

# Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6—7 лет вакцинами Национального календаря профилактических прививок

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

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет, Москва

Оценивали безопасность сочетанного введения вакцины для профилактики гриппа Гриппол® плюс с комбинированными препаратами для профилактики дифтерии и столбняка (АДС-М) и кори, краснухи, эпидемического паротита у детей в возрасте 6—7 лет. Показана хорошая переносимость и низкая реактогенность сочетанной иммунизации указанными вакцинами. Вакцина Гриппол® плюс является низкореактогенной, высокоиммуногенной, и не вызывает перекрестной супрессии антител при одновременном введении с другими вакцинами календаря профилактических прививок. В свою очередь, сочетанная вакцинация Гриппол® плюс с другими вакцинами не подавляет развития специфического иммунного ответа против гриппа.

**Ключевые слова:** сочетанная вакцинация, вакцинопрофилактика гриппа, вакцина Гриппол® плюс

## Safety and Immunologic Efficacy of Combined Immunization in Children Aged 6—7 Years with Vaccines from the National Calendar of Prophylactics Vaccines

I. V. Konovalov, O. V. Shamsheva, G. A. Elshina

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

We estimated the safety of the vaccination for prevention of influenza with Grippol® plus vaccine alongside with vaccination with combined preparations for the prevention of diphtheria and tetanus (Td) and measles, rubella, mumps in children aged 6—7 years. We determined that combined immunization with the indicated vaccines proves good tolerability and low reactogenicity. Vaccine Grippol® Plus shows low reactogenicity, high immunogenicity and does not cause cross-suppression of antibodies in co-administration with other vaccines on vaccination calendar. Also concomitant vaccination with Grippol® plus and other vaccines does not inhibit the development of a specific immune response against influenza.

**Key words:** combined vaccination, vaccine for prevention of influenza, Grippol® plus vaccine

**Контактная информация:** Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней у детей №2 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, МДГКБ; (499) 236-01-55

УДК 616-36.22:615.371

История массовой вакцинопрофилактики убедительно доказывает эффективность и важность данного мероприятия в борьбе с контролируруемыми инфекциями. Еще сто лет назад вакцинация детей ограничивалась одной прививкой (от оспы). Сорок лет назад количество прививок, которое ребенок получал к двум годам, возросло до пяти (дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит, оспа). В настоящее время национальные календари, как правило, включают около 11 вакцин от 20 различных инфекций. Последовательная многолетняя реализация национальных программ вакцинации привела к полной элиминации ряда опасных инфекций. Успехи вакцинопрофилактики и данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о целесообразности включения в календарь прививок новых нозологий: специалисты обсуждают необходимость добавления в календари вакцин от таких инфекций, как пневмококковая, папиллома вирус, Нib.

Парадоксально, но элиминация ряда опасных инфекций в сочетании с необходимостью включения новых прививок в Национальный календарь в настоящее время вызывают развитие негативных тенденций в обществе. Исследования последних лет выявляют, что все большее количество родителей озабочены возрастающим количеством вакцин Национального календаря прививок, которые должны по-

лучать дети. Наряду с убеждением родителей «нет инфекции — не нужна прививка», основным камнем преткновения является беспокойство, что иммунная система детей еще недостаточно развита, чтобы адекватно отвечать на вакцинацию, особенно в случае с комбинированными вакцинами препаратами (такими как АКДС, АДС-М). Как следствие, существует опасение, что вакцинация детей в рамках напряженного графика Национального календаря может быть неэффективна и, более того, способна приводить к перенапряжению иммунитета и повышению риска других инфекций.

Следует подчеркнуть, что существующие опасения неоснованы. В конце прошлого столетия было проведено немало исследований, посвященных изучению и анализу функциональных особенностей иммунной системы новорожденных и детей первых лет жизни. Так, Американская Ассоциация педиатров тщательно изучала данный вопрос в течение более, чем 20 лет, акцентируя внимание в двух направлениях: особенности ответа на вакцинацию у детей первых лет жизни и поиск путей повышения безопасности вакцин календаря прививок. Показано, что иммунная система даже новорожденных детей способна генерировать как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ [1, 2]. Иммунитет новорожденных способен отвечать на вакцина-

