

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Д.А. Новикова¹, М.В. Федосеенко¹, А.Г. Гайворонская¹,
Н.Е. Ткаченко¹, Т.А. Калюжная¹, Ф.Ч. Шахтагинская¹, М.И. Броева¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Безопасность совместного применения четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 с другими вакцинными препаратами: проспективное исследование серии случаев среди детей здоровых и с различными отклонениями в состоянии здоровья

Контактная информация:

Новикова Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья (раздел «Наука») НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ННПЦЗД

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

Статья поступила: 25.03.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Менингококковая инфекция — острое заболевание, вызываемое *Neisseria meningitidis*, протекающее с разнообразной клинической картиной от назофарингита до менингококкового менингита и менингококцемии. С 2014 г. в России зарегистрирована четырехвалентная конъюгированная вакцина против менингококковой инфекции, которая создает защиту от серогрупп А, С, W-135, Y и может использоваться с девятимесячного возраста до 55 лет. Актуальным вопросом является переносимость вакцины, в т. ч. при совместном применении с другими вакцинными препаратами.

Цель исследования: оценить безопасность применения конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины серогрупп А, С, Y и W-135 при ее совместном применении с другими вакцинными препаратами. **Методы.** В проспективном сплошном исследовании оценивалась переносимость иммунизации конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции как при проведении моновакцинации, так и в сочетании с конъюгированной 13-валентной вакциной против пневмококковой инфекции, вакцинами против кори, краснухи и паротита, вирусного гепатита А, гриппа, ветряной оспы. **Результаты.** Вакцинировано 97 детей в возрасте от 9 мес до 18 лет, из них 20 здоровых и 77 с различными отклонениями в состоянии здоровья (с аллергической патологией, заболеваниями ЛОР-органов, сердечно-сосудистой и нервной системы, заболеваниями легких, а также с орфанными болезнями). Среди привитых общие реакции отмечались у 3/97 (3,1%) детей, местные реакции — у 5 (5,2%). У преобладающего большинства привитых (у 91; 93,8%) четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции поствакцинальный период проходил бессимптомно и гладко. **Заключение.** Показана хорошая переносимость иммунизации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 как при моновакцинации, так и совместно с другими вакцинными препаратами у здоровых детей разных возрастных групп и у пациентов с отклонениями в состоянии здоровья различной степени выраженности.

Ключевые слова: дети, менингококковая инфекция, вакцинация, четырехвалентная конъюгированная менингококковая вакцина, переносимость вакцинации.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Новикова Д.А., Федосеенко М.В., Гайворонская А.Г., Ткаченко Н.Е., Калюжная Т.А., Шахтагинская Ф.Ч., Броева М.И. Безопасность совместного применения четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 с другими вакцинными препаратами: проспективное исследование серии случаев среди детей здоровых и с различными отклонениями в состоянии здоровья. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (2): 156–162. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1717)

ОБОСНОВАНИЕ

Менингококковая инфекция — острое заболевание, вызываемое *Neisseria meningitidis*, протекающее с разнообразной клинической картиной от назофарингита до менингококкового менингита и менингококцемии [1]. В группу риска по развитию менингококковой инфекции попадают дети раннего возраста, подростки и молодые люди, люди пожилого возраста и медицинские работники, а также группа лиц с иммунодефицитными состояниями, реципиенты трансплантатов различных органов, кохлеарных имплантатов, пациенты с нарушением гематоэнцефалического барьера [1–3]. Известно, однако, что более чем в 90% случаев менингококковая инфекция развивается у детей и взрослых, не имеющих хронических заболеваний и факторов риска.

Основные источники инфекции — бактерионосители, лица с клиническими проявлениями острого назофарингита и больные менингококковой инфекцией. Распространение инфекции происходит чаще воздушно-капельным путем, но возможно заражение и за счет контактированных предметов обихода (контактно-бытовой путь). Менингококк — это единственный возбудитель, способный вызывать развитие эпидемий бактериальных менингитов. Подобные вспышки происходят чаще всего в организованных коллективах — школах, студенческих общежитиях, военных казармах. Первые симптомы болезни неспецифические, поэтому и могут быть диффе-

