

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ РЕВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1,5 ЛЕТ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ, КОКЛЮША, СТОЛБНЯКА, ПОЛИОМИЕЛИТА И ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В ВАКЦИНОЙ ПЕНТАКСИМ

С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.П. Начарова, Г.А. Васильева, А.А. Рулева
ФГУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург

The estimation of safety booster vaccination children is more senior than 1,5 years against diphtheria, perussis, tetanus, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type B with Pentaxim.

S.M. Harit, T.V. Tchernyaeva, E.P. Nacharova, G.A. Vasileva, A.A. Ruleva
FGU NIIDI FMBA Russia, St.-Petersburg

Резюме. Проведено наблюдение за 200 детьми в возрасте 18–42 мес. (64 здоровыми и 136 с аллергическими проявлениями, резидуальными поражениями ЦНС, часто болеющими, а также имеющими в анамнезе реакции на предшествующее введение АКДС и Инфанрикс), ревакцинированными вакциной Пентаксим. Показано, что в поствакцинальном периоде 77 % имели бессимптомное течение, только в 1,5 % случаев наблюдались сильные реакции с температурой выше 38,6°C. Местные реакции отмечались у 25,5 %, существенно чаще у детей с аллергией, поражением ЦНС и часто болеющих, чем у здоровых (7,8 %), но не превышали 3–5 см. Ни у одного ребенка не было поствакцинальных осложнений. Оценка реактогенности вакцины Пентаксим свидетельствует о ее безопасности и подтверждает целесообразность применения в качестве 1 ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и однократной вакцинации против гемофильной инфекции типа В детей старше года с различным состоянием здоровья.

Ключевые слова: вакцинация, Пентаксим, безопасность, аллергические заболевания, дети.

Abstract. Supervision over 200 children in the age of 18–42 months (64 healthy and 136 with allergic displays, defeats CNS, often ill, and also having in the anamnesis of reaction to previous introduction DTP or Infanriks), revaccination with Pentaxim. It is shown, that 77 % from them had asymptomatic current, only in 1,5 % of cases strong reactions with temperature above 38,6°C were observed. Local reactions were marked at 25,5 %, essentially more often at children with an allergy, defeat CNS and often ill, than at healthy (7,8 %), but did not one child was not adverse events. The estimation safety vaccines Pentaxim confirms expediency of application as 1 revaccination against perussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis and unitary vaccination against Haemophilus influenzae type B in children are more senior than year with a various state of health.

Key words: vaccination, Pentaxim, safety, the allergic diseases, children.

Введение

В последнее десятилетие повсеместно отмечено увеличение заболеваемости коклюшем школьников, подростков и взрослых, которые являются источником инфекции для непривитых или не полностью привитых детей раннего возраста, у которых коклюш протекает особенно тяжело, с приступами апноэ, пневмонией, ателектазами, судорогами, энцефалопатией [1, 2]. Это побудило страны Европы, Австралию, США, Канаду и другие страны проводить возрастные ревакцинации коклюша у подростков и взрослых. Прививки в этих странах осуществляются бесклеточными комбинированными вакцинами (рис. 1).

Переход на бесклеточные вакцины обусловлен значительно более низкой их реактогенностью

по сравнению с цельноклеточной [3, 4]. Первые публикации о побочных эффектах цельноклеточной вакцины относятся к 1960-м гг. С цельноклеточной коклюшной вакциной связывают развитие пронзительного крика, острых энцефалопатий [5, 6, 7]. В эксперименте на животных рассматривались различные возможные механизмы этого, такие как нарушение синтеза гамма-аминомасляной кислоты — фактора торможения ЦНС, нарушение микроциркуляции, приводящее к гипертензии. Отечественные исследователи в 1980-е гг. опубликовали данные о временном иммуносупрессивном действии АКДС вакцины, выявленном в опытах на мышах, который они расценивали как фактор, способствующий заболеваниям острыми инфекциями привитых [8].