цию, начиная с 6-го часа после рождения [2–4]. Также доказано, что детский организм вполне способен формировать эффективный гуморальный и клеточный иммунный ответ на иммунизацию комбинированными вакцинами, причем значительно более эффективно, чем при естественном праймировании [5, 6]. В исследованиях, посвященных оценке вариабельности антигенных рецепторов, показано, что генетически иммунная система способна эффективно отвечать на огромное количество антигенов —  $10^9$ – $10^{11}$ , и эти возможности ограничиваются лишь числом циркулирующих В-клеток и индивидуальными особенностями организма [7]. Таким образом, приемлемым является не только применение комбинированных вакцин, но и сочетанная вакцинация несколькими вакцинами (включая комбинированные препараты) в разные участки тела. Дополнительно, важно отметить, что современные вакцины сами по себе несут значительно меньшую антигенную нагрузку, по сравнению с первыми вакцинными препаратами. Так, в начале 20-го столетия одна вакцина против натуральной оспы включала около 200 антигенов (белков и полисахаридов), в начале 21-го столетия одиннадцать вакцин календаря в общей сложности содержат около 125 антигенов. Одна комбинированная вакцина АКДС включает примерно 15 антигенов [8].

Что касается возможного кратковременного ослабления иммунитета после вакцинации, доказано, что незначительная транзиторная иммуносуппрессия после иммунизации некоторыми вакцинами не приводит к повышению риска инфицирования другими патогенами [9, 10]. Напротив, как было показано в исследовании, проведенном немецкими специалистами, частота случаев развития различных инфекций была выше у невакцинированных детей первых трех месяцев жизни по сравнению с вакцинированными [11].

В России имеется ограниченное количество работ, посвященных оценке эффективности и безопасности сочетанной иммунизации детей вакцинами календаря прививок. По данным Костинова М. П., комбинированная вакцинация против гриппа и менингококковой инфекции (А и С) у детей 1,5–16 лет является безопасным и эффективным путем защиты детей от инфекций, вакцинальный процесс протекает гладко в 97% случаев [12].

**Целью** нашей работы явилось изучение показателей специфического иммунного ответа и побочных реакций при одновременном введении комбинированных вакцин календаря прививок у детей 6–7 лет.

### Материалы и методы исследования

С 1 ноября 2012 года по настоящее время на базе кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета 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 (против дифтерии и столбняка (АДС-М); кори, краснухи и паротита (Приорикс)).

**Характеристика препаратов.** АДС-М (производитель — ФГУП «НПО Микроген», Россия) — очищенный адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным (по сравнению с АКДС) содержанием антигенов, содержит в 1 мл 10 флокулирующих единиц дифтерийного анатоксина, 10 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксина, сорбированных на алюминия гидроксиде, 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 у взрослых и детей отсутствуют.

Приорикс® (производитель — GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия) представляет собой комбинированный препарат аттенуированных живых вакцинных штаммов вируса кори (Schwarz, не менее  $10^3$ TCID<sub>50</sub>) эпидемического паротита (RIT 43/85, не менее  $10^{3.7}$  TCID<sub>50</sub>) и краснухи (Wistar RA 27/3, не менее  $10^3$  TCID<sub>50</sub>), культивируемых отдельно 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 применяется для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи с 12-месячного возраста. Противопоказаниями к проведению прививки являются 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, сопровождающиеся 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 иммуноадаьюанта Полиоксидоний®. 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 Эббот Биолоджикалз Б. В., Нидерланды, 500 мкг иммуноадаьюанта Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере; не содержит консерванта. Препарат применяется у детей, начиная с 6-месячного возраста, подростков и взрослых без ограничения возраста. Детям старше 36 месяцев и взрослым вакцину вводят по 0,5 мл однократно, детям от 6 до 35 месяцев — 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 ОРВИ, острых кишечных заболеваниях вакцинацию проводят после нормализации температуры [13].

Под наблюдением находилось 49 практически здоровых детей в возрасте 6–7 лет. Дизайн исследования: открытое сравнительное. Критерии включения в исследова-

ния — возраст детей 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), наличие заполненного опекунном или родителем информированного согласия на включение в исследование, отсутствие вакцинации любыми вакцинами в течение 1 месяца до исследования. Критерии исключения — выраженные аллергические реакции.

