

Н.Д. Чернова, И.А. Иванова, Г.М. Демчук, Ю.Е. Кузина, О.Б. Валетова

ФГБУ «Поликлиника детская» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Безопасность применения педиатрической комбинированной вакцины для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции тип b в первичном комплексе вакцинации и первой ревакцинации

Контактная информация:

Чернова Наталья Дмитриевна, заместитель главного врача ФГБУ «Поликлиника детская» УД Президента РФ

Адрес: 129075, Москва, ул. Цандера, д. 5, тел.: (495) 602-44-31, e-mail: info@dpmc.ru

Статья поступила: 26.02.2012 г., принята к печати: 04.07.2012 г.

Представлены результаты исследования безопасности применения пятикомпонентной комбинированной педиатрической вакцины для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции тип b (DTaP-IPV//Hib) у детей в рамках первичного комплекса вакцинации и первой ревакцинации. На введение 208 доз вакцины из 264 (75,8%) не зарегистрировано ни местных, ни общих реакций. Отмечаемые местные или общие реакции возникали на 1-й день после введения вакцины и длились в течение 1–2 дней. Местные реакции зарегистрированы в 2 случаях (0,8%) и не превышали диаметра 2 см. Повышение температуры тела $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ зарегистрировано в 3 случаях (1,1%) и не превышало $39,0^{\circ}\text{C}$. Не зафиксировано случаев анафилактической реакции, судорог, энцефалических реакций. В связи с высоким профилем безопасности вакцина DTaP-IPV//Hib целесообразна для широкого применения в амбулаторно-поликлинических условиях для стандартной плановой, а также догоняющей вакцинации здоровых детей и детей с сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: безопасность, DTaP-IPV//Hib, вакцинация, ревакцинация.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема защиты детей от основных управляемых инфекций при необходимости формирования позитивного отношения населения и врачей к вакцинопрофилактике ставит вопрос о доскональном знании реакций детского организма на профилактические прививки и требует индивидуального подхода при сохранении основных сроков Национального календаря профилактических прививок [1, 2]. К сожалению, в практической деятельности не всегда удается следовать требованиям Национального календаря: зачастую, прежде чем провести профилактические прививки, приходится расставлять приоритеты в выборе «от какой инфекции прививать в первую очередь», «какую вакцину выбрать», а самое главное, как

убедить родителей ребенка в безопасности и эффективности планируемой вакцинации. Опасениями родителей нельзя пренебрегать: и врачи, и родители пытаются противостоять антипрививочной компании во благо защиты детей от управляемых инфекций. При этом нельзя не учитывать группу часто и длительно болеющих детей, пациентов с хроническими заболеваниями или из групп риска по формированию хронической патологии, у которых определение тактики вакцинации по-прежнему является первоочередной задачей. Это связано с выбором оптимального периода проведения профилактических прививок у данной категории детей: необходимо провести консультации у ряда врачей-специалистов, выполнить лабораторные и инструментальные исследования (в ряде

N.D. Chernova, I.A. Ivanova, G.M. Demchuk, Y.E. Cousina, O.B. Valetova

FGBU «Children's Health Center» Office of the President of the Russian Federation, Moscow

Safety of pediatric combined vaccine for diphtheria, pertussis, tetanus, polio and *Haemophilus influenzae type b* in the primary immunization and first boosterisation

The results of studies of the safety of a combined five-component pediatric vaccine to prevent diphtheria, pertussis, tetanus, polio, *Haemophilus influenzae type b* (DTaP-IPV//Hib) in children in the primary vaccination and for the first boosterisation are shown. On the introduction of 208 doses of 264 (75.8%) there were no any local or general reactions registered. The registered local or general reactions occurred usually on the 1st day after vaccination and lasted for 1–2 days. Local reactions with a diameter ≥ 2 cm were reported in 2 cases (0.8%) and did not exceed the diameter of 2 cm. Increased body temperature $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ was recorded in 3 cases (1.1%) and was not higher than $39,0^{\circ}\text{C}$. There have been fixed no cases of anaphylactic reactions, seizures, encephalitic reactions. Due to the high-profile security vaccine DTaP-IPV//Hib is suitable for wide application in outpatient conditions for the standard routine and catch-up vaccination of healthy children and children with underlying medical conditions.

Key words: safety, DTaP-IPV//Hib, vaccination, revaccination.

случаев оценить иммунологические параметры) [3] и уже на следующем этапе разработать индивидуальный план иммунизации. Современные многокомпонентные вакцины позволяют быстро и безопасно выполнить или наверстать график вакцинации [4]; текущие исследования не подтверждают гипотезу о том, что одновременное введение нескольких вакцин подавляет, ослабляет или «истощает» иммунную систему. При введении многокомпонентных вакцин младенцы получают в десятки и сотни раз меньше антигенов в вакцинах, чем 40 или 100 лет назад [5].

