

И.В. Коновалов, О.В. Шамшева, Г.А. Ельшина

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

Первые результаты оценки безопасности и иммунологической эффективности сочетанного применения вакцин Национального календаря профилактических прививок у детей в возрасте 6–7 лет

Contacts:

Ol'ga Shamsheva, Doctor of Medical Science, professor, head of chair of infectious diseases in children of the Moscow faculty of Pirogov RNRMU

Address: the 4th Dobryninskiy Crt., 1, Moscow, 117049, Tel.: (495) 236-01-55, e-mail: ch-infection@mail.ru

Article received: 30.07.2012, Accepted for publication: 03.08.2012

В работе оценена безопасность сочетанного введения вакцины против гриппа с комбинированными препаратами для профилактики дифтерии–столбняка и кори–краснухи–эпидемического паротита у детей в возрасте 6–7 лет. Продемонстрирована хорошая переносимость и низкая реактогенность сочетанной иммунизации указанными вакцинами. Вакцина Гриппол плюс показала себя низкореактогенной, высокоиммуногенной и не вызывающей перекрестной супрессии антител при одновременном введении с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок. Сочетанная иммунизация вакциной для профилактики гриппа с другими вакцинами не подавляет развития специфического иммунного ответа против гриппа.

Ключевые слова: дети, вакцины, сочетанная вакцинация, Национальный календарь профилактических прививок.

ВВЕДЕНИЕ

Еще недавно вакцинация от гриппа в России не была общепринятой мерой профилактики. Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, ее проводили по эпидемиологическим показаниям, и иммунизация охватывала преимущественно контингенты, по роду деятельности имеющие высокий риск заболевания гриппом (медицинские работники, работники образовательных учреждений, сферы социального обслуживания и др.),

в результате чего детский контингент оставался незащищенным. Между тем, дети составляют группу особого риска по тяжелому течению заболевания и развитию осложнений в любые сроки от начала болезни. Заболевание в неиммунном организме нередко протекает в гипертоксической форме, с явлениями так называемой гриппозной энцефалопатии, геморрагического отека легких, которые оказываются ведущими причинами летального исхода при гриппозной инфекции [1–3].

I.V. Konovalov, O.V. Shamsheva, G.A. El'shina

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare and Social Development, Moscow

The preliminary data on National Immunization schedule vaccines combined application in children of 6–7 years old

In the study, safety for influenza vaccine in combination with diphtheria vaccine, tetanus and measles vaccine, rubella vaccine, and epidemic parotitis in children of 6–7 years old was assessed. All vaccines showed good tolerability and low reactogenicity for combined immunization. Influenza «Grippol plus» vaccine is safe and highly immunogenic, and does not cause cross antibody suppression being applied in combination with mentioned National Immunization Schedule vaccines.

Key words: children, vaccines, combined immunization, National Immunization Schedule.

Все эти обстоятельства поставили задачу вакцинопрофилактики гриппа у детей в число первостепенных для практического здравоохранения. Несмотря на то, что сезонная вакцинация против гриппа была включена в Российский Национальный календарь профилактических прививок, степень охвата вакцинацией детей в садах и школах остается на относительно низком уровне. Опыт показывает, что реализации программы вакцинопрофилактики гриппа у детей мешает негативное отношение ряда педиатров и родителей, связанное с ложными представлениями о качестве современных вакцинных препаратов, многочисленных противопоказаниях по причине нарушенного здоровья и напряженности календаря профилактических прививок, сомнениями в отношении способности иммунной системы ребенка ответить адекватным формированием протективного иммунитета и др.

Согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения, прививки против гриппа должны по возможности получать все группы детского населения с 6-месячного возраста, однако в первую очередь следует прививать детей из групп риска. Обязательную вакцинацию против гриппа необходимо проводить в образовательных и интернатных учреждениях всех ведомств, в домах ребенка и детских домах. Для предупреждения возникновения заболевания гриппом детей в возрасте до 6 мес особенно важно иммунизировать взрослых, находящихся с ними в тесном контакте. С этой же целью показана иммунизация лиц, контактирующих с детьми в больницах, детских коллективах, в домашних условиях. В США и странах Европы целью вакцинопрофилактики гриппа является индивидуальная защита лиц с высоким риском неблагоприятных последствий заболевания и профессиональным риском заражения [4, 5].