Перед прививкой все дети были осмотрены врачом, проведено измерение температуры тела, артериального давления. Основную группу составили 39 детей, получившие одновременно с вакциной Гриппол® плюс две комбинированные вакцины: 19 детей, вакцинированных Гриппол® плюс в сочетании с АДС-М, и 20 детей — Гриппол® плюс в сочетании с 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 Гриппол® плюс.

Вакцинация против гриппа проводилась перед началом эпидемического подъема заболеваемости гриппом (ноябрь—декабрь). Все дети получили инъекцию вакцины Гриппол® плюс 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 вводились в разные участки тела: Гриппол® плюс — внутримышечно в дельтовидную мышцу правой руки, Приорикс и АДС-М — в левую руку.

Согласно программе исследования, проводилась оценка местных и общих вакцинальных реакций в течение 5-ти 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 таковых. 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 от 37,6°C 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, симптомов интоксикации вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции определяли в первые 4—5 суток 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 и сильные при диаметре более 50 мм. В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям слабой, средней степени и выраженную.

У всех детей осуществлялся забор крови за 1—2 дня до и через 28—30 дней после вакцинации. Уровни специфических антител оценивались в реакциях по стандартным методикам: противогриппозные — в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с антигенами вакцинных штаммов вируса гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, антитела к дифтерийному и столбнячному анатоксинам — в реакции прямой гемагглютинации.

Защитным титром противогриппозных антител считали значения 1 : 40 и выше. Иммуногенность вакцины Гриппол® плюс определяли по соответствию международным стандартам СРМР, при которых вакцина считается иммуногенной, если соответствует по крайней мере одному из критериев: сероконверсии (доля лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации) — не менее 40%; уровень серологической защищенности после вакцинации — процент лиц с защитным титром антител > 1 : 40 не менее 70%; кратность нарастания титров по сравнению с фоновой сывороткой — не менее 2,5.

Условные 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 ОП (оптической плотностью) > ОП критического. ОП критическое рассчитывали из результатов отрицательного контроля. В данном исследовании ОП критическая в опыте составила 0,336 о. е. Если ОП сыворотки < 0,8 х ОП критического, то такие пробы считали не содержащими защитные антитела. Результаты анализа трактовали соответственно как положительные или отрицательные.

Антитела к вирусу кори определяли количественным способом. Оптическая плотность образцов после проведения опыта сопоставлялась с калибровочной кривой, результат выражался в МЕ/мл. Результат образца считали положительным, то есть содержащим защитные титры, если концентрация антител к вирусу кори более или равна 0,18 МЕ/мл.

Антитела к вирусу краснухи определяли количественно. Результат анализа считали положительным, если оптическая плотность сыворотки образца больше или равна ОП 10. ОП 10 является концентрацией калибровочного образца с известной концентрацией, равной 10 МЕ/мл. Результат считали отрицательным, если ОП образца менее ОП.

## Результаты и их обсуждение

Наблюдения за клиническими проявлениями вакцинальных реакций показали, что ни у одного ребенка не выявлено поствакцинальных осложнений средней или тяжелой степени тяжести на комбинированное введение вакцин календаря профилактических прививок. В группе детей, получивших только вакцину Гриппол® плюс, не зарегистрировано ни местных, ни общих вакцинальных реакций. Также не было отмечено поствакцинальных реакций на введение вакцины АДС-М и Приорикс.

При одновременном введении двух вакцин Гриппол® плюс и АДС-М в разные части тела поствакцинальный период также протекал гладко. Мы не наблюдали каких-либо общих и местных реакций. При совместном введении вакцин Гриппол® плюс и Приорикс у 2 детей (4%) в месте введения вакцины Приорикс наблюдали гиперемию, не превышающую 10 мм в диаметре, что свидетельствует о слабой поставакцинальной реакции. В динамике гиперемия купировалась самостоятельно в течение 2-х суток.

Вакцинальные реакции общего характера наблюдались при одновременном введении двух вакцинных препаратов Гриппол® плюс и Приорикс у 2-х детей (4%) в виде субфебрилитета (до 37,4°C) и ухудшения самочувствия (раздражительность, плаксивость) в течение 2-х суток после вакцинации.

