independence to somatic disorders of patients.

**Key words:** vaccine against influenza, associated vaccination, safety, immunological efficacy.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 148–154)

## ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени грипп остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, при эпидемиях гриппа заболевает 5–10% взрослых и 20–30% детей, погибает 250–500 тыс. человек. Экономический ущерб при этом составляет от 1 до 6 млн долларов США на 100 тыс. населения. [1]. Во время эпидемий резко возрастает смертность лиц старше 65 лет и детей раннего возраста, а также среди контингента, имеющего различные хронические заболевания [2]. Отдельную группу риска представляют медицинские работники, работники транспорта и сферы обслуживания.

Наиболее эпидемиологически и экономически эффективным средством профилактики гриппа является вакцинация [2]. Принято считать, что сезонные гриппозные вакцины защищают от заболевания до 80% взрослых и детей [3]. Смертность в старшей возрастной группе снижается в десятки раз. Более 10 стран, включая Российскую Федерацию, производят гриппозные вакцины. Их готовят из актуальных штаммов вируса гриппа, рекомендуемых экспертами Всемирной организации здравоохранения, они имеют свои преимущества и при правильном использовании эффективно защищают привитых от развития заболевания. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано и применяется более 10 различных противогриппозных иммунобиологических препаратов [1], которые условно делят на «живые» и «инактивированные». В свою очередь, инактивированные вакцины различают по степени расщепления вируса гриппа на цельновирионные, субъединичные и сплит-вакцины.

Тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол Плюс (далее ВГП) — отечественная гриппозная вакцина с высоким профилем безопасности, соответствующая международным требованиям по эффективности для гриппозных вакцин, не содержит консерванта, выпускается в удобной, готовой к применению упаковке — шприц-дозе и применяется для массовой иммунизации детей с возраста 6 мес против гриппа. ВГП содержит водорастворимый иммуoadъювант Полиоксидоний, введение которого в состав вакцины позволило в 3 раза снизить содержание вирусных антигенов по сравнению с зарубежными аналогами и проводить мягкую коррекцию иммунного статуса [4, 5].

Современная стратегия борьбы с гриппом включает и массовую вакцинацию определенных групп здоровых людей. Прежде всего это относится к детям, посещающим организованные коллективы, т.к. они не только имеют высокую заболеваемость, но и являются источником инфекции для других детей в детских учреждениях, членов семьи, беременных женщин. Однако дети в возрасте 6–7 лет должны прививаться планово, в связи с чем возникает вопрос, насколько эффективно и безопасно сочетанное введение ВГП с вакцинами Национального календаря прививок.

**Цель исследования:** оценить безопасность и эффективность применения отечественной вакцины при сочетанной иммунизации с вакцинами Национального календаря профилактических прививок.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В эпидемических сезонах 2011/2012 и 2012/2013 гг. для исследования безопасности и эффективности ВГП при раздельном и сочетанном введении с вакцинами Национального календаря прививок на базе ФГБУ

«НИИДИ» ФМБА России проведена вакцинация 100 детей, подлежащих возрастным ревакцинациям против дифтерии, столбняка, кори, паротита и краснухи. Из них 74 ребенка в возрасте 6–7 лет, 5 — в возрасте 5 лет и 21 — в возрасте 8–11 лет в связи с отставанием от графика возрастных ревакцинаций. Дизайн исследования: открытое, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах.

В исследуемые группы были включены дети, привитые ВГП,  $n = 20$ ; ревакцинированные препаратом АДС-М —  $n = 20$ , против кори, паротита и/или краснухи (ККП) —  $n = 20$ , вакцинированные ВГП + ревакцинация против кори, паротита и/или краснухи (ККП) —  $n = 20$ ; вакцинированные ВГП + вторая ревакцинация АДС-М —  $n = 20$  (табл. 1). Всего ВГП было привито 60 детей.

### Объект исследования

Объектом для исследования послужила гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина, содержащая антигены, полученные с применением технологии выращивания вируса в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит не менее 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2), 5 мкг типа В (производства «Эбботт Биолоджикалз Б.В.») и 500 мкг иммуoadъюванта Полиоксидоний в фосфатно-солевом буфере; не содержит консерванта.

Для сочетанной иммунизации в рамках Национального календаря прививок использовали зарегистрированные на территории России отечественные и зарубежные препараты: АДС-М, диавакцину (корь-паротит), вакцину против краснухи живую аттенуированную (Индия) и Приорикс (Бельгия).

