

Д.А. Новикова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, А.Г. Гайворонская<sup>1</sup>, М.И. Броева<sup>1</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт Центра семейной вакцинопрофилактики

## Контактная информация:

Новикова Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: novikovada@nczd.ru

Статья поступила: 26.05.2015 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Благодаря комбинированным вакцинам, содержащим бесклеточный коклюшный компонент и обладающим низкой реактогенностью, увеличивается охват населения иммунизацией против управляемых инфекций. Вместе с тем безопасность вакцинации детей с различными отклонениями в состоянии здоровья, а также имеющих в анамнезе недоношенность, требует дополнительного изучения. В статье представлены результаты анализа реактогенности пентавакцины для детей АаКДС-ИПВ/ХИБ при первичной вакцинации и ревакцинации недоношенных детей ( $n = 85$ ), а также вакцинации здоровых доношенных детей ( $n = 1433$ ), привитых в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок с отставанием по срокам. Частота поствакцинальных реакций в группе детей, рожденных недоношенными, и у здоровых детей не различалась и составила 41,2 и 45,0%, общих реакций — 18,8 и 22,4%, местных реакций — 25,8 и 27,9%, соответственно. Поствакцинальные реакции были слабо или умеренно выраженными, не требовали лечения и проходили полностью к концу 3-х сут поствакцинального периода. Одновременное введение пентавакцины с вакциной против гепатита В или конъюгированной пневмококковой вакциной у детей, рожденных недоношенными, не влияло на течение поствакцинального периода. Реактогенность пентавакцины увеличивалась вместе с кратностью введения вакцины в первичной серии вакцинаций.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, вакцинация, реактогенность, пентавакцина, коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, гемофильная инфекция типа b.

(Для цитирования: Новикова Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт Центра семейной вакцинопрофилактики. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 392–395. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1376)

## ВВЕДЕНИЕ

Постоянное усовершенствование прививочных программ позволяет контролировать основные инфекционные заболевания, в т.ч. угрожающие жизни детей

раннего возраста [1–3]. Особенно актуальны вопросы вакцинации недоношенных детей в связи с их склонностью к ряду инфекций и тяжестью течения заболеваний. Так, при коклюше в первые месяцы жизни относи-

D.A. Novikova<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, A.G. Gayvoronskaya<sup>1</sup>, M.I. Broeva<sup>1</sup>, M.V. Fedoseenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Safety Analysis for Pentavaccine Used in Premature Infants: Family Vaccination Centre's Experiment

Combined vaccines containing non-cellular pertussis component and having low reactogenicity, increase vaccination coverage against controllable infections. However, the safety of vaccination in children dealing with health issues, as well as those having a history of premature infancy, requires additional research. The article presents reactogenicity analysis for the DTP-IPV/HIB pentavaccine during primary vaccination and revaccination of premature infants ( $n = 85$ ), as well as vaccination of mature newborns ( $n = 1433$ ) inoculated in accordance with the national Vaccination Calendar behind the schedule. The occurrence of post-vaccinal reactions in the premature infant group was the same as in the mature infant group and amounted to 41.2% and 45.0%; the occurrence of common reactions was 18.8% and 22.4%; local effects measured 25.8% and 27.9% respectively. Post-vaccinal reactions were either weak or moderate, not requiring treatment, and they would completely disappear by the end of the third post-vaccinal day. Simultaneous injection of pentavaccine and Hepatitis B vaccine and pneumococcal conjugate vaccine in children with a history of premature infancy, showed no influence during the post-vaccinal period. The reactogenicity of pentavaccine increased along with the vaccination ratio during the primary series of vaccinations.

**Key words:** premature infants, vaccination, reactogenicity, pentavaccine, pertussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, Haemophilus influenzae type B.