ренцированы неправильно [1, 4]. Дальнейшее молниеносное течение менингококковой инфекции угрожает развитием менингита и сепсиса — наиболее тяжелых или генерализованных форм заболевания, характеризующихся высоким уровнем осложнений и смертности. При этом среди пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции значительно преобладают младенцы в возрасте от 3 до 12 мес жизни, а также дети подросткового возраста [6]. В частности, в Российской Федерации в 2014 г. заболеваемость генерализованной формой менингококковой инфекции детей в возрасте 0–4 лет в 25 раз превышала таковую у взрослых, а заболеваемость среди детей в возрасте до 14 лет составила 71% всех случаев генерализованной менингококковой инфекции [7]. Уровень летальности при генерализованных формах менингококковой инфекции в том же году в России достигал 14%. Согласно статистике, дети первого года жизни и пожилые пациенты (> 65 лет) чаще всего погибают от этой тяжелой патологии — соответственно 20–29 и 35% всех случаев смерти [6].

На сегодняшний день самым надежным способом защиты от менингококковой инфекции является вакцинация [7]. Экстренная химиопрофилактика менингококковой инфекции в очаге вспышечной заболеваемости характеризуется низкой эффективностью, а молниеносное развитие тяжелых форм менингококковой инфекции не позволяет применить вовремя этиотропную анти-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Daria A. Novikova¹, Marina V. Fedoseenko¹, Anna G. Gaivoronskaya¹, Natalia E. Tkachenko¹, Tatiana A. Kaljuzhnaya¹, Furuza Ch. Shakhtakhtinskaya¹, Marika I. Broeva¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Safety of Combination of a Tetravalent Meningococcal Conjugate Vaccine Against Serogroups A, C, Y, W-135 With Other Vaccine Preparations: a Prospective Study of a Series of Cases Among Healthy Children and Children With Various Health Abnormalities

Background. Meningococcal infection is an acute disease caused by *Neisseria meningitidis*, which proceeds with a diverse clinical aspect from nasopharyngitis to meningococcal meningitis and meningococemia. Since 2014, a tetravalent meningococcal conjugate vaccine has been registered in Russia. This vaccine creates protection against serogroups A, C, W-135, Y and can be used from the age of nine months to 55 years. The actual issue is a vaccine tolerability, including when combined with other vaccine preparations.

Objective: Our aim was to evaluate the safety of a tetravalent meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, Y and W-135 when it is combined with other vaccine preparations. **Methods.** A prospective full-design study assessed the tolerability of immunization with a meningococcal conjugate vaccine, both in case of monovaccination and in combination with a pneumococcal 13-valent conjugate vaccine, measles-mumps-rubella, viral hepatitis A, influenza, and chicken pox vaccines. **Results.** 97 children aged from 9 months to 18 years were vaccinated, 20 of them were healthy and 77 had medical issues (with allergic pathology, ENT diseases, cardiovascular and nervous system diseases, lung diseases as well as orphan diseases). Among vaccinated children, general reactions were observed in 3/97 (3.1%) children, local reactions — in 5 (5.2%). The post-vaccination period passed asymptotically and uneventfully in the prevailing majority of children vaccinated with a tetravalent meningococcal conjugate vaccine (in 91, 93.8%).

Conclusion. The immunization with a tetravalent meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, Y, W-135 is well tolerated, both in case of monovaccination and in combination with other vaccine preparations, in healthy children of different age groups and in patients with different health status.

Key words: children, meningococcal infection, vaccination, tetravalent meningococcal conjugate vaccine, tolerability of vaccination.

(**For citation:** Namazova-Baranova Leyla S., Novikova Daria A., Fedoseenko Marina V., Gaivoronskaya Anna G., Tkachenko Natalia E., Kaljuzhnaya Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Furuza Ch., Broeva Marika I. Safety of Combination of a Tetravalent Meningococcal Conjugate Vaccine Against Serogroups A, C, Y, W-135 With Other Vaccine Preparations: a Prospective Study of a Series of Cases Among Healthy Children and Children With Various Health Abnormalities. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 156–162. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1717)

бактериальную терапию. Учитывая это, а также высокую степень риска развития и тяжелого течения менингококковой инфекции у детей, становится понятной актуальность своевременного проведения профилактической вакцинации в педиатрической популяции.