Вакцинацию проводили в соответствии с инструкциями к вакцинам, не ранее 1 мес после перенесенного острого или обострения хронического заболевания. У 89 привитых в анамнезе имели место различные фоновые формы патологии (табл. 2): органическое поражение центральной нервной системы в стадии компенсации и стабилизации, частые и длительные заболевания, инфицирование микобактерией туберкулеза, остаточные явления туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, заболевания почек, а также ВИЧ-инфицирование. В целом 38% привитых составили дети с ВИЧ-инфекцией, 30% — с органическими заболеваниями центральной нервной системы. Данные категории детей являются группой риска по тяжелому течению и высокой частоте летальных исходов инфекционных заболеваний, в т.ч. гриппа.

В группу сочетанной с ВИЧ-инфекцией патологией вошли дети с болезнями центральной нервной системы, аллергическими заболеваниями, хроническим гепатитом С, врожденными пороками сердца, внутриутробными инфекциями. Неврологические расстройства были представле-

**Таблица 1.** Клинические группы детей

Группа	Вакцинация	n
1	ВГП	20
2	RV АДС-М	20
3	RV ККП / КП	20
4	ВГП + RV АДС-М	20
5	ВГП + RV ККП	20
Всего:		100

**Таблица 2.** Анамнестические группы привитых детей, абс. число

Группа	ВГП	ВГП + АДС-М	ВГП + ККП	АДС-М	ККП	Всего
ВИЧ	4	7	5	3	1	20
Сочетанная с ВИЧ	9	2	2	2	3	18
Заболевания ЦНС	6	6	11	4	3	30
ИМБТ, ТВГЛУ	-	-	-	4	7	11
ЧДБД	-	1	-	-	2	3
Сочетанная	-	3	1	1	-	5
Почечная патология	-	-	-	-	1	1
Генетика	-	-	1	-	-	1
Здоровые	1	1	-	6	3	11
Всего:	20	20	20	20	20	100

Примечание. ИМБТ — инфицированные микобактерией туберкулеза, ЧДБД — часто и длительно болеющие дети, ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, ЦНС — центральная нервная система.

ны резидуально-органической патологией центральной нервной системы, детским церебральным параличом, эпилепсией. Один ребенок имел генетическое заболевание (миопатия Дюшенна) и один — идиопатический нефротический синдром, гормонозависимый вариант.

#### Методы исследования

Все дети наблюдались в срок от 1-х по 30-е сутки после прививки. Течение поствакцинального периода в течение первых 5 сут оценивали как гладкое или осложненное. Под осложненным течением понимали присоединение после иммунизации интеркуррентных заболеваний, под гладким — их отсутствие. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 5 или позднее 5-х сут при вакцинации против кори, паротита краснухи, разделяли по общепринятым критериям:

- на слабо выраженные — наличие субфебрильной температуры тела (до 37,5°C) при отсутствии симптомов интоксикации;
- средней выраженности — подъем температуры тела от 37,6 до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита);
- сильно выраженные — лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации.

При отсутствии повышения температуры тела, симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции расценивали:

- как слабо выраженные, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 25 мм в диаметре;
- средней выраженности — при диаметре 25–50 мм;
- сильно выраженные — при диаметре более 50 мм.

В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям — слабую, средней степени и выраженную. Далее оценивали состояние пациентов в течение 30 сут после прививки.

С целью оценки иммунологической эффективности вакцинации у привитых проводили сбор сывороток до вакцинации и на 30-е сут после прививки. Сыворотки на антитела к вирусу гриппа исследовали в реакции торможения гемагглютинации в лаборатории НИИ гриппа с диагностикомом, приготовленным на основе антигенов эпидемических штаммов вируса грип-

па A/H1N1/California/07/09, A/California/7/2009, A/H3N2/Victoria/361/11 и B/Wisconsin/1/10.

Изучение антител против кори, паротита, дифтерии осуществляли в лабораториях ФГБУ «НИИДИ» ФМБА России.

Антитела к кори, паротиту, краснухе определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного качественного выявления иммуноглобулинов класса G к вирусу паротита в сыворотке крови «ВектоПаротит-IgG» и иммуноферментного количественного определения иммуноглобулинов класса G к вирусам кори и краснухи в сыворотке крови «ВектоКорь-IgG», «ВектоРубелла-IgG» («Вектор-Бест», Россия). Измерение оптической плотности в лунках с исследуемыми образцами проводили спектрофотометрически, с использованием микропланшетного ридера SUNRISE (TECAN, Австрия): основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 620 нм. Расчет результатов анализа по выявлению образцов, содержащих и не содержащих IgG к вирусам паротита, кори и краснухи, осуществляли в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями.

