

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЕНТАКСИМА И ТЕТРАКСИМА ДЛЯ БЕЗОПАСНОЙ И СВОЕВРЕМЕННОЙ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ, СТОЛБНЯКА, ПОЛИОМИЕЛИТА И ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В

С.М. Харит¹, О.В. Иозефович¹, С.П. Каплина¹, Е.В. Тимофеева²

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург;

² Роспотребнадзор в Санкт-Петербурге, Санкт-Петербург

Введение

Многoletние наблюдения и международный опыт показали, что наиболее эффективным средством предупреждения заболеваемости и смертности детей является вакцинопрофилактика. Это определило разработку новых, создание улучшенных вакцин и расширение календаря прививок. В 2010 г. ВОЗ опубликовала рекомендации по календарю для детей всех стран мира, вне зависимости от экономического уровня страны [1]. В этом календаре наиболее насыщен иммунизацией первый год жизни: с рождения вакцинация БЦЖ, против гепатита В, с 2 мес. – против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа В, ротавируса, пневмококка конъюгированной вакциной, и их бустер на втором году жизни, когда вводится также вакцина против кори. Во многих странах дети до года прививаются одновременно против менингококковой инфекции, гриппа, а после года – против эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, гепатита А [2, 3]. При использовании всех рекомендуемых вакцин в виде монопрепаратов такой календарь прививок практически неосуществим, так как подразумевает огромное количество инъекций. Именно поэтому в последние 15 лет разрабатываются комбинированные детские вакцины на основе АКДС. В настоящее время в календарях прививок Европы, США и многих других стран используются пяти- и шестивалентные вакцины, включающие различные комбинации (АаКДС+ИПВ+ХИБ+ГепВ, АаКДС+ИПВ+ХИБ, АаКДС+ИПВ+ГепВ и др.) [3–8]. Применение комбинированных препаратов имеет целый ряд хорошо известных преимуществ:

- сокращение числа инъекций, т.е. предупреждение программных ошибок и комплаентность процедуры (меньше уколов – меньше болевых ощущений);
- снижение количества полученных дополнительных веществ (адьювантов и стабилизаторов) по сравнению с одновременным применением отдельных вакцин;
- уменьшение числа визитов к врачу, и следовательно, контактов с другими детьми, что создает условия для инфицирования (не секрет, что дети в поствакцинальном периоде часто заболевают ОРЗ, которое расценивается родителями как «осложнение на прививку»);
- улучшение своевременности проведения прививок и снижение числа детей с нарушенным графиком;
- удобство введения новых вакцин в календарь прививок;
- снижение стоимости программ иммунизации в целом для страны [5].

Еще одним преимуществом современных комбинированных вакцин на основе бесклеточной коклюшной (АаКДС) является снижение антигенной нагрузки на ребенка. Если применять традиционную цельноклеточную вакцину АКДС, которая содержит 3000 антигенов коклюшной палочки, по 1 антигену дифтерийного и столбнячного анатоксина, полиомиелитную, в которой 15 антигенов, ХИБ-вакцину (2 антигена), гепатит В (1 антиген) и конъюгированную пневмококковую (10–13 антигенов) ребенок получит 3033 антигена, а если использовать бесклеточные коклюшные вакцины, в которых всего от 1 до 5 антигенов коклюша, то антигенная нагрузка составит 36–38 антигенов при всем том же наборе препаратов [8].

Эффективность бесклеточных коклюшных вакцин оценивалась неоднократно. Было показано, что их эффективность в отношении типичных форм коклюша, вне зависимости от числа антигенов, составляет 83–85% и соответствует цельноклеточным вакцинам [9, 10]. Иммуногенность французской двухкомпонентной бесклеточной вакцины изучалась в 36 клинических исследованиях с 1987 по 2006 г., проводилось сравнение уровня антител к компонентам при введении комбинированного препарата и раздельном применении всех составляющих и показаны идентичный уровень антител и процент детей, выработавших защитные титры после первичной серии [11–15]. Безопасность комбинированных вакцин во многом определяется коклюшным компонентом. По заключению ВОЗ, в зависимости от производителя, местные реакции, лихорадка и недомогание на цельноклеточную вакцину отмечаются с частотой 1 на 2–10 инъекций (10–50%), пронзительный крик и фебрильные судороги – 1 на 100 и менее инъекций. При применении бесклеточных вакцин местные реакции, лихорадка, недомогание составляют 2–6%, серьезные реакции встречаются в 10 раз реже, чем при цельноклеточных вакцинах [7, 8, 16–20].