Вакцинация против менингококковой инфекции в России включена в перечень профилактических прививок Национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям с применением полисахаридных менингококковых вакцин предыдущего поколения, которые могут назначаться лишь с возраста 2 лет жизни. Дополнительным ограничением применения полисахаридных вакцин является их непродолжительный защитный эффект (в течение 3–4 лет), что требует последующих ревакцинаций. С созданием семейства усовершенствованных полисахаридных конъюгированных вакцин появилась возможность профилактической, способствующей формированию продолжительного иммунного ответа вакцинации младенцев против менингококковой инфекции, начиная с 9 мес жизни. С момента регистрации четырехвалентной конъюгированной менингококковой вакцины (2005 г.) в мире было проведено множество исследований ее безопасности и иммуногенности [5, 8, 9]. В 2014 г. в России зарегистрирована полисахаридная конъюгированная четырехвалентная вакцина против менингококковой инфекции, а в арсенале российских врачей она появилась лишь в 2015 г. Вакцина создает защиту от серогрупп А, С, W, Y, при этом может использоваться с девятимесячного возраста и до 55 лет жизни. Учитывая «плотный» график плановой иммунизации у детей первых 2 лет жизни, зачастую прививка против менингококковой инфекции проводится в качестве дополнительной совместно с другими вакцинами из Национального календаря профилактических прививок. Кроме того, в декретированном возрасте проведения «рутинной» ревакцинации согласно календарю прививок (6–7 и 14 лет) также необходимо рекомендовать одновременно прививать детей против менингококковой инфекции.

Согласно инструкции к применению полисахаридной конъюгированной четырехвалентной вакцины, возможно ее введение совместно с вакцинами против пневмококковой инфекции, кори–краснухи–паротита, вирусного гепатита А, ветряной оспы, а у детей старше 11 лет — также с вакциной против дифтерии и столбняка [7, 10]. Учитывая ограниченный российский опыт использования четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины, необходимо проанализировать ее безопасность в группах детей разного возраста, пациентов с различными формами соматической патологии, а также в условиях необходимости одновременной иммунизации с другими вакцинами.

Цель исследования: оценить безопасность применения конъюгированной четырехвалентной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135 при ее совместном применении с другими вакцинами; проанализировать переносимость конъюгированной четырехвалентной вакцины против менингококковой инфекции у детей разных возрастных категорий, с различными отклонениями в состо-

янии здоровья и у здоровых детей как в качестве моно-вакцинации, так и при совместном применении с другими вакцинами препаратами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В отделении вакцинопрофилактики ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) проведено проспективное сплошное исследование серии случаев среди детей, иммунизированных четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135 в период с января по декабрь 2016 г.

Критерии соответствия

В исследование включали детей в возрасте от 9 мес до 17 лет, вакцинированных с информированного согласия родителей четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135.

Описание медицинского вмешательства

Вакцинация всех пациентов проводилась на фоне стабильного состояния здоровья, вне обострения основного заболевания и сопутствующей патологии, при необходимости — на фоне применения базисной терапии основного заболевания. Четырехвалентная конъюгированная вакцина применялась в стандартной дозе (0,5 мл) внутримышечно. Детям в возрасте до 1 года вакцина вводилась в переднебоковую поверхность бедра, детям в возрасте старше 1 года — в дельтовидную мышцу плеча. В раннем поствакцинальном периоде (в течение 30 мин) за привитыми детьми наблюдали в отделении, а затем контроль общих и местных реакций осуществлялся посредством телефонного опроса родителей на 3-и сут после вакцинации, при необходимости — на 5–7-е сут, а также через 1 мес после проведенной прививки.

Исходы исследования

В качестве основного исхода исследования учитывалась частота местных и общих реакций в поствакцинальном периоде до 5 сут после проведенной прививки, а также в отдаленном периоде после проведенной вакцинации — до 28 сут.

Анализ в подгруппах

Переносимость проведенной вакцинации оценивалась в подгруппах, выделенных по возрастному критерию (в возрасте до 1 года, от 1 года до 2 лет, от 2 до 11 лет, старше 11 лет), наличию или отсутствию отклонений в состоянии здоровья. Оценивалась переносимость вакцинации как изолированно вакциной против менингококковой инфекции, так и совместно с другими вакцинами препаратами.