Иммуногенность вакцины оценивали по уровню серопротекции: доля лиц, выработавших защитные титры антител (для кори —  $\geq 0,2$  МЕ/мл, для краснухи —  $\geq 25$  МЕ/мл, для паротита —  $\geq 0,336$  о.е. для указанных тест-систем), и доли лиц, у которых был зафиксирован четырехкратный прирост титра антител после ревакцинации. Дифтерийные антитела определяли в реакции пассивной гемагглютинации микрометодом с использованием «Диагностикума эритроцитарного дифтерийного антигенного жидкого» («Биомед», Россия). Для постановки использовали 72-луночные планшеты производства «Медполимер» (Россия). Серологическую эффективность ревакцинации АДС-М определяли по доле лиц с четырехкратным приростом титра антител к дифтерийному анатоксину и серопротекции (процент привитых с защитным титром антител  $\geq 1:20$ ).

Для гриппозной вакцины оценивали сероконверсию (доля лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации), которая должна составлять не менее 40%, уровень серопротекции (процент лиц с защитным титром антител  $\geq 1:40$  до и после вакцинации) — не менее 70% и кратность нарастания титров по сравнению с исходной сывороткой — не менее 2,5.

### Статистическая обработка данных

Результаты исследований статистически проанализированы при помощи *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Вариационный анализ полученных результатов осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica v. 6.0 (Statsoft Inc., США). В таблицах указаны средние значения соответствующих параметров (М), ошибки среднего (m) или приведено процентное выражение (%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты исследования реактогенности вакцин

Оценку реактогенности вакцин выполняли в поствакцинальном периоде с 0-х по 5-е сут исследования при введении ВГП, АДС–М и с 5-х сут вакцинального периода при введении вакцин против кори, паротита и краснухи. Анализовали жалобы на лихорадку и другие общие симптомы, такие как появление системных реакций, а также боль в месте инъекции, наличие гиперемии и отека как симптомы местных реакций. Всего зарегистрировано 7 (7%) системных реакций и 4 (4%) местных. Симптомы имели слабую и среднюю степень выраженности (табл. 3).

Местные реакции зарегистрированы в группах, привитых АДС–М (как при раздельном, так и сочетанном с ВГП введении), по 1 (5%) ребенку в каждой группе. Изменения наблюдали в месте введения дифтерийно-столбнячного анатоксина в виде гиперемии до 2,5 см и отека до 5 см (слабой и средней степени выраженности). Кроме того, двое детей жаловались на легкую болезненность при надавливании в месте введения вакцины [по 1 (5%) ребенку в каждой группе]. В месте введения ВГП местных реакций не зарегистрировано ни в одной группе привитых. Во всех случаях местные реакции развивались в первые 2 сут после введения вакцин, не влияли на самочувствие детей, сохранялись не более 1–3 сут и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл. 4).

В группе привитых ВГП общая реакция слабой степени в виде повышения температуры тела до 37,4°C зарегистрирована только у 1 (5%) ребенка с ВИЧ-инфекцией. Общие реакции слабой и средней степени выраженности зафиксированы в группах привитых против кори, паротита, краснухи — по 2 ребенка в группе сочетанной вакцинации с ВГП и без вакцинации против гриппа (по 10% в каждой группе). Системные реакции в данной группе были представлены температурными реакциями от 37,5 до 37,8°C. Также у одного ребенка с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов в анамнезе помимо температуры на 7-е сут после прививки появились сыпь по типу коревой и катар верхних дыхательных путей. Симптомы имели легкий кратковременный характер, сохранялись 2 сут. В группах привитых АДС–М и АДС–М + ВГП зарегистрированы общие реакции в виде небольшого повышения температуры тела: по одному ребенку в каждой группе (по 5%). Во всех случаях системные поствакцинальные реакции развивались в разгаре вакцинального периода, не вызывали нарушения самочувствия привитых, сохранялись не более 1–2 сут, купировались самостоятельно и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл. 5).

Статистически достоверных различий в группах привитых по частоте и степени выраженности поствакцинальных реакций не обнаружено. Сильно выраженных реакций и поствакцинальных осложнений не зарегистрировано ни в одной группе привитых.