Наибольший опыт по применению комбинированных препаратов имеет США. Комитет по контролю за заболеваниями (CDC) и Академия педиатрии США рекомендуют при использовании ацеллюлярных комбинированных вакцин учитывать максимальное число введений каждого компонента, необходимого ребенку (в частности, использование доз ХИБ в зависимости от возраста) и, хотя бы для первых трех введений, применять вакцину одного производителя [2, 5].

В нашей стране в настоящее время зарегистрированы три комбинированные вакцины – Пентаксим (ЛСР 005-121/06), в состав которого входит (АаКДС+ИПВ+ХИБ), Тетраксим (ЛП000548-120511) – вакцина для профилактики дифтерии, столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, инактивированная полиомиелитная (АаКДС+ИПВ) и Инфанрикс-гекса (ЛП000877-181011, включает АаКДС+ИПВ+ХИБ+гепатитВ). Препараты Пентаксим и Тетраксим содержат идентичные АаКДС и ИПВ компоненты, что позволяет удобно их комбинировать в зависимости от возраста прививаемых детей (табл. 1).

Таблица 1

Схемы применения препаратов Пентаксим (П) и Тетраксим (Т) у детей в зависимости от возраста первой вакцинации

Возраст введения 1-й дозы (месяцы)	1-я доза	2-я доза	3-я доза	Ревакцинация
3	П	П	П	П
4,5	П	П	П	П
6	П	П	П	П
7	П	П	Т	П
8	П	П	Т	П
9	П	П	Т	П
10	П	П	Т	П
11	П	П	Т	П
12	П	Т	Т	Т
13	П	Т	Т	Т
14	П	Т	Т	Т
15	П	Т	Т	Т
16	П	Т	Т	Т
17	П	Т	Т	Т
18	П	Т	Т	Т
19	П	Т	Т	Т
20	П	Т	Т	Т
21	П	Т	Т	Т
22	П	Т	Т	Т
23	П	Т	Т	Т
24	П	Т	Т	Т

В НИИ детских инфекций используются как Пентаксим, так и Тетраксим.

Цель исследования – оценить частоту применения препарата Тетраксим, причины его использования и переносимость (реактогенность) у детей с различным состоянием здоровья.

Материалы и методы

За 6 месяцев 2012 г. в отделении профилактики инфекционных болезней НИИ детских инфекций было привито с письменного информированного согласия родителей 113 детей в возрасте 3 мес. – 4 лет, которым введено 799 доз комбинированных препаратов (686 – Пентаксима и

113 – Тетраксима). Реактогенность Пентаксима не оценивалась специально, так как этому были посвящены предшествующие исследования отдела [21]. Распределение по возрасту 113 детей, получивших введение Тетраксима (3–6 мес. – 2 пациента, 6–12 мес. – 13, 1–2 года – 51, 2–3 года – 27, 3–4 года – 20 человек). Для оценки реактогенности препарата Тетраксим в поствакцинальном периоде проведен телефонный опрос в течение первых трех дней после прививки. Уточнение случаев интеркуррентных заболеваний в течение 1,5–2 мес. после прививки осуществляли при осмотре и опросе перед следующей вакцинацией.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты применения препарата Тетраксим свидетельствует, что для проведения иммунизации детей в возрасте 3 мес. – 4 лет он был использован в 14,1% случаев (113 из 799 доз). Препарат применяли как для 1 вакцинации, так и для завершения курса прививок, начатых вакциной Пентаксим или другими препаратами (табл. 2). По желанию родителей 2 детей начали вакцинироваться Тетраксимом в возрасте 3–6 мес. и 5 – в возрасте 6–12 мес., следовательно, у 7 детей Тетраксим применяли с первого введения вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита. В качестве продолжения иммунизации начатой Пентаксимом был привит 91 ребенок, после АКДС и ИПВ – 2 детей, Инфанрикса + ИПВ – 13 человек. Таким образом, в 15 из 113 случаев (13,3%) переход на введение Тетраксима после сочетанного применения АКДС или Инфанрикса с инактивированной полиовакциной был обусловлен желанием родителей уменьшить инъекционную нагрузку детям и не прививать их против гемофильной инфекции, а 7 детей (6,2%) начали прививаться Тетраксимом, так как родители при первом посещении не захотели вакцинировать детей против гемофильной типа В инфекции. В целом, 19,5% родителей не понимали необходимости иммунизации детей с 3 мес. против гемофильной типа В инфекции. В 80,5% случаев (91 ребенок) введение Тетраксима явилось результатом необходимости продолжить иммунизацию после Пентаксима, так как по возрасту, дети не должны были получать дополнительную дозу ХИБ вакцины, т.е. все эти дети начали иммунизироваться после 6 мес. Это свидетельствует об отсутствии более чем у 80% родителей приверженности к своевременному началу иммунизации с 3 мес., притом что это была группа родителей, пришедших осознанно на платную вакцинацию.