(For citation: Novikova D.A., Namazova-Baranova L.S., Gayvoronskaya A.G., Broeva M.I., Fedoseenko M.V. Safety Analysis for Pentavaccine Used in Premature Infants: Family Vaccination Centre's Experiment. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (3): 392–395. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1376)

тельный риск смерти для недоношенных по сравнению с их доношенными сверстниками составляет 1,86 [3]. Из-за особенностей формирования и развития бронхолегочной системы у недоношенных детей пневмококковая инфекция поражает их в первую очередь, а относительный риск инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b (ХИБ), составляет 1,5 [2–4]. В связи с этим разработка персонализированного календаря вакцинации с использованием современных комбинированных вакцин, снижающих инъекционную нагрузку и обладающих высоким профилем безопасности и иммуногенности, является приоритетной задачей в сфере защиты от инфекционных заболеваний детей, родившихся преждевременно.

Перечисленным выше критериям соответствует впервые лицензированная в 1997 г. в Швеции и зарегистрированная в России в 2008 г. пентавалентная вакцина. Она представляет собой комбинированный препарат, содержащий 2 компонента ацеллюлярной коклюшной вакцины (коклюшный анатоксин и филаментозный гемагглютинин), дифтерийный и столбнячный анатоксины, инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ) и вакцину против инфекции, вызываемой ХИБ. Вакцина включена в графики вакцинации детей различных стран мира (как на первом году жизни для первичной вакцинации, так и для ревакцинации на втором году). В многоцентровых исследованиях свойств пентавакцины доказана безопасность [5], хорошая переносимость и высокая иммуногенность препарата в отношении всех антигенов, включенных в его состав, при использовании разных графиков вакцинации [6, 7].

Внедрение в практику комбинированных вакцин, содержащих бесклеточный коклюшный компонент и обладающих низкой реактогенностью, единогласно рассматривают как возможность увеличить охват вакцинацией против управляемых инфекций, особенно среди детей с отклонениями в состоянии здоровья [3]. Согласно методическим указаниям МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактики» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26.05.2002 г.), п. 9.2, рекомендуется прививать недоношенных детей всеми вакцинами после стабилизации их состояния на фоне адекватной прибавки веса и при исключении противопоказаний. Тем не менее недоношенные дети по-прежнему составляют значительную долю непривитых или несвоевременно привитых детей [3, 8, 9].

В настоящее время имеется ряд публикаций о результатах российского опыта вакцинации и ревакцинации пятикомпонентной педиатрической вакциной АаКДС-ИПВ/ХИБ как здоровых детей, так и детей с неврологической и аллергической патологией, с первичной иммунной недостаточностью, часто болеющих респираторными инфекциями, а также имеющих в анамнезе реакции на предшествующую вакцинацию цельноклеточной коклюшной вакциной [10]. Данных о консолидированном опыте иммунизации пятикомпонентной вакциной недоношенных детей опубликовано не было.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Ниже представлен анализ безопасности применения пентавалентной педиатрической вакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ на примере детей в возрасте от 6 мес до 3 лет с недоношенностью в анамнезе (гестационный возраст < 38 нед) и здоровых доношенных детей с отставанием по срокам вакцинации, установленным Национальным календарем профилактических прививок. Наблюдение осуществлялось в отделении вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья консультивно-диагностического центра Института профилактической педи-

атрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей (Москва). Период наблюдения — с января 2014 по февраль 2015 г.

Разрешение на вакцинацию дети получали после осмотра педиатром с учетом заключения и рекомендаций узких специалистов (по необходимости невролога, гематолога, кардиолога, аллерголога) и инструкции к препарату. От родителей было получено информированное согласие на проведение манипуляции и последующую обработку персональных данных.

При оценке реактогенности учитывали появление в поствакцинальном периоде (до 5 сут) общих (длительный плач, повышение температуры тела до 38–39 и выше 39°C, вялость, капризность, раздражительность, снижение аппетита) и местных (гиперемия и припухлость размером от 2 см в диаметре, боль при надавливании) симптомов. Мониторинг состояния пациентов проводили посредством телефонного опроса родителей. В случае появления поствакцинальной реакции детей осматривал педиатр.