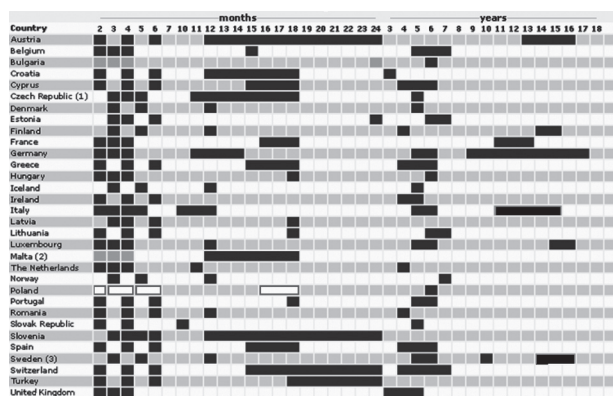


Рис. 1. Графики иммунизации против коклюша в странах Европы (источник: www.euvac.net) (обозначения: черный цвет — применение бесклеточных вакцин, белый — цельноклеточная коклюшная вакцина, серый — сочетание использования бесклеточных и цельноклеточных вакцин)

В нашей стране в рамках национального календаря прививок применяется цельноклеточная коклюшная вакцина. Многолетние наблюдения доказали эпидемиологическую эффективность массовой иммунизации этим препаратом (рис. 2).

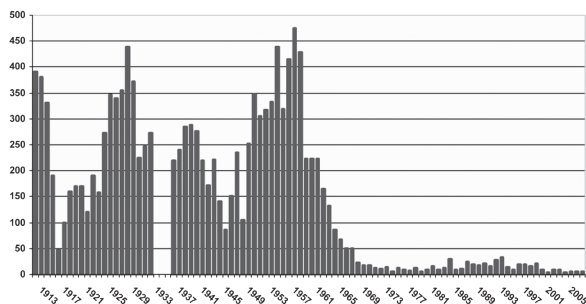


Рис. 2. Заболеваемость коклюшем на 100 000 населения в России (вакцинация начата в 1959 г.)

Однако до 10% детей первого года жизни имеют противопоказания к ее введению и 5–15% не заканчивают полный курс прививок из-за развивающихся сильных общих реакций и осложнений, что создает условия для их заболевания коклюшем. АКДС по частоте регистрируемых в России поствакцинальных осложнений является второй после БЦЖ [9]. В последние годы в России зарегистрированы бесклеточные вакцины Инфанрикс и Пентаксим (2008 г.), которые имеют лучшие показатели безопасности, чем цельноклеточная вакцина [10] и могут быть использованы не только для массового применения, но и для вакцинации детей с противопоказаниями к АКДС.

Пентаксим представляет собой комбинированный препарат и содержит 2 компонента ацеллюлярной коклюшной вакцины (коклюшный анатоксин и филаментозный гемагглютинин), дифтерийный и столбнячный анатоксины, инактивированную полиомиелитную вакцину, вакцину против гемифильной инфекции типа В. Эффективность

и безопасность этой вакцины доказана практическим применением и исследованиями в ряде стран мира [11,12,13].

Цель исследования

Учитывая отсутствие отечественных данных, целью настоящего исследования была оценка реактогенности вакцины Пентаксим для возрастной ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, ревакцинации или вакцинации против гемифильной инфекции типа В детей в возрасте 18 мес. и старше.

Материалы и методы

С января по июнь 2009 года на базе отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГУ НИИДИ ФМБА России, совместно с врачами детских поликлиник СПб №№ 1, 5, 11, 12, 24, 39, 43, 44 (Г.А. Сивакс, О.А. Зуевой, Л.В. Смирновой, А.В. Шуляком, И.С. Прохоровой, Э.К. Микая, Н.Г. Шишкиной) проведено клиническое наблюдение за 200 детьми (99 девочками и 101 мальчиком), ревакцинированными вакциной Пентаксим коммерческой серии Д 2214, предоставленной спонсором. Отбор на вакцинацию проводили на основании критериев включения/исключения.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие подписанного родителями информированного согласия на исследование.
2. Мотивация на заполнение дневника и участие в исследовании родителей.
3. Отсутствие острых заболеваний у ребенка в течение месяца перед прививкой.
4. Отсутствие медицинских противопоказаний к проведению прививки, указанных в наставлении к вакцине:

— прогрессирующая энцефалопатия, сопровождающаяся судорогами или без таковых. Энцефалопатия, развившаяся в течение 7 дней после введения любой вакцины, содержащей антигены *Bordetella pertussis*.