Методы регистрации исходов

Местными реакциями на вакцинацию считались гиперемия, отек и уплотнение в месте введения препарата, которые, со слов лиц, получивших иммунизацию, или их

родителей/представителей, характеризовались болезненностью и жжением в месте введения вакцины, затруднением при движении конечности. Для удобства оценки местные реакции были разделены по степени выраженности на слабые и сильные (табл. 1). Если в месте введения вакцины визуализировался лишь точечный след от укола, считалось, что реакции не было (отсутствие реакции). При слабой реакции в месте инъекции субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт) были описаны пациентами и/или их родителями как незначительные, а видимые изменения (гиперемия и отек) составляли не более 5 см в диаметре; субъективные ощущения при сильной поствакцинальной реакции описывались привитыми как значительные и имели значительный размер гиперемии и отека в месте инъекции (> 5 см в диаметре). Слабая местная реакция по продолжительности регистрировалась не более 3 сут, сильная — более 3 сут после вакцинации.

Общими реакциями в поствакцинальном периоде считали лихорадку, головную боль и слабость (табл. 2). При анализе переносимости вакцинации учитывалось течение основного заболевания в поствакцинальном периоде (развитие обострений или ухудшение течения).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследование носило описательный характер. По этой причине статистический анализ данных не проводился.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 97 детей (52% девочек) в возрасте от 9 мес до 17 лет включительно. Детей в возрасте до 1 года было 12 (12%), от 1 года до 2 лет — 31 (32%), от 2 до 11 лет — 30 (31%), старше 11 лет — 24 (25%). Практически здоровыми были признаны 20 (21%) детей, остальные — с различными хроническими заболеваниями, в т.ч. с аллергической патологией (пищевой аллергией, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом) — 32 (33%), с заболеваниями ЛОР-органов — 15 (15%), с задержкой речевого развития — 10 (10%). С тяжелой хронической инвалидизирующей патологией было 20 (21%) детей, среди них пациенты

с орфанными заболеваниями (мукополисахаридозом, муковисцидозом), кардиомиопатией (дилатационным фенотипом), врожденными пороками легких, сердца, центральной нервной системы, а также дети с тугоухостью, готовящиеся к кохлеарной имплантации; пациенты с хронической почечной недостаточностью, готовящиеся к трансплантации почек; с тяжелыми формами детского церебрального паралича.

Моновакцинация менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакциной была выполнена 15 (15%) детям, в сочетании с вакцинацией против пневмококковой инфекции — 26 (27%), против кори–краснухи–паротита — 3 (3%), против вирусного гепатита А — 14 (14%), против ветряной оспы — 22 (23%), против гриппа — 5 (5%). Кроме того, в 6 (6%) случаях вакцинация менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакциной сочеталась с введением вакцин против вирусного гепатита А и ветряной оспы, в 3 (3%) — вакциной против кори–краснухи–паротита и против ветряной оспы, в 2 (2%) — против гриппа и ветряной оспы, в 1 (1%) — против гриппа и пневмококковой инфекции.

Основные результаты исследования

Наблюдение за лицами, привитыми менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакциной, продемонстрировало крайне редкую частоту развития реакций в поствакцинальном периоде. В целом было зафиксировано 8/97 (8%) случаев поствакцинальных реакций, которые оценивались как слабой степени выраженности, при этом у 2 (2%) отмечались одновременно как общие, так и местные реакции.

Результаты вакцинации в подгруппах

Среди детей в возрасте до 1 года поствакцинальных реакций не отмечено. В группе детей в возрасте от 1 года до 2 лет поствакцинальная реакция в виде отека и покраснения в месте инъекции размером до 1 см в диаметре отмечалась у 1 ребенка и была расценена нами как реакция слабой степени выраженности; общих реакций в этой группе детей не наблюдалось. У детей в возрасте от 2 до 11 лет местные поствакцинальные реакции были у 3 и характеризовались болезненностью слабой степени выраженности, у 2 детей отмечались общие реакции сла-

Таблица 1. Степень выраженности местных реакций
Table 1. The intensity of local reactions

Степень выраженности	Объективные признаки (гиперемия, отек); диаметр, см	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции, сут
Слабая	≤ 5	Незначительные	≤ 3
Сильная	> 5	Выраженные	> 3

Таблица 2. Степень выраженности общей реакции на вакцинацию
Table 2. The intensity of a general reaction to vaccination

Степень выраженности	Температура тела, °С	Слабость, головная боль	Длительность общей реакции, сут
Слабая	37,0–37,9	Незначительные	≤ 2
Сильная	≥ 38,0	Выраженные	> 2

бой степени выраженности: у 1 — в виде незначительной слабости, у 1 — в виде повышения температуры до 38°C. В группе детей в возрасте старше 11 лет местная реакция слабой степени выраженности отмечалась у 1 ребенка и характеризовалась болезненностью места инъекции; общая реакция (повышение температуры до 37°C и умеренная слабость), также слабой степени выраженности, отмечалась у 1 (табл. 3).