В России, как и во многих странах мира, выполнено множество работ, в которых доказана безопасность и иммунологическая эффективность разных вакцин против гриппа. Из всех зарегистрированных в России вакцин практическое применение находят только инактивированные расщепленные сплит-вакцины, субъединичные и полимер-субъединичные препараты. Данные зарубежной и отечественной литературы свидетельствуют об успешном применении и высокой безопасности инактивированных противогриппозных вакцин практически у всех групп населения [6, 7].

В последние годы, в соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения, существенно активизировались исследования по разработке и применению комбинированных вакцин. Основная мотивация — наличие слишком большого числа вакцин, которое далее будет только увеличиваться. К комбинированным вакцинам, используемым на протяжении нескольких десятилетий, относят адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину (АКДС), вакцину против дифтерии и столбняка (АДС-М), против кори, краснухи и паротита, а также инактивированные гриппозные вакцины.

Известно, что иммунный ответ на вакцину не является моноспецифичным. Так, например, рекомбинантный HBs-антиген вакцины против гепатита В содержит несколько детерминант, каждая из которых вызывает образование антител определенной специфичности; в составе коклюшной цельноклеточной вакцины присут-

ствует более 2500 антигенов. Таким образом, реакция даже на моновакцину представляет собой сумму ответов на ее пептидные фрагменты. Закономерно встает вопрос о возможностях иммунной системы в отношении ассоциации вакцинных антигенов, введение которых приводит к сложному процессу образования антител ко многим антигенным детерминантам. Известно, что «конкуренция» антигенов в значительной степени уменьшается, если их вводить одновременно в разные части тела. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 229 от 27.06.2001 г., вакцины, применяемые в рамках Национального календаря профилактических прививок (кроме БЦЖ), разрешается вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела. Всемирная организация здравоохранения рекомендует вводить одновременно вакцины детям в соответствии с их возрастом, включая АКДС, оральную полиомиелитную вакцину (ОПВ), тривакцину против кори, краснухи, эпидемического паротита и гепатита В, в том случае, если повторное посещение ребенком поликлиники невозможно или возникает необходимость в сочетанной вакцинации (например, в случае выезда его за пределы страны) из-за несоблюдения графика профилактических прививок.

Существует небольшое число работ, посвященных совместному введению противогриппозных и других вакцин. Так, по данным М.П. Костинова, сочетанное введение вакцин против гриппа и менингококковой инфекции (А и С) у детей 1,5–16 лет является вполне безопасным и эффективным путем защиты от инфекций: вакцинальный процесс протекает гладко в 97% случаев [8].

Цель исследования: изучить показатели специфического иммунного ответа и побочные реакции при одновременном введении комбинированных вакцин Национального календаря прививок у детей в возрасте 6–7 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 1 ноября 2011 г. по настоящее время на базе кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова проводится исследование по изучению безопасности и эффективности сочетанного введения вакцины против гриппа Гриппол Плюс с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок (АДС-М; кори, краснухи и паротита).

Препараты

АДС-М (производитель — ФГУП «НПО Микроген», Россия) — очищенный адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин со сниженным (по сравнению с АКДС) содержанием антигенов. Анатоксин состоит из смеси очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на алюминия гидроксиде. В 1 мл препарата содержится 10 флокулирующих единиц дифтерийного анатоксина, 10 антидотосинсвязывающих единиц столбнячного анатоксина, 100 мкг мертиолята (консервант). Препарат применяется для профилактики дифтерии и столбняка у детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых. Постоянные противопоказания к применению АДС-М-анатоксина у взрослых и детей отсутствуют.

«Приорикс» (производитель — GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия) представляет собой комбинированный препарат аттенуированных живых вакцинных штам-

мов вируса кори (*Schwarz*, не менее 10^3 TCID₅₀), эпидемического паротита (*RIT43/85*, не менее $10^{3,7}$ TCID₅₀) и краснухи (*Wistar RA27/3*, не менее 10^3 TCID₅₀), культивируемых раздельно в культуре клеток куриного эмбриона (вирусы кори и паротита) и диплоидных клеток человека (вирус краснухи). Другие компоненты: неомицина В сульфат (не более 25 мкг), лактоза, сорбит, манит, аминокислоты. Вакцина показана для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи с 12-месячного возраста. Противопоказаниями к иммунизации служат гиперчувствительность, в т.ч. к белку куриного яйца, неомицину; аллергические реакции на предшествовавшее введение препарата; первичный и вторичный иммунодефицит; острые респираторные и обострение хронических заболеваний, сопровождающихся лихорадкой; беременность.