Таблица 2

Течение вакцинального процесса у привитых Тетраксимом в зависимости от кратности вакцинации

Кратность введения Тетраксима (число привитых)	Общая реакция с $T \geq 38,5^{\circ}C$	Местная реакция	ОРЗ в течение месяца
1-я вакцинация	7	–	–
2-я вакцинация	33	2 6,1%	1 3,0%
3-я вакцинация	53	1 1,9%	2 3,8%
1-я ревакцинация	20	2 10,0%	1 5,0%
Всего	113	2 1,8%	4 3,6%

На основании анамнеза 91 ребенка были проанализированы причины позднего начала проведения прививок (с 6 мес. и позже) У 10 детей (10,9%) причиной позднего начала вакцинации явилось желание родителей, которые считали, что вакцинация с 3 мес. – «большая нагрузка на иммунитет ребенка». В остальных 89,1% случаев (81 ребенок) позднее начало иммунизации было обусловлено рекомендациями педиатров или специалистов, т.е. медицинскими отводами. В структуре этих медицинских отводов были: поражение нервной системы в виде перинатальной энцефалопатии у 40 детей из 81 (49,4%); умеренные проявления атопического дерматита – у 12 детей (14,8%); доброкачественная нейтропения – также у 12 детей (14,8%); дисбиоз кишечника – у 5 детей (6,2%); повторные ОРВИ и инфекция мочевыводящих путей – у 12 детей (14,8%). Таким образом, ни в одном случае не было истинных противопоказаний к иммунизации и, напротив, все вышеуказанные состояния включены в перечень ложных противопоказаний. Полученные данные свидетельствуют о том, что врачи не понимают необходимости своевременной иммунизации. Это приводит к отсутствию защищенности детей на первом – втором году жизни, в первую очередь, от коклюша. По данным Роспотребнадзора в Санкт-Петербурге, именно дети первого года жизни, своевременно не привитые, дают самую высокую заболеваемость коклюшем (табл. 3). В то же время анализ переносимости вакцин Пентаксим и Тетраксим демонстрирует их высокую безопасность. Так, в 2008–2009 гг. нами была проанализирована реактогенность вакцины Пентаксим по результатам наблюдения за 200 детьми, ревакцинированными планово в возрасте 18–42 мес. (64 здоровых и 136 с аллергическими заболеваниями, резидуальным поражением ЦНС, часто болеющих, а также с реакциями на вакцинацию в анамнезе). У 77% детей отмечалось бессимптомное течение поствакцинального периода, в 1,5% случаев наблюдались сильные реакции с температурой > 38,6°C. Местные реакции (отек и гиперемия не более 3–5 см) развились у 25,5% детей с аллергией, поражением ЦНС и часто болеющих и у 7,8% здоровых [21]. Оценка клинических проявлений при введении 113 доз Тетраксима в настоящем исследовании выявила, что у 94,6% поствакцинальный период был бессимптомным, у 1,8% развились общие проявления вакцинальной реакции в виде умеренной интоксикации и лихорадки в первые сутки после прививки и у 3,6% – местные реакции в виде отека и гиперемии, не превышающие 8 см (см. табл. 2). Необходимо отметить, что как общие, так и местные реакции возникали при повторном введении вакцины, что описано и другими исследователями [16, 17, 20]. Таким образом, Тетраксим является мало реактогенным препара-

том, который может применяться у детей с различными фоновыми особенностями в состоянии здоровья.