ЦЕЛЬ

Целью настоящей работы явилось изучение безопасности применения педиатрической вакцины Пентаксим против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная) и Ниб-инфекции (DTaP-IPV//Hib, Санофи Пастер, Франция) в рамках первичного комплекса вакцинации и первой ревакцинации. Основными принципами выбора вакцины стали безопасность и удобство ее применения у детей раннего возраста, доказанные характеристики высокой безопасности и иммуногенности, наличие Hib-компонента, низкая реактогенность и снижение инъекционной нагрузки при защите от 5 инфекций одновременно [4, 6–10].

МЕТОДЫ

В поликлинике проводится плановая вакцинация детей пятикомпонентной вакциной DTaP-IPV//Hib производства Санофи Пастер по желанию родителей. Не все дети получают в данной поликлинике полный курс вакцинации и ревакцинации, так как родители могут не приводить детей повторно, а обратиться в другое медицинское учреждение. Исходя из данной ситуации, в общую группу наблюдения вошел 101 ребенок в возрасте от 3 мес до 2 лет без сопутствующих тяжелых и средней степени тяжести хронических заболеваний. При введении каждой дозы вакцины конкретному ребенку заполнялся «Дневник наблюдения», включавший данные о возрасте ребенка, дате введения вакцины, порядковом номере вводимой дозы. В Дневник вносилась информация о местных (покраснение, припухлость, боль) и общих (повышение температуры тела с указанием показателя в градусах, раздражительность, сонливость, снижение аппетита) поствакцинальных реакциях в течение каждого из первых 4 дней после введения и на 5–7-й дни. Вакцинация детей производилась в период с 2009 по 2011 гг.

По итогам наблюдения были получены следующие данные (табл. 1):

- группа 1: дети, получившие только первую прививку вакциной DTaP-IPV//Hib ($n = 9$);
- группа 2: дети, получившие первую и вторую прививку DTaP-IPV//Hib ($n = 30$);
- группа 3: дети, получившие первую, вторую и третью вакцинацию DTaP-IPV//Hib ($n = 53$);
- группа 4: дети, получившие законченный курс вакцинации DTaP-IPV//Hib и первую ревакцинацию DTaP-IPV//Hib ($n = 9$).

Таблица 2. Возраст введения первой дозы (V1) и ревакцинирующей дозы (RV1)

Порядковый номер введенной дозы	Возрастной диапазон	Возраст введения DTaP-IPV//Hib
V1	с 3 мес до 2 лет 6 мес	57 детей из 101 (56,4%) получили V1 в возрасте 3 мес 97 детей из 101 (96,0%) получили V1 в возрасте ≤ 12 мес
RV1	с 1 года 7 мес до 2 лет 3 мес	7 детей из 9 (77,8%) получили RV1 в возрасте ≤ 22 мес

Таблица 1. Количество детей, привитых вакциной Пентаксим по различным схемам

График вакцинации	Количество детей
Проведена одна первая вакцинация (V1)	9
Проведена первая и вторая вакцинация (V1 + V2)	30
Проведена первая, вторая и третья вакцинация (V1 + V2 + V3)	53
Проведена первая, вторая, третья вакцинация и первая ревакцинация (V1 + V2 + V3 + RV1)	9
Всего:	101

Всего введено 264 дозы вакцины. Во всех случаях вводился гемофильный компонент.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарно первую прививку вакциной DTaP-IPV//Hib получил 101 ребенок. Более половины из них (56,4%; $n = 57$) начали вакцинироваться в возрасте 3 мес (табл. 2).

Четыре введения вакцины DTaP-IPV//Hib (первичный комплекс вакцинации и первую ревакцинацию) получили 9 детей. Большинство из них 77,8% ($n = 7$) ревакцинированы в возрасте ≤ 22 мес (см. табл. 2).

Наиболее частыми причинами изменения сроков проведения профилактических прививок были острые респираторные инфекции и другие острые патологические состояния; кожные аллергические проявления, эозинофилия, ферментопатия; неврологические проявления, а также ранее сформировавшееся мнение родителей о необходимости отказа от профилактических прививок. Во всех случаях с момента прикрепления детей к поликлинике проводилась подготовка к предполагаемой иммунизации, выбор оптимального периода начала проведения профилактических прививок при условии соблюдения принципов добровольного информированного согласия родителей и формирования с ними доверительных отношений, что во многом определялось авторитетом участковых педиатров и узких специалистов.

У подавляющего большинства детей в течение 7 дней после введения любой по очередности дозы вакцины DTaP-IPV//Hib (первой, второй, третьей или четвертой) не было зарегистрировано ни местных, ни общих реакций — у 86,1; 84,8; 80,6 и 77,8% детей, соответственно (табл. 3).

Необходимо отметить, что у 1/3 из данной группы детей в анамнезе отмечались кожные аллергические проявления, в связи с чем до начала вакцинации с профилактической целью применялись антигистаминные препараты, давались четкие рекомендации по вскармливанию и минимизации контактов с возможными источниками инфекционных заболеваний со стороны лиц, окружающих ребенка в поствакцинальный период.

Зарегистрировано 56 случаев различных местных или общих реакций на введение 264 доз вакцин в течение 7 дней после вакцинации, включая минимальные клинические проявления (местные реакции менее 2 см, температура тела от 37 до 37,4°C).