— развившиеся в течение 48 ч после предыдущей вакцинации вакциной, содержащей коклюшный компонент: синдром длительного необычного плача, фебрильные или афебрильные судороги, гипотонический-гипореактивный синдром;

— аллергическая реакция, развившаяся после предыдущего введения вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, и вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа В;

— подтвержденная системная реакция гиперчувствительности к любому ингредиенту вакцины, а также глютаральдегиду, неомицину, стрептомицину и полимиксину В;

— заболевания, сопровождающиеся повышением температуры тела, острые проявления ин-

фекционного заболевания или обострение хронического заболевания.

Критерии исключения из исследования:

1. Отказ родителей от подписания информированного согласия.
2. Наличие медицинских противопоказаний, указанных в инструкции по применению препарата.
3. Острое заболевание в течение месяца перед датой вакцинации.
4. Сильные аллергические, системные реакции на введение АКДС или Инфанрикс, Имоваксплио, АКТ-ХИБ в анамнезе.

Ревакцинированные дети были в возрасте 18 – 42 мес., в среднем $19,6 \pm 0,06$ мес. Ранее 128 детей получили трехкратную вакцинацию АКДС + Имоваксплио и 72 ребенка – Инфанрикс + Имоваксплио. Ранее 190 детей (95%) переносили прививки без клинических проявлений, у 7 отмечались общие реакции на АКДС (у 4 – сильные с температурой $39,6-40,0^{\circ}\text{C}$, у 3 – реакции средней силы и слабые), у 3 – слабые реакции на Инфанрикс.

По состоянию здоровья привитые были разделены на группы: здоровые (64 ребенка), с отягощенным анамнезом (136 детей), из которых, в зависимости от преобладающей патологии, сформированы 4 группы (табл. 1).

Таблица 1

**Состояние здоровья детей,
ревакцинированных Пентаксимом**

Группы	Число привитых	
	абс.	%
Здоровые дети (ЗД)	64	32
С аллергическими проявлениями (атопический дерматит, острые аллергические реакции в анамнезе) (АЗ)	49	24,5
С резидуальными поражениями ЦНС (ЦНС)	46	23
Часто болеющие (более 4 раз перенесли ОРЗ, в том числе осложненное, и/или кишечные инфекции) (ЧБ)	26	13
Дети с сочетанной патологией (СП)	15	7,5
Всего	200	100

Перед проведением прививок всех детей осматривал педиатр. Вакцинацию проводили внутримышечно в среднюю треть передне-латеральной поверхности бедра, в объеме 0,5 мл вакцины. Врачебный осмотр в поствакцинальном периоде осуществляли в первые три дня, на 7-й и 30-й день после иммунизации. Родители ежедневно в течение месяца после прививки заполняли дневник, в котором отмечали наличие местных, общих ре-

акций и развитие любых заболеваний. На основании дневников наблюдения и врачебных осмотров течение поствакцинального периода оценивали как гладкое или осложненное. Под осложненным понимали присоединение интеркуррентных заболеваний в течение 4 недель после иммунизации. Гладким считали отсутствие интеркуррентных заболеваний. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 3 дня после прививки, разделяли по общепринятым критериям как:

1) слабые – повышение субфебрильной температуры до $37,5^{\circ}\text{C}$ при отсутствии симптомов интоксикации;

2) средней силы – подъем температуры от $37,6^{\circ}\text{C}$ до $38,5^{\circ}\text{C}$, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита);

3) сильные – лихорадка выше $38,6^{\circ}\text{C}$, выраженные проявления интоксикации.

При отсутствии температуры, симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции расценивали как нормальные, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 80 мм в диаметре. В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям слабой степени, средней и выраженную.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel XP по критерию Стьюдента и X², различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ клинических проявлений поствакцинального периода показал, что у 77,0% привитых имело место бессимптомное течение поствакцинального периода. Обычные общие вакцинальные реакции в виде лихорадки и умеренных симптомов интоксикации (беспокойство или сонливость, снижение аппетита) развились у 46 детей (23%), местные реакции (гиперемия, уплотнение, болезненность) – у 51 (25,5%) привитых (табл. 2). Обычные общие вакцинальные реакции достоверно чаще развивались у детей с отягощенным анамнезом по сравнению со здоровыми (27,9% и 12,5%, $p < 0,05$). По группам частота лихорадочных реакций и сопутствующих им жалоб (раздражительность, сонливость, снижение аппетита) не различалась. Сильные обычные вакцинальные реакции с температурой выше $38,6^{\circ}\text{C}$ выявлены у 3 детей – 1,5% (2 – из группы часто болеющих и 1 ребенок с поражением ЦНС), средней силы реакции с температурой $37,6-38,5^{\circ}\text{C}$ – у 23 детей (11,5%) и слабые реакции – у 21 (10,5%). Максимальная выражен-