Общие реакции купировались самостоятельно, без применения медикаментозных средств и были расценены нами как реакции слабой степени выраженности. Описанные реакции на введение данных препаратов соответствовали заявленному производителем вакцинных препаратов.

Таким образом, вакцинальный процесс протекал гладко у всех детей в возрасте 6–7 лет, получивших только одну вакцину. При одновременном введении двух вакцин (Гриппол® плюс с АДС-М или Гриппол® плюс с вакциной Приорикс) у подавляющего большинства детей не наблюдалось поставакцинальных реакций.

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

Иммуногенность вакцины Гриппол® плюс ко всем трем 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 выявлено значимых различий в эффективности вакцинации от гриппа между группами как при сочетанном применении вакцин, так и при раздельном.

До вакцинации АДС-М (2-я ревакцинация) с Гриппол® плюс в сыворотках у 15 детей определялся исходно высокий титр антител к дифтерийному анатоксину. В том числе, у 10 детей он был равен или выше 1/1280, у 4 детей он составил 1/640, у 1 ребенка — 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 Гриппол® плюс одновременно с ревакцинацией Приорикс, исходный защитный уровень антител от кори, краснухи и паротита отмечался у 15 детей. У одного ребенка исходно был серонегативный уровень антител против кори, у одного — против краснухи и у одного — против паротита. В контрольных сыворотках после вакцинации уровень сероконверсии с достижением защитного титра антитела против кори, краснухи и паротита отмечался у всех 18 детей.

Одну из комбинированных вакцин (Приорикс или АДС-М) получили по 2 ребенка. После вакцинации у них отмечался высокий уровень сероконверсии с формированием защитного уровня антител.

## Заключение

Проведенное клиническое наблюдение сочетанного введения вакцины для профилактики гриппа Гриппол® плюс с комбинированными препаратами для профилактики дифтерии и столбняка (АДС-М) и кори, краснухи, эпидемического паротита (Приорикс) показало безопасность данного метода. При моновакцинации реакций на введение препаратов не зарегистрировано. При сочетанной вакцинации наблюдались в единичных случаях 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 низкорекреогенной, высокоиммуногенной, и не вызывает перекрестной супрессии антител при одновременном введении с другими вакцинами календаря профилактических прививок. В свою очередь, сочетанная вакцинация Гриппол® плюс с другими вакцинами не подавляет развития специфического иммунного ответа против гриппа.

## Литература:

- Fadel S., Sarazotti M. Cellular immune response in neonates // *Int. Rev. Immunol.* — 2000; 19 : 173–193.
- Siergrist C.A. Neonatal and early life vaccinology // *Vaccine.* — 2001; 19 : 3331–3346.
- Clark A., Rudd P. Neonatal BCG immunization // *Arch. Dis. Child.* — 1992; 67 : 473–474.
- Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of published literature / G.A. Colditz et al. // *JAMA.* — 1994; 271 : 698–702.
- Plotkin S.A., Orenstein W.A. Vaccines. — 3<sup>rd</sup> edition Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1999.
- A high degree of natural immunogenic priming to the capsular polysaccharide may not prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis / Anderson P., Ingram D.L, Pichichero M., Peter G. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000; 19 : 589–591.
- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. Cellular and molecular immunology. — 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1994.
- Apparent decreased risk of invasive disease after heterologous childhood immunization / S.B. Black et al. // *Am. J. Dis. Child.* — 1991; 145 : 746–749.
- Addressing Parents' Concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infants' immune system? / A. Paul et al. // *Pediatrics.* — 2012; 109(1) : 124–129.
- DTP immunization and susceptibility to infection diseases. Is there a relationship? / M. Davidson et al. // *Am. J. Dis. Child.* — 1991; 145 : 750–754.
- General non-specific morbidity is reduced after vaccination within the third month of life — the Greifswal study / S. Otto et al. // *J. Infect.* — 2000; 41 : 172–175.
- Опыт сочетанного применения вакцин против менингококковой инфекции и гриппа в эпидситуации / М.П. Костинов и др. // *Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики.* — 2004, № 1 (31). — С. 7–9.
- Инструкция по применению «Гриппол® Плюс» вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной утверждена 15.07.2008 г.