

Д.А. Новикова, Н.Е. Ткаченко

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Комбинированная вакцина — эффективная и безопасная защита от пяти управляемых инфекций

Контактная информация:

Новикова Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья (раздел «Наука») ФГБУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-20-92

Статья поступила: 15.03.2014 г., принята к печати: 14.05.2014 г.

Статья посвящена профилактике управляемых инфекций у детей раннего возраста. Это актуально в связи с тем, что в России ежегодно регистрируется до 40 млн инфекционных заболеваний, а наиболее подвержены инфекциям дети. В структуре заболеваемости детского населения на долю инфекционной патологии приходится до 70%. Единственным эффективным методом профилактики инфекционных болезней является вакцинация. Авторы представляют международный опыт применения пентавалентной вакцины, содержащей дифтерийный и столбнячный анатоксины, бесклеточный коклюшный компонент, инактивированный вирус полиомиелита и полисахарид гемофильной палочки тип b. Набор инфекций, входящий в данную вакцину соответствует графику Национального календаря прививок у детей первого-второго года жизни в РФ. Вакцина применяется в мире в течение 17 лет, представлены результаты крупных клинических исследований, которые подтверждают низкую реактогенность и высокую эффективность указанной вакцины.

Ключевые слова: инфекционные болезни, профилактика, вакцинация, пентавалентная комбинированная вакцина, эффективность, безопасность, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 107–109)

Общепризнанно, как и десятки лет назад, что дети первого года жизни должны быть вакцинированы от коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита. Только благодаря прививочным программам мы, наконец-то, можем с той или иной долей успеха контролировать основные инфекционные болезни, угрожающие жизни детей раннего возраста. В России, по данным Роспотребнадзора, на сегодняшний день заболеваемость дифтерией и столбняком свелась к единичным случаям, с 2011 по 2013 г. не зарегистрировано ни одного случая полиомиелита, вызванного диким вирусом. К сожалению, по-прежнему высокой остается заболеваемость коклюшем — 1,44 на 100 тыс. населения, хотя не может не радовать тот факт, что за январь-май 2014 г. относительно аналогичного периода 2013 г. заболеваемость этой инфекцией, особенно тяжело протекающей у детей раннего возраста, снизилась на 8% [1]. Не стоит забывать, что именно в этой группе пациентов наиболее

часто развиваются такие грозные осложнения коклюша, как судороги, энцефалопатии, а также пневмонии, часто протекающие с ателектазами и апноэ [2, 3]. Основной мерой борьбы с этими инфекциями на современном этапе остается вакцинопрофилактика — управление уровнем заболеваемости с помощью современных иммунобиологических препаратов.

Несмотря на международную деятельность по глобальной радикации, проблема полиомиелита остается актуальной: его тяжелые паралитические формы наиболее часто поражают детей раннего возраста. Согласно программе, определенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), человечество должно было избавиться от этого заболевания, вызванного диким штаммом вируса, к 2000 г. К сожалению, этого не произошло: в ряде эндемичных регионов (Афганистан, Нигерия, Пакистан) по-прежнему циркулирует дикий вирус и регистрируются

107

D.A. Novikova, N.E. Tkachenko

Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Combined Vaccine — Effective and Safety Protection Against Five Controlled Infections

The article deals with the problem of prevention of controlled infections in infants and toddlers. This issue is urgent as it is registered up to 40 million infectious diseases in Russia annually, and the children is the most non-resistant to infections population group. In the child morbidity classification infectious pathologies occupies up to 70%. The only effective preventive method against infectious diseases is vaccination. The authors present the international practice of the pentavalent vaccine application which carries diphtheritic and tetanus toxoids, cell-free pertussis component, inactivated virus of infantile paralysis and polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. The actual vaccine is included in immunoprophylaxis schedules of children of the first year of life (for primary vaccination) and of the second year of life (for revaccination) in many countries worldwide. The results of major clinical studies are demonstrated that confirms low reactogenicity and high efficiency of pointed vaccine.