Таким образом, развитие местных и общих вакцинальных реакций при сочетанном введении было обусловлено не ВГП, а сопутствующей вакциной, и по частоте не отличалось от таковых при раздельном введении препаратов.

В течение 30 сут после прививки оценивали заболеваемость детей интеркуррентными инфекциями (табл. 6). Всего заболело 12 (12%) детей: у 10 — эпизоды острых респираторных инфекций, ринофарингиты (в одном случае осложненный бронхитом); у 1 зарегистрирована

Таблица 3. Число детей с местными и общими реакциями

Группа	ВГП (n = 20)		ВГП + АДС-М (n = 20)		ВГП + ККП (n = 20)		АДС-М (n = 20)		ККП (n = 20)		Всего (n = 100)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Число детей с общими реакциями	1	5	1	5	2	10	1	5	2	10	7	7
Число детей с местными реакциями*	-	-	2	5	-	-	2	5	-	-	4	4
Всего:	1	5	3	10	2	10	3	10	2	10	11	11

Примечание. \* — в т.ч. болезненность.

Таблица 4. Частота и характер местных реакций у привитых детей

Тип реакции	ВГП (n = 20)		ВГП + АДС-М (n = 20)		ВГП + ККП (n = 20)		АДС-М (n = 20)		ККП (n = 20)		Всего (n = 100)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Гиперемия 2,5 см	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	1	1
Отек 5 см	-	-	-	-	-	-	1	5	-	-	1	1
Болезненность	-	-	1	5	-	-	1	5	-	-	1	1
Всего:	-	-	2	10	-	-	2	10	-	-	4	4

Таблица 5. Число детей с общими поствакцинальными реакциями

Тип реакции	ВГП (n = 20)		ВГП + АДС-М (n = 20)		ВГП + ККП (n = 20)		АДС-М (n = 20)		ККП (n = 20)		Всего (n = 100)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	А.ч	%
Температура тела 37,1–37,6°C	1	5	1	5	1	5	1	5	-	-	4	4
Температура тела 37,6–38,4°C*	-	-	-	-	1	5	-	-	2	10	3*	3
Сыпь, катар верхних дыхательных путей*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1*	1
Всего:	1	5	1	5	2	10	1	5	1	10	8	8

Примечание. \* — у одного и того же ребенка.

Таблица 6. Частота интеркуррентных заболеваний у привитых детей в течение 30 сут после вакцинации

Заболевание	ВГП (n = 20)		ВГП + АДС-М (n = 20)		ВГП + ККП (n = 20)		АДС-М (n = 20)		ККП (n = 20)		Всего (n = 100)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Острая респираторная инфекция	3	15	1	5	3	15	-	-	3	15	10	10
Обострение <i>H. labialis</i>	-	-	-	-	1	5	-	-	-	-	1	1
Острая кишечная инфекция	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5	1	1
Всего:	3	15	1	5	4	20	-	-	4	20	12	12

Таблица 7. Результаты исследования сывороток крови на противодифтерийные антитела

Группы наблюдения	n	Исходный титр антител, М ± m	Титр антител после ревакцинации, М ± m	Уровень сероконверсии, %	Уровень серопротекции, %
Вакцинация АДС-М	20	1:650 ± 227,5	2100 ± 216,8	80	100
Вакцинация АДС-М + ВГП	20	1:1006 ± 248,9	2560	65	100

острая кишечная инфекция и у 1 привитого ребенка с ВИЧ-инфекцией в анамнезе наблюдалось обострение *Herpes labialis* на 11-е сут после вакцинации против кори, паротита, краснухи и гриппа. Интеркуррентные заболевания развивались в поствакцинальном периоде чаще у привитых живыми вакцинами, вне зависимости от того, вводились они отдельно или в сочетании с ВГП (по 20% в каждой группе). Это может быть обусловлено остаточным иммуносупрессивным действием коревого вируса, описанным в литературе. В группах привитых АДС-М + ВГП частота сопутствующих заболеваний составила 5%, в группе получивших только ВГП — 15%.

В группе детей с ВИЧ-инфекцией частота интеркуррентных заболеваний отличалась от таковой у детей с ВИЧ-негативным статусом более чем в 2 раза и составила 18,9% (7 из 37 привитых) по сравнению с 7,9% (5 из 63 привитых). Частота заболеваний после вакцинации живыми вакцинами против кори, паротита, краснухи (67% интеркуррентных заболеваний) достоверно не отличалась в группах с моно- и сочетанной с ВГП вакцинацией.