Подсчитывали число пациентов, имеющих те или иные нежелательные явления в поствакцинальном периоде, осуществляли сравнение в группе недоношенных детей и детей, рожденных в срок. Производили оценку зависимости поствакцинальных реакций от кратности введения пентавакцины и ее совместного применения с другими иммунобиологическими препаратами в рамках национального календаря.

В период наблюдения переносимость пентавакцины была оценена у всех недоношенных детей, получивших ее в качестве первичной серии и для ревакцинации (основная группа;  $n = 85$ ). Детей, родившихся с гестационным возрастом < 32 нед, в наблюдаемой группе было 14 (16%), с гестационным возрастом 33–35 нед — 28 (33%), 35–37 нед — 43 (51%) человека. Средний возраст поступивших для вакцинации недоношенных детей составил  $11 \pm 2$  мес. При этом нами было отмечено, что глубоконедоношенные дети (гестационный возраст < 32 нед) начинают вакцинацию значительно позже, чем дети, родившиеся с гестационным возрастом 35–37 нед ( $16 \pm 4$  и  $6 \pm 2$  мес, соответственно;  $p < 0,05$ ). В момент обращения бронхолегочная дисплазия была обнаружена у 28% детей, ретинопатия недоношенных — у 18%, атопический дерматит — у 46%, детский церебральный паралич — у 16%, задержка психоречевого развития — у 25%, компенсированные врожденные пороки сердца — у 6%, нефротический синдром — у 4%, рахит 2-й степени — у 19%, гипотрофия 2–3-й степени — у 14%.

Группу сравнения составили здоровые дети ( $n = 1433$ ), привитые с отставанием по срокам. Средний возраст детей этой группы составил  $10 \pm 3$  мес.

После вакцинации у детей, имевших в анамнезе недоношенность, не было отмечено обострения основного заболевания даже в отдаленные (до 4 нед) сроки. За период активного наблюдения наших пациентов (до 5 сут после проведенной прививки) отмечалась хорошая переносимость пентавакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ; общие и местные поствакцинальные реакции носили ожидаемый характер. Общие и/или местные нежелательные явления были зарегистрированы у 645 (45%) здоровых детей и 35 (41,2%) детей, родившихся недоношенными, имеющих хронические заболевания (табл. 1).

У пациентов основной группы из общих реакций преобладали нарушение аппетита, капризность и раздражительность. Ни у одного из наблюдаемых нами детей, имеющих в анамнезе недоношенность, не было отмечено повышения температуры выше 39°C. Местные поствакцинальные реакции были слабо или умеренно

**Таблица 1.** Переносимость пентавакцины у здоровых детей и детей, родившихся недоношенными

Показатели	Недоношенные дети n = 85, абс. (%)	Здоровые дети n = 1433, абс. (%)
Общие нежелательные явления:	16 (18,8)	322 (22,4)*
• длительный плач	14 (16,5)	120 (8,4)
• температура тела 38–39°C	5 (5,9)	68 (4,7)*
• температура тела > 39°C	-	15 (1,0)
• вялость, капризность, раздражительность	15 (17,6)	235 (16,4)*
• снижение аппетита	15 (17,6)	160 (11,2)
Местные нежелательные явления:	22 (25,8)	401 (27,9)*
• гиперемия в месте инъекции $\geq 2$ см	17 (20,0)	289 (20,2)*
• припухлость в месте инъекции $\geq 2$ см	12 (14,1)	193 (13,5)*
• боль в месте инъекции	4 (4,7)	52 (3,6)*
Всего	35 (41,2)	645 (45)*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  (статистический анализ выполнен с помощью программы BIOSTAT, использован критерий  $\chi^2$ ).

**Таблица 2.** Переносимость сочетанного введения пентавакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ с другими иммунобиологическими препаратами у детей, родившихся недоношенными

Показатели	Пентавакцина n = 49, абс. (%)	Пентавакцина + ВП/ГВ n = 6, абс. (%)	Пентавакцина + ВП/ПИ n = 30, абс. (%)
Общие нежелательные явления	10 (20)	-	5 (17)
Местные нежелательные явления	12 (24)	1 (17)	7 (24)

Примечание. ВП/ГВ — вакцина против вирусного гепатита В, ВП/ПИ — вакцина против пневмококковой инфекции.