Key words: infectious diseases, prevention, vaccination, pentavalent combined vaccine, efficacy, safety, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 107–110)

вспышки паралитических форм. В такой ситуации нельзя исключить вероятность завоза полиомиелита из неблагополучных областей. В России последняя вспышка заболевания, вызванного диким штаммом полиовируса, зарегистрирована в 2010 г. Однако, регистрируются единичные случаи паралитических форм болезни у детей-реципиентов живой оральной полио-вакцины (ОПВ) и у детей, контактных с привитыми ОПВ [1]. Происходящее свидетельствует о том, что программа иммунизации детей раннего возраста в нашей стране должна быть в корне пересмотрена, то есть вакцинация живой оральной вакциной от полиомиелита может осуществляться только после установления у детей раннего возраста крепкого гуморального иммунитета к данной инфекции после первичного курса вакцинации.

Указанным выше условиям вполне удовлетворяет комбинированная пятивалентная вакцина, содержащая бесклеточный коклюшный компонент, дифтерийный и столбнячный анатоксины, инактивированные штаммы вируса полиомиелита 1, 2 и 3-го типов, а также пятый немаловажный компонент — гемофильную инфекцию тип *b*.

Гемофильная инфекция тип *b* (Hib-инфекция) — острое бактериальное заболевание, которое характеризуется поражением нервной системы (до 40% всех гнойных менингитов) и органов дыхания (пневмония, эпиглоттит), а также сепсисом. Наиболее восприимчивы к инфекции дети в возрасте до 5 лет; особенно часто тяжелые, инвазивные формы возникают у детей с периода новорожденности до 2 лет. В настоящее время вакцинация против Hib-инфекции проводится в 160 странах мира. Около 80% стран-членов ВОЗ в результате введения вакцинации от гемофильной инфекции практически ликвидировали Hib-менингиты, эпиглоттиты и бактериемии; на 20% снизилась заболеваемость тяжелой пневмонией [2].

Вакцинация против Hib-инфекции становится еще более актуальной в свете возрастающей устойчивости возбудителя к антибиотикам. Последние данные демонстрируют, что внедрение Hib-вакцины привело к снижению смертности от инвазивных форм этой инфекции среди детей в возрасте до 60 мес почти на 45% [4].

ВОЗ рекомендует включение конъюгированных Hib-вакцин во все программы иммунизации младенцев. Использование этой вакцины — часть комплексной стратегии ВОЗ по борьбе с пневмонией наряду с поддержкой грудного вскармливания, улучшением водоснабжения и санитарии и т. п. [5].

Пятивалентная вакцина, содержащая дифтерийный и столбнячный анатоксины, бесклеточный коклюшный ком-

понент (аАКДС), инактивированный полиомиелит (ИПВ) и гемофильную инфекцию тип *b* (Hib), Пентаксим (Санofi Пастер, Франция), была лицензирована в 1997 г. в Швеции [2, 6]. Это первая пятивалентная вакцина с ацеллюлярным коклюшным компонентом, которая применяется по всему миру, включена в графики вакцинации детей как на первом году жизни для первичной вакцинации, так и для ревакцинации на втором году. Вскоре после регистрации препарата по всему миру стартовали масштабные исследования для оценки эффективности и переносимости вакцины. В различных странах сроки первичной вакцинации и ревакцинации не совпадают (табл. 1), тем не менее проводилось сравнение переносимости препарата и раздельной вакцинации монокомпонентными вакцинами в зависимости от кратности их применения (табл. 2), выработки специфических антител [6–9].

Общая безопасность пятивалентной вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом оценивалась в сравнении с цельноклеточной вакциной. При этом было показано снижение частоты поствакцинальных реакций; кроме того, и в процессе первичной вакцинации, и после ревакцинации в Канаде на 79% меньше зарегистрировано фебрильных судорог, на 60–67% — случаев повышения внутричерепного давления [6].