ность общих реакций отмечалась в первые сутки (табл. 3), а к 4-му дню жалобы и лихорадка исчезали (рис. 3). На 5-й и последующие дни субфебрильная температура отмечалась только у тех, кто заболел интеркуррентными инфекциями.

Таблица 2

**Частота общих и местных обычных
вакцинальных реакций у детей разных групп,
ревакцинированных вакциной Пентаксим**

Группа (количество детей)	Общие реакции		Местные реакции	
	абс.	%	абс.	%
ЗД (64)	8	12,5*	5	7,8**
АЗ (49)	12	24,5	20	40,8**
ЦНС (46)	15	32,6	16	34,8**
ЧБ (26)	6	23,7	7	26,9**
СП (15)	5	33,3	3	20,0
Всего не ЗД (136)	38	27,9*	46	33,8**
Всего детей (200)	46	23,0	51	25,5

*,** — различия достоверны у ЗД с другими группами
Рх2 <0,05.

Таблица 3

**Выраженность проявлений общих и местных
вакцинальных реакций в первые сутки поствак-
цинального периода**

Группа (количество детей)	Средние показатели в 1 сутки			
	Температура, в °С	Раздражительность, в баллах	Гиперемия, в мм	Припухлость, в мм
ЗД (64)	37,6±0,23	1,2±0,5	19,6±2,5	28,75±3,6
АЗ (49)	37,3±0,04	1,4±0,09	24,9±3,3	18,9±2,8
ЦНС (46)	37,7±0,06	1,3±0,12	35,2±3,8	32,2±2,9
ЧБ (26)	37,8±0,15	1,15±0,09	34,0±4,6	31,7±4,4
СП (15)	37,68±0,27	2,04±0,6	21,3±3,9	33,3±3,9
Всего не ЗД (136)	37,61±0,03	1,38±0,04	27,0±3,6	28,9±3,5

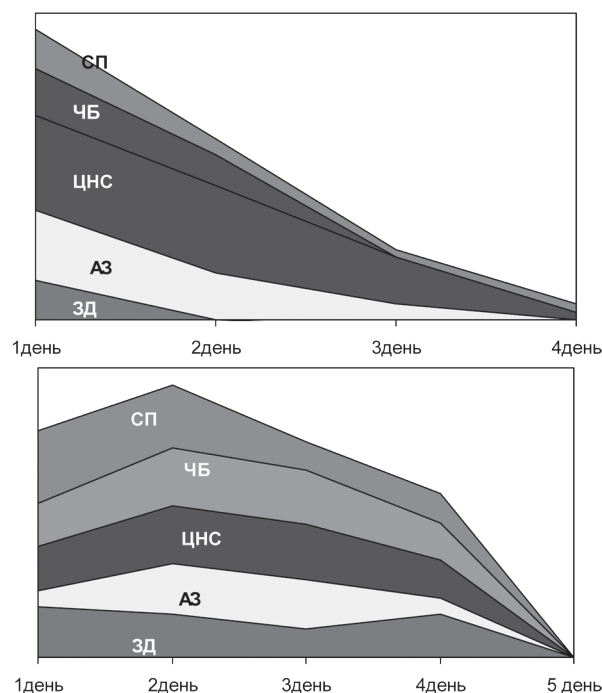


Рис. 3. Динамика общих и местных симптомов у детей разных групп, ревакцинированных Пентаксимом

Местные реакции в виде гиперемии, отека, болезненности в месте введения вакцины сохранялись в течение 1–4 дней (оценивались местные реакции, превышающие 5 мм в диаметре), у здоровых детей были достоверно менее выражены, чем у других групп, но ни в одной группе не достигали размеров 5–8 см, т.е. величины, характеризующей сильные местные реакции. Динамика местных реакций у детей с фоновой патологией несколько отличалась от здоровых (нарастание ко 2-му дню), у всех детей местные реакции проходили к 5–7-му дням после вакцинации (см. рис. 3).