выражены: гиперемия и припухлость в месте инъекции появились у небольшого числа детей и не превышали в диаметре 6–7 см. У некоторых детей одновременно регистрировали как общую, так и местную реакцию.

Также было отмечено, что в группе детей, рожденных недоношенными, по сравнению со здоровыми детьми в поствакцинальном периоде чаще ( $p > 0,05$ ) встречались снижение аппетита и длительный (> 2 ч) плач. По другим показателям переносимость пятивалентной вакцины у детей в сравниваемых группах была сопоставимой (см. табл. 1).

В группе недоношенных детей оценивали переносимость сочетанного введения пятивалентной вакцины с вакцинами против гепатита В и конъюгированной вакциной против пневмококковой инфекции. В этих случаях вакцинация различными препаратами проводилась единовременно в разные участки тела. Увеличения реактогенности пентавакцины в результате совместного ее

введения с другими иммунобиологическими препаратами не происходило (табл. 2).

Вместе с тем реактогенность пятивалентной вакцины увеличивалась при увеличении кратности введения в первичной серии вакцинации, однако на ревакцинирующую дозу усиления каких-либо реакций отмечено не было. Как показали наши данные, реакции, возникающие после 1, 2, 3 и 4-го введения пятивалентной вакцины, в группе здоровых детей и детей, родившихся недоношенными, были сопоставимы (рис.).

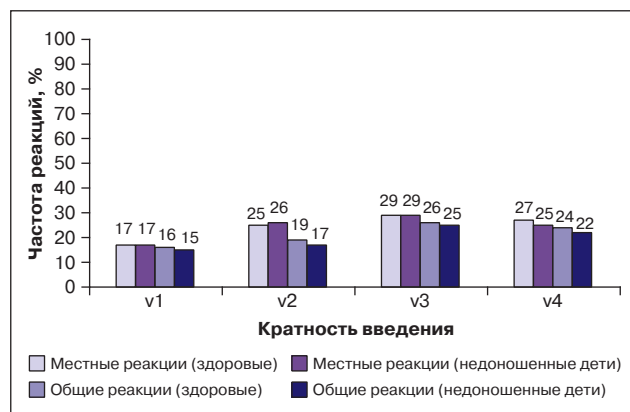
## ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с Национальным календарем прививок Российской Федерации, детей первых 6 мес жизни, в т.ч. недоношенных, необходимо прививать против 8 инфекций [11]. Детям, родившимся недоношенными, особенно необходима своевременная вакцинация против тяжелых респираторных инфекций — коклюша, ХИБ и пневмококковой инфекции. Провести эти прививки с минимальной инъекционной нагрузкой в установленные календарем сроки возможно только при использовании многокомпонентных вакцин и одновременным введением разных вакцин.

В России допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках Национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела [11].

В зарубежных рекомендациях также отмечают, что одновременное введение вакцин увеличивает вероятность того, что ребенок (или взрослый) будет полностью привит в соответствующем возрасте. Отсутствуют доказательства того, что инактивированные вакцины изменяют иммунный ответ на другие вакцины, следовательно, они могут вводиться одновременно с другой вакциной, инактивированной или живой [8].

Недоношенные дети дают адекватный ответ на вакцинацию, а частота реакций и осложнений у них даже несколько ниже, чем у доношенных, поэтому недоношенных детей

**Рис.** Частота развития местных и общих реакций у здоровых детей и детей, родившихся недоношенными, при различной кратности введения пентавакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ

Примечание. V1–4 — очередность введения пятивалентной вакцины.

прививают всеми вакцинами после стабилизации их состояния на фоне адекватной прибавки веса и при исключении противопоказаний. Вакцины вводят в обычных дозах. Глубоконодошенным детям лучше прививать в стационаре 2-го этапа ввиду возможности усиления апноэ [9].