Таким образом, сочетанное введение ВГП с другими вакцинами не влияло на частоту развития интеркуррентных инфекций, развитие которых в большей степени было связано с фоновым состоянием здоровья детей (описана высокая частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями у ВИЧ-инфицированных детей)

и использованием живых вакцин. Полученные данные подтверждают целесообразность профилактики наслоения сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей в поствакцинальном периоде.

#### Оценка иммунологической эффективности вакцинации

Изучение динамики титра противодифтерийных антител показало, что только 15% (6 из 40) детей, вошедших в исследуемую группу (n = 40), к моменту возрастной второй ревакцинации против дифтерии были серонегативными (титр антител ≤ 1:20). Четверо из них вошли в группу моновакцинации АДС-М, двое — в группу сочетанной иммунизации. 65% детей к моменту ревакцинации сохраняли высокие дифтерийные титры (1:160 и более) и, соответственно, 20% имели титры 1:40–1:80 (табл. 7).

После вакцинации в обеих группах привитых наблюдали статистически достоверное нарастание титров антител к 30-м сут, наиболее выраженное, как и следовало ожидать, у лиц с исходно низким их уровнем (1:20–1:80). Уровень сероконверсии составил 80 и 65%, соответственно. Результаты лабораторного обследования показали, что сочетанная вакцинация АДС-М и ВГП не влияет на уровень сероконверсии противодифтерийных антител. Разница в показателях является статистически недо-

**Таблица 8.** Результаты исследования сывороток крови на паротитные, коревые и краснушные антитела у привитых детей

Группы наблюдения	n	Исходный титр антител, М ± m	Титр антител после RV, М ± m	Уровень сероконверсии, %	Уровень серопротекции, %
Паротит	19	0,16 ± 0,09	0,84 ± 0,13	79	89,5
Паротит + ВГП	20	0,23 ± 0,08	1,0 ± 0,15	55	85
Корь	19	0,24 ± 0,12	2,64 ± 0,47	79	100
Корь + ВГП	20	0,4 ± 0,11	1,38 ± 0,37*	40	90
Краснуха	13	95,1 ± 20,04	240,6 ± 35,7	46	100
Краснуха + ВГП	15	280,1 ± 50,4	390,7 ± 55	27	100

Примечание. \* —  $p \leq 0,05$ .

**Таблица 9.** Результаты исследования на противогриппозные антитела сывороток крови привитых детей

Группы наблюдения	Штамм	n	Исходный титр антител (М ± m)	Титр антител через 30 дней (М ± m)	Кратность нарастания титров антител	Уровень сероконверсии, %	Уровень серопротекции, %
ВГП	А/Н1N1	20	23,9	288,4	9,8	90	95
ВГП + АДС-М		20	34,8	242,5	7,0	85	85
ВГП + ККП		20	20,0	171,5	8,6	85	85
ВГП	А/Н3N2	20	12,7	77,3	6,1	75	80
ВГП + АДС-М		20	9,0	25,5	2,8*	45	40*
ВГП + ККП		20	7,1	27,3	3,9	50	45*
ВГП	В	20	31,4	74,6	2,4	45	95
ВГП + АДС-М		20	29,3	56,6	1,9	30	80
ВГП + ККП		20	28,3	80,0	2,8	45	95

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

стоверной. Число детей, имевших после ревакцинации защитные титры ( $> 1:20$ ), составило 100% в обеих группах, при этом 95 и 100%, соответственно, имели высокие титры.

Исследование сывороток крови до вакцинации на коревые, паротитные и краснушные антитела показало, что 74% (29 из 39) детей к моменту возрастной ревакцинации были серонегативны к паротиту, 66,6% (26 из 39) — не защищены от кори (титр  $\leq 0,2$ ) и 25% (7 из 28) — от краснухи (титр  $< 25,0$ ). Только трое детей к моменту ревакцинации против кори имели титр антител более 1,0; титр к краснухе выше 100 имели 13 из 21 ребенка с защитными титрами (62%).

К 30-м сут после ревакцинации в обеих группах привитых (при раздельном и сочетанном с ВГП введении) наблюдали статистически достоверное нарастание титров антител.

Уровень сероконверсии паротитных антител после раздельного и сочетанного с ВГП введения составил 79 и 55%, уровень серопротекции — 89,5 и 85%, соответственно ( $p > 0,05$ ). В целом 12,8% (5 из 39) детей остались незащищенными после ревакцинации. На синтез краснушных антител достоверного влияния сочетанное введение также не оказало. Процент лиц, выработавших защитные титры антител, составил 100% в обеих группах привитых.