В поствакцинальном периоде различные инфекционные и соматические заболевания отмечены у 28 детей: 4 из группы здоровых, 24 среди остальных (табл. 4). В структуре интеркуррентных заболеваний были диагностированы 17 ОРЗ, 5 кишечных инфекций, 1 паротит, 1 перелом плеча.

Частота интеркуррентных заболеваний у здоровых была достоверно меньше, чем в группе часто болеющих и чем в целом у детей с фоновой патологией. Это закономерно, т.к. склонность к частым заболеваниям в раннем возрасте может быть связана с перенесенными внутриутробными инфекциями, которые подавляют клеточный иммунитет и одновременно вызывают поражение ЦНС, подавление же клеточного иммунитета, в свою очередь, предрасполагает к аллергии.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой безопасности вакцины Пентаксим. Не-

смотря на преобладание среди привитых детей с отягощенным анамнезом (136 из 200 — 68%), относящихся к так называемым группам риска по возможности развития поствакцинальных осложнений, а также детей, имевших ранее реакции на введение АКДС и Инфанрикс, у большинства не было ни общих (77%), ни местных проявлений вакцинального процесса (74,5%). Частота сильных общих реакций составила 1,5%, выраженных местных реакций, поствакцинальных осложнений не выявлено ни в одном случае. Имевшие место средние и слабые общие вакцинальные реакции протекали циклично, заканчивались к 4-му дню после прививки, не потребовали медикаментозной терапии. Наслоение интеркуррентных инфекций возникало не чаще, чем это было отмечено в исследованиях НИИДИ ранее [15]. Проведенное наблюдение, подтвердившее высокую безопасность вакцины Пентаксим, позволяет рекомендовать ее для массового применения у детей с различным состоянием здоровья. Использование Пентаксима для ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита с 18 месяцев позволяет решить несколько важных проблем:

1) снизить частоту сильных аллергических реакций, появление которых увеличивается при повторном введении АКДС;

2) уменьшить число ревакцинаций против полиомиелита на втором году жизни (однократное введение инактивированной полиомиелитной вакцины вместо двух ревакцинаций живой оральной), и следовательно, снизить циркуляцию живого вакцинного вируса полиомиелита в регионе и возможность вакциноассоциированного полиомиелита у лиц, контактных с привитыми детьми;

3) введение в календарь однократной иммунизации против гемофильной инфекции типа В

в 18 мес. позволит предупредить 70% Hib-менингитов и пневмоний, снизить заболеваемость пневмониями любой этиологии у детей до 5 лет на 52%;

4) применение комбинированной вакцины позволяет уменьшить число инъекций, по сравнению с введением монопрепаратов, а также количество дополнительных веществ (адъювантов, консервантов), содержащихся в каждой из них. Необходимо отметить, что в вакцине Пентаксим, в отличие от АКДС, отсутствует ртутьсодержащий консервант мертиолят (тиомерсал).

Указанные преимущества комбинированных вакцин отмечаются и другими отечественными авторами [16]. Применение их имеет и организационное преимущество — уменьшение числа посещений ребенком прививочного кабинета, что снижает риск интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде, помогает увеличить своевременный охват прививками и облегчает введение в график вакцинации при его нарушении.

Заключение

Исследование подтвердило, что вакцина Пентаксим имеет хороший профиль безопасности у большинства детей, в том числе с отягощенным анамнезом и имевших ранее реакции на АКДС. Тяжелых общих реакций и поствакцинальных осложнений на вакцину Пентаксим отмечено не было. Общие обычные реакции у 23% вакцинированных в виде повышения температуры, раздражительности, снижения аппетита, сонливости в первые 3 дня после прививки носили цикличный характер, не требовали медикаментозной терапии. Местные реакции наблюдались чаще у детей с аллергическими заболеваниями и часто болеющих, но ни в одной группе не превышали 5 см. Вакцина Пентаксим может быть рекомендована