«Гриппол плюс» (производитель — НПО «Петровакс Фарм», Россия) — вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная. В отличие от других вакцин для профилактики гриппа, препарат характеризуется сниженным в 3 раза содержанием антигенов вируса и наличием в составе иммуноадьюванта Полиоксидония. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H₁N₁ и H₃N₂) и типа В производства Ebbott Biologicals B.V. (Нидерланды), 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидония в фосфатно-солевом буфере; не содержит консерванта. Препарат показан детям начиная с 6-месячного возраста, подросткам и взрослым — без ограничения возраста. Детям старше 36 мес и взрослым вакцину вводят по 0,5 мл однократно, детям от 6 до 35 мес — двукратно по 0,25 мл. Противопоказаниями к проведению вакцинации являются аллергические реакции на куриный белок и компоненты вакцины, острые лихорадочные состояния или обострение хронического заболевания (вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии), аллергические реакции на предшествующее введение гриппозных вакцин. При нетяжелых острых респираторных вирусных инфекциях, острых кишечных заболеваниях вакцинацию производят после нормализации температуры тела.

Участники исследования

Под наблюдением находилось 49 практически здоровых детей в возрасте 6–7 лет. Дизайн исследования был открытым сравнительным.

Критерии включения в исследование:

- возраст 6–7 лет;
- отсутствие противопоказаний к введению вакцинных препаратов (аллергические реакции на куриный белок и компоненты вакцины, острые лихорадочные состояния или обострение хронического заболевания, имевшаяся ранее аллергическая реакция на введение гриппозных вакцин) [9];
- наличие заполненного опекуном или родителем информированного согласия на включение в исследование;
- отсутствие острых и хронических заболеваний;
- отсутствие вакцинации любыми вакцинами в течение 1 мес до исследования.

Критерий исключения — выраженные аллергические реакции.

Перед прививкой все дети были осмотрены врачом, проведено измерение температуры тела, артериального

давления. Основную группу составили 39 детей, получивших одновременно с изучаемой вакциной 2 комбинированные вакцины. В нее вошли 19 детей, вакцинированных «Гриппол плюс» в сочетании с АДС-М, и 20 — «Гриппол плюс» в сочетании с вакциной «Приорикс». Группу сравнения составили 12 детей, из них 4 получали одну из комбинированных вакцин (2 ребенка были вакцинированы АДС-М и 2 — «Приорикс») и 8 детей были вакцинированы только исследуемой противогриппозной вакциной.

Вакцинация против гриппа проводилась перед началом эпидемического подъема заболеваемости гриппом (ноябрь–декабрь). Все дети получили инъекцию вакцины против гриппа однократно в дозе 0,5 мл внутримышечно (в дельтовидную мышцу). Комбинированные вакцины АДС-М и «Приорикс» также были введены в дельтовидную мышцу в дозе 0,5 мл однократно в декретированные сроки, АДС-М — внутримышечно, «Приорикс» — подкожно.

В группах сочетанной вакцинации препараты вводили в разные участки тела: противогриппозную вакцину — внутримышечно в дельтовидную мышцу правой руки, «Приорикс» и АДС-М — в левую руку.

Согласно программе исследования, производили оценку общих и местных вакцинальных реакций в течение 5 дней после вакцинации.

Течение поствакцинального периода оценивали как гладкое или осложненное. Под осложненным течением поствакцинального периода понимали присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации. Гладким считали отсутствие интеркуррентных заболеваний. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 4–5 дней после прививки, разделяли по общепринятым критериям: как слабые — появление субфебрильной температуры до 37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы — подъем температуры тела от 37,6 до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита); сильные — лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации. При отсутствии температуры и признаков интоксикации вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции определяли в первые 4–5 сут и расценивали как нормальные слабые, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 25 мм в диаметре; средние — при диаметре 25–50 мм; сильные — при диаметре более 50 мм. В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям слабой, средней степени и выраженную.