При изучении синтеза коревых антител были обнаружены различия при сочетанном и раздельном введении с ВГП (табл. 8). Уровень сероконверсии составил 79% при моновакцинации и 40% при сочетанной, защитные титры имели 100 и 90% детей, соответственно.

Анализ динамики уровня гриппозных антител в парных сыворотках 60 детей (20 вакцинированы ВГП, 20 — ВГП совместно с АДС-М и 20 — ВГП совместно с ККП) представлен в табл. 9. До прививки от 40 до 55% детей не имели защитных титров иммуноглобулинов против эпидемических штаммов вируса гриппа А/Н1N1 и В, а серонегативными по штамму А/Н3N2 оказались 70–90%.

Иммунизация только ВГП привела к достижению соответствующих международным стандартам уровней сероконверсии (от 45 до 90%) для всех трех вакцинных штаммов и высоких уровней серопротекции (от 80 до 95%). Кратность нарастания титров антител к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 также была высокой и составила 9,8 и 6,1, соответственно. Однако для штамма В средняя кратность нарастания антител составила 2,4; вероятно, это связано с тем, что большая часть детей (60%) были серопозитивными до начала вакцинации.

Сочетанное введение с вакцинами АДС-М и ККП практически не повлияло на иммуногенность ВГП по штамму А/Н1N1. Уровни серопротекции и сероконверсии составили по 85%, кратность нарастания антител была несколько ниже и составила 7,0 и 8,6 для сочетанной с АДС-М и ККП вакцинации, соответственно.

По штамму А/Н3N2 выявлено существенное снижение сероконверсии (до 45 и 50%;  $p > 0,05$ ) при сочетанной вакцинации с вакцинами АДС-М и ККП, а также достоверное снижение показателя серопротекции (до 40 и 45%;  $p < 0,05$ ), соответственно (см. табл. 9). Кратность нарастания антител составила 2,8 и 3,9 и нахо-

дилась в пределах нормы, но была в 2,2 и 1,6 раза ниже (в сочетании с АДС–М и ККП, соответственно), чем при моновакцинации ВГП.

В отношении штамма В сочетанная вакцинация ВГП с вакцинами Национального календаря против кори, паротита и краснухи не привела к снижению показателей иммуногенности противогриппозной вакцины. Показатели сероконверсии и серопротекции оставались на том же уровне, что и при моновакцинации ВГП (по 45 и 95%, соответственно). Уровень кратности нарастания антител был равен 2,8. При совместном введении с вакциной АДС–М наблюдалось статистически не значимое ( $p > 0,05$ ) снижение показателей уровня серопротекции, сероконверсии и кратности нарастания титров антител (30 и 80%; 1,9, соответственно).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцина Гриппол Плюс обладает низкой реактогенностью, высокой безопасностью и может вводиться сочетан-

но с вакцинами, применяемыми в рамках Национального календаря прививок вне зависимости от соматической патологии ребенка. Местные и общие реакции слабой и средней степени развиваются в единичных случаях, сочетанное введение вакцин не влияет на их частоту и выраженность.

Развитие интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде обусловлено состоянием здоровья привитых и ассоциировано с введением живых вакцин.

Сочетанное применение указанной вакцины с вакцинами, предусмотренными в календаре прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями, не влияет на динамику синтеза (серопротекцию, сероконверсию) противодифтерийных, противопаротитных и противокраснушных антител, но снижает синтез антикоревых; дифтерийная и коревая вакцина при сочетанном введении с указанной вакциной, в свою очередь, подавляют антителогенез к штамму вируса гриппа А/Н3N2.

### REFERENCES

1. Petrov R.V., Haitov R.M., Nekrasov A.V., Pinegin B.V., Ivanova A.S., Puchkova N.G., Klimova S.V., Golubeva N.M., Bahus G.O., Arshinova S.S., Masternak T.B. *Immunologija*. 2003; 3: 8–15.
2. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR*. 2010; 59 (8). Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5908.pdf>
3. Tatochenko V.K., Ozereckovskij N.A. *Immunoprofilaktika-2011. Spravochnik*. [Immunoprophylaxis. Reference book]. Moscow, 2011. 198 p.
4. Sencova T.B., Balabolkin I.I., Bulgakova L.A., Korotkova T.N. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2003; 2 (3): 8–17.
5. Gendon Y. *Adv. Biotechnol. Process*. 1990; 14: 159–201.