Проведено 17 клинических исследований в 9 странах мира: показана высокая клиническая эффективность, а также хорошая переносимость вакцины, местные реакции (покраснение, отек, уплотнение в месте укола, болезненность) наблюдались редко. Оценка переносимости бустерной дозы Пентаксима, проведенная во Франции, Южной Африке, Индии, Китае, Вьетнаме и Таиланде, показала, что ревакцинация в целом переносится хорошо, несколько чаще отмечались местные реакции по сравнению с первичным курсом вакцинации (см. табл. 2).

Во Франции была проанализирована переносимость 3211 доз пятивалентной вакцины в сравнении с четырехвалентной (Тетраксим, Санofi Пастер), содержащей бесклеточный коклюш, дифтерийно-столбнячный анатоксин и инактивированный полиомиелит) в сочетании с Hib-вакциной (в разные участки тела). Частота нежелательных реакций, как местных, так и общих, не различалась. В сравнительных исследованиях по переносимости пятивалентной вакцины совместно с рекомбинантной вакциной от гепатита В, а также вакцинации инактивированным полиомиелитом, ацеллюлярной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной, конъюгированной Hib-вакциной (Китай) переносимость иммунизации была одинаковой.

Таблица 1. Сроки проведения вакцинаций и ревакцинаций в различных странах

Страна	Сроки первичной вакцинации, мес	Сроки ревакцинации, мес
Франция	3–4–5 / 2–3–4 / 2–4–6	15/17/20
Чили	2–4–6	*
Швеция	2–4–6 / 3–5	13/12
Турция	2–3–4	*
Филиппины	6–10–14 нед	18/19
Южная Африка	6–10–14 нед	18/19
Индия	6–10–14 нед	18/19
Таиланд	2–4–6	18/19
Китай	2–3–4 / 3–3–5	18/20
Вьетнам	*	16–19
Южная Корея	2–4–6	*

Примечание. * — исследование переносимости не проводилось.

Таблица 2. Частота местных реакций после первичной вакцинации аАКДС + ИПВ + Hib и ревакцинации (бустерной дозы)

Симптом	1-я доза	2-я доза	3-я доза	Бустер-доза
Местные реакции, %				
Покраснение ≥ 2 см	15,2	16,7	12,8	18,7
Уплотнение ≥ 2 см	12,8	13,1	15,4	17,1
Боль	11	13	12,5	21,7
Общие реакции, %				
Длительный плач	0,21	0	0,14	0,12
Повышение температуры тела до 38–39°C	6,1	10,3	9,7	8,7
Повышение температуры тела $> 39^\circ\text{C}$	0,2	1,0	1,1	0,7
Снижение аппетита	0,5	0	0,1	2,4
Раздражительность	0,5	0,1	1,1	1,1

Ряд исследований [6, 7, 9] продемонстрировал иммуногенность пятикомпонентной вакцины: уже через 1 мес после завершения первичной серии вакцинации у 92,2–100% детей определялся защитный титр антител к дифтерии и столбняку (более 0,01 МЕ/мл), в 99,6–100% — к вирусам полиомиелита 1, 2, 3-го типов. Антитела к гемофильной инфекции тип *b* определялись через 1 мес после третьего введения вакцины в 92–100% случаев, по данным разных авторов [6–9]. Исследования сероконверсии к коклюшному анатоксину (КТ) и филаментозному гемагглютиниру (ФГА) в Китае определили, что у детей, получивших 3 дозы вакцины, защитный титр антител к КТ определяется в 97% случаев, к ФГА — в 89,1%. Сходные данные получены в результате исследований в Южной Корее, Филиппинах, Индии и др. Независимо от изучаемой популяции и схемы первичной вакцинации, во всех исследованиях после курса первичной вакцинации, включавшего 3 дозы, выявлялись высокие уровни сероконверсии в отношении КТ и ФГА (82,9–100 и 83,9–95,9%, соответственно) [6]. Известно также, что введение ревакцинирующей дозы на втором году жизни стимулирует иммунный ответ, и защитный титр антител, по данным ряда авторов, сохраняется до 5–7 и даже 7–8 лет [10, 11].