Лабораторные исследования

У всех детей брали кровь за 1–2 дня до и через 28–30 дней после вакцинации. Титры специфических антител оценивали в реакциях по стандартным методикам: противогриппозные — в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с антигенами вакцинных штаммов вируса гриппа А (H₁N₁), А (H₃N₂) и В; антитела к дифтерийному и столбнячному анатоксину — в реакции прямой гемагглютинации (РПГА).

Защитным титром противогриппозных антител считали значения равные и выше 1:40. Иммуногенность исследуемой вакцины против гриппа определяли по соот-

ветствию международным стандартам *СРМР*, согласно которым вакцина считается иммуногенной, если соответствует, по крайней мере, одному из критериев: сероконверсия (доля лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации) не менее 40%; уровень серологической защищенности после вакцинации (% лиц с защитным титром антител $> 1:40$) должен составлять не менее 70%; кратность нарастания титров по сравнению с фоновой сывороткой — не менее 2,5.

Условно значения титров противодифтерийных и противостолбнячных антител были распределены следующим образом: низкие (1:40–1:160), средние (1:320–1:640) и высокие (1:1280 и выше). Защитным титром антител к дифтерийному и столбнячному анатоксину считали значения 1:40 и выше.

Антитела к вирусу паротита определяли качественно. Положительными считали сыворотки с оптической плотностью (ОП) $> \text{ОП}_{\text{критическая}}$. $\text{ОП}_{\text{критическая}}$ рассчитывали из результатов отрицательного контроля. В данном исследовании $\text{ОП}_{\text{критическая}}$ в опыте составила 0,336 о.е. Если $\text{ОП}_{\text{сыворотки}} < 0,8 \cdot \text{ОП}_{\text{критическая}}$, такие пробы следует считать не содержащими защитных антител. Результаты анализа трактовали, соответственно, как положительные или отрицательные.

Антитела к вирусу кори определяли количественным способом. ОП образцов после проведения опыта сопоставлялась с калибровочной кривой, результат выражали в МЕ/мл. Результат считали положительным, т.е. образец содержал защитные титры, если концентрация антител к вирусу кори $\geq 0,18$ МЕ/мл.

Антитела к вирусу краснухи также определяли количественно. Результат считали положительным, если $\text{ОП}_{\text{сыворотки}} \geq \text{ОП}_{10}$. ОП_{10} — это калибровочный образец с известной концентрацией равной 10 МЕ/мл. Результат считали отрицательным, если $\text{ОП}_{\text{образца}} < \text{ОП}_{10}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ни у одного ребенка не отмечено поствакцинальных осложнений средней или тяжелой степени на комбинированное введение вакцин Календаря профилактических прививок. В группе детей, получивших только исследуемую противогриппозную вакцину, не зарегистрировано ни местных, ни общих вакцинальных реакций. Также не было зафиксировано поствакцинальных реакций на введение вакцин АДС-М и «Приорикс».

При одновременном введении «Гриппол плюс» и АДС-М в разные части тела поствакцинальный период также протекал гладко, без каких-либо общих и местных реакций. У 2 детей (4%) в месте введения вакцины «Приорикс» наблюдали гиперемию, не превышающую 10 мм в диаметре, что свидетельствует о слабой поствакцинальной реакции. В динамике гиперемии купировались самостоятельно в течение 2 сут.

Вакцинальные реакции общего характера наблюдались при одновременном введении двух вакцинных препаратов у 2 детей (4%) в виде субфебрилитета (до 37,4°C) и ухудшения самочувствия (раздражительность, плаксивость) в течение 2 сут после вакцинации. Общие реакции купировались самостоятельно, без применения медикаментозных средств, и были расценены как реакции слабой степени выраженности. Описанные реакции на введение данных препаратов соответствовали заявленным производителем.

Таким образом, вакцинальный процесс протекал гладко у всех наблюдаемых детей, получивших только одну вакцину. При одновременном введении двух вакцин у подавляющего большинства детей поствакцинальных реакций не наблюдалось.

Для оценки совместимости вакцин при одновременном введении авторами были также проанализированы результаты исследования сывороток 35 детей, привитых в возрасте 6–7 лет, взятых в динамике до и после вакцинации.