Проведенный анализ переносимости вакцинации в зависимости от состояния здоровья указал на более частое развитие местных поствакцинальных реакций у здоровых детей в сравнении с пациентами, страдающими теми или иными формами заболеваний. В частности, среди детей с заболеваниями ЛОР-органов и задержкой речевого развития поствакцинальных реакций не отмечалось ни у одного из пациентов (табл. 4). В то же время общие реакции развивались с одинаковой частотой как у здоровых, так и у пациентов, страдающих аллергическим заболеванием или тяжелой врожденной патологией. У 1/32 (3%) ребенка из группы с аллергической патологией и у 1/20 (5%) пациента с врожденным пороком развития легких отмечалось одновременное соче-

тание общей и местной реакции; все остальные случаи развития поствакцинальных реакций, описанные в этих группах пациентов, были либо местными, либо общими.

Поствакцинальные реакции выявлялись как у детей, привитых только менингококковой конъюгированной вакциной, так и при сочетании с другими педиатрическими комбинациями вакцинных препаратов. Наблюдалась некоторая тенденция более частой встречаемости как общих, так и местных реакций в группе детей, привитых только моновакциной, в сравнении с детьми, получившими сочетанную вакцинацию (табл. 5).

Наблюдая за привитыми детьми с различными отклонениями в состоянии здоровья, не зафиксировали ни одного случая обострения или ухудшения течения основного заболевания ни на протяжении первой недели после вакцинации, ни в отдаленном поствакцинальном периоде (до 28 сут).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Вакцинация конъюгированной четырехвалентной вакциной против менингококковой инфекции серо-

Таблица 3. Частота местных и общих поствакцинальных реакций в зависимости от возраста пациентов
Table 3. The frequency of local and general post-vaccination reactions depending on the age of patients

Возраст	Местные реакции, абс. (%)	Общие реакции, абс. (%)
< 1 года (n = 12)	-	-
1 год – 1 год 11 мес (n = 31)	1 (3)	-
2 года – 10 лет 11 мес (n = 30)	3 (10)	2 (7)
≥ 11 лет (n = 24)	1 (4)	1 (4)

Таблица 4. Частота местных и общих поствакцинальных реакций у здоровых детей и детей с отклонениями в состоянии здоровья
Table 4. The frequency of local and general post-vaccination reactions in healthy children and in children with medical issues

Состояние здоровья	Местные реакции, абс. (%)	Общие реакции, абс. (%)
Здоровые (n = 20)	3 (15)	1 (5)
Аллергические заболевания (n = 32)	1 (3)	1 (3)
Заболевания ЛОР-органов (n = 15)	-	-
Задержка речевого развития (n = 10)	-	-
Тяжелые инвалидизирующие заболевания (n = 20)	1 (5)	1 (5)

Таблица 5. Частота поствакцинальных реакций в зависимости от комбинации вакцинных препаратов
Table 5. The frequency of post-vaccination reactions depending on combination of vaccine preparations

Вакцинация	Местные реакции, абс. (%)	Общие реакции, абс. (%)
Моновакцинация (n = 15)	2 (13)	2 (13)
Сочетанная вакцинация (n = 82)		
• пневмококковая инфекция (n = 23)	1 (4)	1 (4)
• корь, краснуха, паротит (n = 3)	-	-
• вирусный гепатит А (n = 15)	-	-
• ветряная оспа (n = 23)	2 (9)	-
• грипп (n = 6)	-	-
• вирусный гепатит А и ветряная оспа (n = 6)	-	-
• корь–краснуха–паротит и ветряная оспа (n = 3)	-	-
• грипп и ветряная оспа (n = 2)	-	-
• грипп и пневмококковая инфекция (n = 1)	-	-

групп А, С, Y, W-135, независимо ни от возраста детей, ни от состояния их здоровья на момент вакцинации, характеризовалась высоким уровнем безопасности. Также показано, что сочетанная вакцинация конъюгированной четырехвалентной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 с другими педиатрическими вакцинами не способствует увеличению числа неблагоприятных реакций в поствакцинальном периоде.