Заключение

Проведенное клиническое наблюдение и анализ полученных данных позволяют сделать несколько выводов. Врачи-педиатры и специалисты недооценивают необходимость своевременного начала вакцинации детей против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, что приводит к отсутствию своевременной привитости детей первого года жизни и создает условия для их заболевания коклюшем. До настоящего времени состояния, которые не являются противопоказаниями к вакцинации, фигурируют как причины медицинских отводов от прививок. Среди педиатров и родителей нет настроенности на иммунизацию против гемофильной инфекции типа В детей раннего возраста, несмотря на то, что эта вакцинация включена в национальный календарь прививок с 2011 г. Вакцины Пентаксим и Тетраксим являются высоко безопасными и малореактогенными препаратами, которые могут быть использованы у детей с различным состоянием здоровья (поражением ЦНС, аллергией, часто болеющих). Учитывая идентичные компоненты АаКДС и ИПВ в вакцинах Пентаксим и Тетраксим, они оптимально комбинируются в единую схему для проведения законченной иммунизации против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, при начале вакцинации в любом возрасте, а также позволяют защитить детей с 3 мес. до 4 лет от гемофильной типа В инфекции.

Литература

1. Recommendations for Routine Immunization Summary of WHO Position Papers – (updated 31 May 2012). – <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/>
2. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Morbidity and Mortality Weekly Report, 2011. – V. 60, № 2. – P. 1–61.
3. 2012 Recommended Immunization Schedule for Persons 0 through 6 Years of Age. – <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/0-6yrs-schedule-pr.pdf>
4. Календари прививок стран Европы. – <http://www.euvac.net>
5. Combination Vaccines for Childhood Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP) // MMWR. – May 14, 1999. – V. 48, № RR-5.
6. Guiso, N. Bordetella pertussis and Pertussis Vaccines / N. Guiso // Clinical Infectious Diseases. – 2009. – V. 49. – P. 1565–1569.
7. Pertussis vaccines: WHO position paper // Weekly epidemiological record, 2010. – № 40 (85). – P. 385–400.

Таблица 3

Показатель заболеваемости и абсолютное число детей первых лет жизни, заболевших коклюшем в зависимости от прививочного анамнеза (СПб, 2010)

Возраст детей	Всего больных		Привитые		Непривитые	
	абсолютное число	На 100 тыс.	абсолютное число	На 100 тыс.	абсолютное число	На 100 тыс.
6–11 мес.	63	272,4	8	36,6	55	3726,3
1 год	74	172,1	23	56,2	51	5340,3
2 года	57	142,8	31	79,7	26	4173,4

8. Edwards, K.M. Pertussis vaccines / K.M. Edwards // *Vaccines*. – 5th ed. – Philadelphia, Saunders, 2008. – P. 467–517.
9. Wendelboe, A.M. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination / A.M. Wendelboe // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2005. – V. 24, Suppl. 5. – P. 58–61.
10. The immunological basis for immunization series: Module 4: Pertussis – update 2009. Geneva, WHO, 2010. – http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337_eng.pdf.)
11. Olin, P. Randomised controlled trial of two-component, three-component, an five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines / P. Olin [et al.] // *Lancet*. – 1997. – № 350. – P. 1569–1577.
12. Gustafsson, L. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine / L. Gustafsson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – № 334. – P. 349–355.
13. Simondon, F. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal / F. Simondon [et al.] // *Vaccine*. – 1997. – № 15. – P. 1606–1612.
14. Johannes, G.L. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants / G.L. Johannes [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – V.16, № 11. – P. 1038–1044.
15. Vidor, E. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations / E. Vidor, S.A. Plotkin // *Human Vaccines*. – 2008. – V. 4, issue 5. – P. 328–340.
16. Rennels, M.B. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines / M.B. Rennels // *Pediatric Infectious Diseases*. – 2003. – V. 14. – P. 196–198.
17. Woo, E.J. Extensive limb swelling after immunization: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System / E.J. Woo [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – V. 37. – P. 351–358.
18. Ray, P. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study / P. Ray [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2006. – V. 25. – P. 768–773.
19. Brown, N.J. Vaccination, seizures and «vaccine damage» / N.J. Brown [et al.] // *Current Opinion in Neurology*. – 2007. – V. 20. – P. 181–187.
20. Bults, M. Adverse events following booster doses of diphtheria-tetanus-inactivated poliovirus and acellular pertussis vaccines for 4-year-old children in The Netherlands / M. Bults, J.M. Kemmeren, N.A.T. van der Maas // *Vaccine*. – 2007. – V. 25. – P. 5272–5277.
21. Харит, С.М. Оценка безопасности ревакцинации детей старше 1,5 лет против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа в вакциной Пентаксим / С.М. Харит [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2009 – Т. I, № 2/3. – С. 73–78.