Иммуногенность вакцины «Гриппол плюс» ко всем 3 вакцинным штаммам при раздельном и сочетанном применении соответствовала международным стандартам (руководство по гармонизации требований к противогриппозным вакцинам Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам — *СРМР/ВВР/214/96*), предъявляемым к вакцинным препаратам.

Не установлено значимых различий в эффективности вакцинации от гриппа между группами как при сочетанном применении вакцин, так и при раздельном.

До иммунизации АДС-М (2-я ревакцинация) с изучаемой вакциной от гриппа в сыворотках 15 детей определялся исходно высокий титр антител к дифтерийному анатоксину, в т.ч. у 10 детей он был $\geq 1/1280$, у 4 составил 1/640, у 1 — 1/40. После вакцинации АДС-М с «Гриппол плюс» у всех 19 детей титр антител к дифтерийному анатоксину составил более 1/1280.

Из 18 детей, привитых исследуемой вакциной одновременно с ревакцинацией «Приориксом», исходный защитный уровень антител от кори, краснухи и паротита зафиксирован у 15 детей. У 1 ребенка исходно имел место серонегативный уровень антител против кори, у 1 — против краснухи и у 1 — против паротита. В контрольных сыворотках после вакцинации уровень сероконверсии с достижением защитного титра антитела против кори, краснухи и паротита зарегистрирован у всех 18 наблюдаемых.

Моновакцины «Приорикс» и АДС-М получили по 2 ребенка. После вакцинации у них диагностирован высокий уровень сероконверсии с формированием защитного титра антител.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование сочетанного введения вакцины для профилактики гриппа с комбинированными препаратами для профилактики дифтерии–столбняка и кори–краснухи–эпидемического паротита продемонстрировало безопасность данного метода иммунизации. При моновакцинации побочных реакций на введение препаратов не зарегистрировано. При сочетанной вакцинации в единичных случаях наблюдались общие и местные реакции слабой силы, не потребовавшие назначения медикаментозной терапии. Во всех случаях после сочетанной вакцинации от гриппа, кори, краснухи, паротита, дифтерии отмечалось формирование высоких защитных титров антител. Таким образом, вакцина «Гриппол плюс» является низкорезактогенной, высокоиммуногенной и не вызывает перекрестной супрессии антител при одновременном введении с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок. Сочетанное введение исследуемого препарата с другими вакцинами не подавляет специфического иммунного ответа против гриппа.

REFERENCES

1. *Gripp i drugiye respiratornyye virusnyye infektsii: Epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya* [Flu and Other Respiratory Virus Infections: Epidemiology, Prevention, Diagnostics and Therapy]/Ed. Kiselev O.I. and others. *SPb: Nil grippa RAMN*. 2003. 244 p.
2. Slepushkin A.N. *Vaktsinoprofilaktika grippa i yeye perspektivy. Vaktsinoprofilaktika grippa* [Flu Vaccinal Prevention and Its Prospect. Flu Vaccinal Prevention]. Information collection. The 2nd ed., enl. M. 1998. Pp. 17–20, 105.
3. Tatochenko V.K., Ozeretskovskiy N.A., Fedorov A.M. *Gripp. Immunoprofilaktika-2011* [Flu. Immunoprophylaxis-2011]. The 11th reference ed., enl. M. 2009. Pp. 65–68.
4. Nichol K. Benefits of influenza vaccination among healthy and high-risk persons across the age spectrum. *Options for the Control of Influenza V. Amsterdam*. 2004. C. 48–50.
5. WHO. Influenza vaccines. WHO position paper. *Weekly Epid. Rec.* 2005; 80: 279–287.
6. Nichol K. The efficacy, effectiveness and cost- effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine*. 2003; 21: 1769–1775.
7. Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Kostinov M.P. *Consilium medicum*. 2010; 3: 30–33.
8. Kostinov M.P., Kalmanova V.P., Magarshak O.O. *Novosti vaktsinoprofilaktiki — News of Vaccinal Prevention*. 2004; 1 (31): 7–9.
9. *Instruktsiya po primeneniyu «Grippol Plyus» — vaktsiny grippoznoy trivalentnoy inaktivirovannoy polimersubedinichnoy* [Instruction for use “Grippol Plus” — vaccines Influenzal Trivalent Inactivated Polymersubingular]. Approved Jul 15, 2008.