Важна уверенность в эффективности программы вакцинации с использованием вакцин с различным количеством бесклеточных коклюшных компонентов. Авторы оригинального метаанализа по эффективности бесклеточных коклюшных вакцин 2003 г. признали «отсут-

ствие значимых различий в клинической эффективности вакцин с разным числом (коклюшных) компонентов» [6]. Благодаря низкой реактогенности и высокой эффективности, подтвержденным в широкомасштабном клиническом исследовании, пятикомпонентная вакцина Пентаксим, содержащая в своем составе компоненты, необходимые для защиты детей раннего возраста от основных опасных инфекций, включена в различные программы иммунизации по всему миру. Следуя глобальной стратегии по иммунизации, ВОЗ рекомендует с особой тщательностью включать комплексные вакцины в расширенную программу иммунизации [6, 12]. По мнению ВОЗ, именно такие предотвращающие болезнь — жизнесохраняющие вакцины — залог экономической эффективности всей прививочной программы. Еще одно неоспоримое преимущество пятивалентной вакцины — снижение инъекционной нагрузки на наших маленьких пациентов.

Таким образом, использование комбинированной пятивалентной вакцины, содержащей бесклеточный коклюшный антиген, дифтерийный и столбнячный анатоксины, инактивированный полиомиелит, гемофильную инфекцию тип *b*, с учетом высокой степени безопасности и иммуногенности отвечает интересам детей, родителей, медицинских работников, организаторов здравоохранения и общества в целом. Внедрение комбинированных педиатрических вакцин сможет уменьшить расходы на администрирование, хранение и оборот вакцин, повысив при этом охват и привитость населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- URL: <http://www.rospotrebnadzor.ru>
- Таточенко В. К., Озерецковский Н. А., Фёдоров А. М. Иммунопрофилактика-2014. Москва: ПедиатрЪ. 2014. 198 с.
- Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011.
- WHO. URL: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/
- WHO/UNICEF Ending Preventable Child Deaths From Pneumonia and Diarrhoea by 2025: The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). Geneva. 2013. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/news_events/news/2013/gappp_launch/en/
- Plotkin S. A., Liese J., Madhi S. A. et al. A DTap-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim): a review of 16 years' clinical experience. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Jul; 10 (7): 981–1005.
- Nelson J. C., Onchee Yu., Clara P. Dominguez-Islas Adapting Group Sequential Methods to Observational Postlicensure Vaccine Safety Surveillance: Results of a Pentavalent Combination DTap-IPV-Hib Vaccine Safety Study. *American Journal of Epidemiology*. 2013; 177 (Issue 2): 131–141.
- Capeding M. R., Cadorna-Carlos J. et al. Immunogenicity and safety of DTap-IPV. PRP-T combination vaccine given with hepatitis B vaccine: A randomized open label trial. *Bull. World Health Organ*. 2008; 86 (6): 443–451.
- Madhi S. A., Cutland C. et al. Immunogenicity and safety of acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) and monovalent hepatitis B vaccine at 6, 10 and 14 month of age in infants of South Africa. *S Afr Med J*. 2011; 101: 126–131.
- Gustavsson L., Hessel L. et al. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5 and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatr*. 2006; 118 (930): 978–984.
- Thierry-Carstensen B., Dalby T. et al. Experience of mono-component acellular pertussis combination vaccines for infant, children, adolescents and adults. A review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine*. 2013; 31: 5178–5191.
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Галицкая М. Г. Иммунопрофилактика у детей. Часть I. Вакцинопрофилактика у детей. М.: ПедиатрЪ, 2012. 82 с.