Следует отметить, что в обзоре публикаций о международном опыте применения пентавалентной вакцины [7] не выделяют особых групп детей, вакцинировавшихся пентавакциной. Вместе с тем S. Plotkin и соавт. оценивают хорошую переносимость вакцины для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и ХИБ у всех наблюдаемых детей, в т.ч. привитых с шестинедельного возраста [6, 7].

Аналогичные результаты получены российскими исследователями в результате наблюдений за детьми с различными отклонениями в состоянии здоровья, включая непрогрессирующую патологию центральной нервной системы, проводимых на базе крупных медицинских центров различных регионов России [10, 12–14]. Зарубежные исследователи иммуногенности и безопасности вакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ в сочетании с вакцинацией против гепатита В отмечают хорошую переносимость и высокую иммуногенность как в первичной серии вакцинации детей, так и при ревакцинации [6, 15, 16].

Согласно нашим наблюдениям, имеет место хорошая переносимость пентавакцины АаКДС-ИПВ/ХИБ у детей, родившихся недоношенными. Возникающие поствакцинальные реакции не требовали лечения и проходили полностью к концу 3-х сут поствакцинального периода. Более частые жалобы на повышенную капризность и снижение аппетита в группе детей, родившихся недоношенными, вероятно, связаны с особенностями их развития.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Новикова Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Ткаченко Н.Е. Комбинированная вакцина — эффективная защита от пяти управляемых инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 13–16.
- Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2014. М.: *Педиатр*. 2014. 198 с.
- Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 4: 30–36.
- Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М. 2014. 431 с.
- Nelson J., Yu O., Dominguez-Islas C.P., Cook A.J., Peterson D., Greene S.K., Yih W.K., Daley M.F., Jacobsen S.J., Klein N.P., Weintraub E.S., Broder K.R., Jackson L.A. Adapting group sequential methods to observational postlicensure vaccine safety surveillance: results of a pentavalent combination DTaP-IPV-Hib vaccine safety study. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (2): 131–141.
- Madhi S., Cutland C., Jones S., Groome M., Ortiz E. Immunogenicity and safety of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim™) and monovalent hepatitis B vaccine at 6, 10 and 14 months of age in infants in South Africa. *South Africa Med. J.* 2011; 101: 126–131.
- Plotkin S.A., Liese J., Madhi S., Ortiz E. A DTaP-IPV//PRP-T vaccine: a review of 16 years' clinical experience. *Exp. Rev. Vac.* 2011; 10 (7): 981–1005.
- General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity & Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2011; 60 (RR02): 1–60.
- Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26 мая 2002 г.). М. 2002.
- Харит С.М., Черняева Т.В., Начарова Е.П., Васильева Г.А., Рулева А.А. Ревакцинация детей в возрасте старше 1,5 лет против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 6: 10–15.
- Приказ Минздрава России от 21.03.14 № 125 н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». М. 2014.
- Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Сенникова Н.П., Чемакина Д.С. Опыт применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b у здоровых детей и детей с различными нарушениями здоровья. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 4: 54–59.
- Харит С.М., Йозефович О.В., Каплина С.П., Тимофеева Е.В. Комбинированное применение Пентаксима и Тетраксима для безопасной и своевременной иммунизации детей против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В. *Журнал инфектологии (Приложение)*. 2012; 4: 37–40.
- Снегова Н.Ф., Пушко Л.В., Илларионова Т.Ю., Салкина О.А., Смирнова Ю.В. Результаты применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b у детей с сопутствующими заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 1: 97–100.
- Thisyakorn U., Chotpitayasunondh T., Pancharoen C., Chuenkitmongkol S., Ortiz E. Evaluation of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) at 2, 4, and 6 months of age plus hepatitis B vaccine at birth, 2, and 6 months of age in infants in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2010; 41 (2): 450–462.
- Dutta A., Varghese V., Pemde H. et al. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim) booster dose during the second year of life in Indian children primed with the same vaccine. *Indian Pediatr.* 2012; 49 (10): 793–798.