Обсуждение основного результата исследования

В проведенном нами исследовании показан высокий профиль безопасности как моновакцинации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135, так и различной комбинации с другими вакцинными препаратами не только среди здоровых детей, но и у пациентов с хронической патологией различной степени тяжести. Продемонстрировано, что даже пациенты с тяжелой инвалидизирующей патологией, в частности с орфанными болезнями, хорошо переносят вакцинацию, в т. ч. комбинированную, конъюгированной менингококковой вакциной. Полученные результаты подтверждают выводы ранее проведенных зарубежных исследований безопасности применения четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины, в т. ч. в разных возрастных группах и в сочетании с разными педиатрическими вакцинами [5, 8, 9]. Частота неблагоприятных случаев в поствакцинальном периоде в разных группах была схожа и характеризовалась в целом как низкая, серьезные поствакцинальные явления не встречались.

Относительное преобладание числа поствакцинальных реакций среди привитых детей старшей возрастной группы в сравнении с младенцами до двухлетнего возраста можно объяснить возможностью этих детей самостоятельно предъявлять жалобы в поствакцинальном периоде, а также результатом более зрелого эффективного иммунного ответа среди детей старше 2 лет жизни. Кроме того, среди подростков были отмечены одинаково часто как общие, так и местные реакции, тогда как у детей младше 11 лет преобладали местные реакции. Сходные тенденции наблюдались и при проведении III фазы клинического исследования по безопасности четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135 в Индии [9].

Благодаря собственному исследованию в очередной раз подтверждена безопасность вакцинации детей, страдающих различными формами хронической патологии, в сравнении со здоровыми сверстниками, о чем свидетельствует небольшое число поствакцинальных реакций. Напротив, здоровые дети чаще проявляли местные реакции после вакцинации, что, по-видимому, объясняется более эффективным иммунным ответом.

На наш взгляд, установленные различия в переносимости моновакцинации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y и W-135 и сочетанной иммунизации с другими педиатрическими прививками следует объяснить ограничением данного исследования, обусловлен-

ным разной численностью групп сравнения и преобладанием в практике нашего отделения вакцинации против нескольких инфекций в один и тот же день. Однако, с другой стороны, полученные результаты свидетельствуют о безопасности подобного опыта.

Менингококковая полисахаридная четырехвалентная конъюгированная с дифтерийным анатоксином вакцина зарегистрирована с 2005 г. в 53 странах мира и насчитывает международный опыт безопасного использования более 72 млн доз. Программа клинических исследований включает более 10 тыс. пациентов разного возраста во всем мире, из них более 5 тыс. — в возрасте от 9 до 23 мес жизни [10].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, в странах с высоким (> 10 случаев на 100 тыс. населения) или средним (2–10 случаев на 100 тыс. населения) уровнем заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции необходимо включить вакцинацию в национальные программы профилактических прививок. Несмотря на низкий в среднем по России (0,6 на 100 тыс. населения) уровень заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции, показатель заболеваемости среди детей следует характеризовать как средний, достигающий 3,5 на 100 тыс. детей в возрасте до 14 лет с максимальным значением 7,4 случая на 100 тыс. детей в возрасте до 4 лет жизни [6]. Кроме того, риск тяжелого течения менингококковой инфекции возрастает у ребенка при имеющейся хронической патологии. Исходя из этого, основной возрастной группой, подлежащей обязательной вакцинации против менингококковой инфекции, являются дети [11]. В качестве единственного профилактического средства можно рассматривать конъюгированные менингококковые вакцины с максимальным спектром покрытия, эффективностью в группах детей раннего возраста и наиболее высокими показателями иммуногенности.