Таблица 4

Частота осложненного течения поствакцинального периода у детей разных групп

Группа (количество детей)	Осложненное течение Абс. /%										Всего	
	1-й день		2-й день		3-й день		4-й день		5-7-й день >		Абс	%
ЗД (64)	—	—	—	—	—	—	—	—	4	6,3	4	6,3*
АЗ (49)	1	2,04	—	—	1	2,04	—	—	4	8,2	6	12,2
ЦНС (46)	—	—	—	—	—	—	1	2,2	6	13	7	15,2
ЧБ (26)	1	3,9	2	7,7	—	—	—	—	5	19,2	8	30,8*
СП (15)	—	—	—	—	—	—	—	—	3	20	3	20
Всего не ЗД (136)	2	1,5	2	1,5	1	0,74	1	0,74	18	13,3	24	17,6*

* — различия достоверны у ЗД с группой ЧБ и всеми детьми с фоновой патологией $P_{x2} < 0,05$.

к массовому применению для защиты от коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, а также от гемфильной инфекции типа В.

Литература

1. Webdelboe, F.M. Transmission of Bordetella pertussis to young infants / F.M. Webdelboe, E. Njamkepo, A. Bourillon // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2007. — V. 26. — P. 293–299.
2. Surridge, J. Pertussis requiring intensive care / J. Surridge, E.R. Segedin, C.C. Grant // *Arch Dis Child.* — 2007. — V. 92. — P. 970–975.
3. Wirsing von Konig, C.H. Pertussis immunization in Global Pertussis Initiative European Region: recommended strategies and implementation considerations / C.H. Wirsing von Konig [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 87–92.
4. Murphy, T.V. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant and Postpartum women and Their Infants Recommendations of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / T.V. Murphy [et al.] // *MMWR*, May 30, 2008. — Vol. 57. — No. RR-4-52 p.
5. Kulenkampff, M. Neurological Complications of Pertussis Inoculation / M. Kulenkampff, J.S. Schwartzman, J. Wilson // *Arch. Dis. Child.* 1974. — V. 49. — P. — 46–49.
6. Torch, W.C. Diphtheria-Pertussis-Tetanus (DPT) Immunization: A Potential Cause of the Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) / W.C. Torch // *Neurology.* — 1982. — V. 32. — P. — 169–170.
7. Miller, D. Pertussis Immunization and Serious Acute Neurological Illnesses in Children / D. Miller [et al.] // *Br. Med. J.* — 1993. — V. 307. — P. 1171–1176.
8. Николаенко, В.Н. Сдвиги в системе иммунокомпетентных клеток у людей, иммунизированных различными вакцинными препаратами: автореф. дисс... канд. мед. наук / В.Н. Николаенко. — М., 1990. — 22 с.
9. О регистрации поствакцинальных осложнений в Российской Федерации в 2008 году. Письмо Федеральной Службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека № 01/14263-9-32 от 25 сентября 2009 г.
10. Таточенко, В.К. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования / В.К. Таточенко, Л.С. Намазова, О.А. Аликова // *Вопросы современной педиатрии*, 2006. — Т. 5. — № 4. — С. 32–38.
11. Edwards, K.M. Chapter 21 Pertussis vaccine / K.M. Edwards [et al.] // *Vaccine* 4th ed. Philadelphia. — 2004. — P. 471–528.
12. Carlsson, R.M. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age / R.M. Carlsson, B.A. Claesson, U. Selsam // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998. — V. 17. — P. 1026–1033.
13. Halperin, S.A. Nature, evolution and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis – based combination vaccine / S.A. Halperin, D. Scheifele, E. Mills // *Vaccine.* — 2003. — V. 21. — P. 2298–2306.
14. Включение вакцины против Haemophilus influenzae тип b в программы иммунизации. Общее руководство, включая информацию для работников здравоохранения и родителей. ВОЗ, Женева, 2001, 37с. www.who.int/vaccines-documents
15. Харит, С.М. Вакцинация детей с проблемами в состоянии здоровья. В помощь практическим врачам / С.М. Харит [и др.]. — СПб.: Изд-во ООО «Феникс», 2007. — 120с.
16. Баранов, А.А. Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине / А.А. Баранов [и др.] // *Педиатрическая фармакология.* — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 4–17.

Контактная информация:

Харит С.М. тел.: 8(812) 234-57-59