Необходимо подчеркнуть, что вакцинация конъюгированной менингококковой вакциной должна проводиться младенцам как можно раньше вследствие наиболее высокого риска тяжелого течения заболевания, а также принимая во внимание доказанный высокий уровень безопасности препарата, в т. ч. при одновременной иммунизации с традиционными педиатрическими вакцинами.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования из-за малой его продолжительности следует отнести небольшую выборку вакцинированных детей, особенно в группах сравнения (моно- и комбинированная вакцинация). К недостаткам можно отнести и некоторые ограничения дизайна исследования, связанные с отсутствием сравнительного анализа переносимости первичной и бустерной доз препарата. Вследствие формы оценки переносимости иммунизации исключительно на основании общения с родителями путем телефонного опроса возможно ограничение объективности полученных данных в сравнении с возможной формой письменной фиксации течения поствакцинального периода в режиме реального времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы стали практическим доказательством хорошей переносимости вакцинации четырехвалентной конъюгированной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 в разных возрастных группах, при моновакцинации и совместно с другими вакцинными препаратами как у здоровых детей, так и у пациентов с отклонениями в состоянии здоровья различной степени выраженности. Однако, несмотря на это, необходимо информировать родителей о возможной поствакцинальной реакции, которая проходит бесследно в течение нескольких дней, не требуя дополнительного лечения и не вызывая ухудшения состояния здоровья вакцинируемого ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенека

Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассоциэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Д. А. Новикова, М. В. Федосеенко — получение гонораров от компании Sanofi за чтение лекций.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — obtaining research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Gencite Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development LLC (Smolensk), Stallergen C.A. / Quintiles Geismbh (Austria).

Daria A. Novikova, Marina V. Fedoseenko — receiving fees from Sanofi for lecturing.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М. В. Федосеенко <http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

М. И. Броева <http://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Устюгова Е.А., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., и др. Эпидемиологические аспекты менингококковой инфекции и вопросы вакцинопрофилактики // *Инфекционные болезни*. — 2016. — Т. 14. — № 1 — С. 55–64. [Ustyugova EA, Nikityuk NF, Obukhov Yul, et al. Epidemiological aspects of meningococcal infection and problems of vaccine prophylaxis. *Infectious diseases*. 2016;14(1):55–64. (In Russ).] doi: 10.20953/1729-9225-2016-1-55-64.
2. Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г., и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и НВВ-инфекции часто болеющих детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4. — № 1 — С. 67–81. [Namazova LS, Tatochenko VK, Aleksina SG, et al. Vaccination against flu, pneumococcal, meningococcal and Hib infection of the sickly children. *Pediatric pharmacology*. 2007;4(1):68–81. (In Russ).]
3. Кондратьева Е.И., Никонова В.С. Иммунизация больных с мукковисцидозом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 4 — С. 94–106. [Kondrat'eva EI, Nikonova VS. Immunizatsiya bol'nykh s mukovistsidozom. *Pediatrics*. 2014;93(4):94–106. (In Russ).]
4. Ртищев А.Ю., Шамшева О.В. Проблема менингококковой инфекции у детей: пути решения // *Детские инфекции*. — 2009. — Т. 8. — № 3 — С. 31–35. [Rtishchev AYU, Shamsheva OV. The problem of prophylaxis of meningococcal disease at children: ways of the decision. *Detskie infektsii*. 2009;8(3):31–35. (In Russ).]
5. Pinal LM, Bassily E, Machmer A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(11):1173–1183. doi: 10.1097/INF.0b013e318268dfe4.

6. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации // *Эпидемиология и гигиена. Медицинский алфавит*. — 2015. — Т. 1. — № 6 — С. 27–28. [Koroleva IS, Beloshitskii GV, Zakroeva IM, Koroleva MA. Meningokokkovaya infektsiya v Rossiiskoi Federatsii. *Meditsinskii alfavit*. 2015;1(6):27–28. (In Russ).]
7. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(47):521–540.
8. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):907–913. doi: 10.1001/archpedi.159.10.907.
9. Yadav S, Manglani MV, Narayan DA, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-DT): a multicenter, open-label, non-randomized, phase III clinical trial. *Indian Pediatr*. 2014;51(6):451–456. doi: 10.1007/s13312-014-0435-7.
10. vaccineshoppecanada.com [Internet]. Menactra®. Product Monograph. Meningococcal (Group A, C, Y, W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. Toronto, Ontario, Canada: Sanofi Pasteur Limited; 2012 [cited 2017 Feb 12]. Available from: https://www.vaccineshoppecanada.com/document.cfm?file=menactra_e.pdf.
11. *Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции* / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 36 с. [*Klinicheskie rekomendatsii po vaktinoprofilaktike meningokokkovoi infektsii*. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: PediatrЪ; 2016. 36 p. (In Russ).]