Таблица 3. Количество детей, не имевших местных или общих реакций на введение вакцины

Порядковый номер введенной дозы	Количество детей	Не зарегистрировано местных реакций в течение 7 дней после вакцинации		Не зарегистрировано общих реакций в течение 7 дней после вакцинации	
		абс.	%	абс.	%
V1	101	99	98,0	87	86,1
V2	92	86	93,5	78	84,8
V3	62	58	93,6	50	80,6
RV1	9	7	77,8	7	77,8

Таблица 4. Количество поствакцинальных реакций на введение каждой дозы вакцины

Вакцинация	V1		V2		V3		RV1		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество введенных доз	101		92		62		9		264	
Местные реакции ≥ 2 см*	0	0	1	1,1	1	1,6	0	0	2	0,8
Повышение температуры тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$, в том числе $\geq 38,5^\circ\text{C}$ **	5	5,0	9	9,8	7	11,3	2	22,2	23	8,7
	2	2,0	1	1,1	0	0	0	0	3	1,1

Примечание. * — все указанные местные реакции представляли собой покраснение (или покраснение и уплотнение) в месте инъекции размером 2 см; ** — зарегистрированы однократные показатели 38,5; 38,6 и 39,0°C.

На введение первой дозы DТaP-IPV//Hib ($n = 101$) не зарегистрировано местных реакций размером ≥ 2 см (0%); второй дозы ($n = 92$) — 1 местная реакция размером ≥ 2 см (1,1%); на введение третьей дозы ($n = 62$) зарегистрирована 1 местная реакция размером ≥ 2 см (1,6%). На введение четвертой дозы DТaP-IPV//Hib ($n = 9$) не зарегистрировано местных реакций размером ≥ 2 см (0%) (табл. 4).

На введение первой дозы DТaP-IPV//Hib ($n = 101$) в первые 3 дня после вакцинации зарегистрировано 5 случаев повышения температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ (5%), в том числе $\geq 38,5^\circ\text{C}$ — 2 случая (2%). На введение второй дозы DТaP-IPV//Hib ($n = 92$) зарегистрировано 9 случаев повышения температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ (9,8%), в том числе $\geq 38,5^\circ\text{C}$ — 1 случай (1,1%). На введение третьей дозы DТaP-IPV//Hib ($n = 62$) зарегистрировано 7 случаев повышения температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ (11,3%), из них не было случаев $\geq 38,5^\circ\text{C}$. На введение четвертой дозы DТaP-IPV//Hib ($n = 9$) зарегистрировано 2 случая повышения температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ (22,2%), из них не было случаев $\geq 38,5^\circ\text{C}$ (см. табл. 4).

Всего зарегистрировано 2 местные реакции размером ≥ 2 см на введение любой из 264 доз DТaP-IPV//Hib (0,8%), 23 случая повышения температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ на введение любой из 264 доз DТaP-IPV//Hib (8,7%), из них $\geq 38,5^\circ\text{C}$ — 3 случая (1,1%). Однократное повышение температуры тела до $39,0^\circ\text{C}$ зарегистрировано у одного ребенка, случаев повышения температуры тела выше $39,0^\circ\text{C}$ не зафиксировано.

Местные и общие реакции возникали на 1-й день после введения вакцины и длились в течение 1 дня, иногда 1–2 дня.

В период наблюдения за детьми, в течение 1 мес после введения любой дозы вакцины DТaP-IPV//Hib, не было зафиксировано случаев анафилактической, энцефалической реакции, судорог.

ОБСУЖДЕНИЕ

За время проведения данного исследования были опубликованы результаты других отечественных исследований, продемонстрировавших безопасность применения пятикомпонентной вакцины Пентаксим у здоровых детей и детей с различными сопутствующими заболеваниями [11–13]. Опубликован также обзор международ-

ной группы экспертов о 16-летнем клиническом опыте применения этой вакцины, где отмечено, что благодаря низкой реактогенности, подтвержденной эффективности, ацеллюлярному (бесклеточному) коклюшному компоненту и инактивированной полиовакцине, включенным в ее состав, данную многокомпонентную комбинированную вакцину в настоящее время широко используют в национальных программах иммунизации по всему миру [14].

В нашем исследовании также продемонстрирована безопасность введения как единичных, так и последовательных доз вакцины DТaP-IPV//Hib в календарные сроки, начиная с возраста 3 мес. Зарегистрированные показатели частоты общих и местных реакций соответствуют указанным в инструкции по применению препарата. Местные реакции ≥ 5 см в диаметре, о возможности которых заявлено в инструкции к вакцине, не зарегистрированы ни на одну из 264 доз. Повышение температуры тела $\geq 38,5^\circ\text{C}$ зарегистрировано в трех случаях из 264 введенных доз, случаев повышения температуры тела выше $39,0^\circ\text{C}$ не зарегистрировано. В течение 1 мес наблюдения после введения любой из 264 доз не было зафиксировано случаев анафилактической реакции, судорог, энцефалических реакций. Нарастание частоты местных или общих реакций в рамках параметров, указанных в инструкции по применению, закономерно при возрастании порядкового числа введенной дозы для вакцин с адьювантом. Следует также отметить, что число проанализированных ревакцинаций ($n = 9$) пока еще слишком мало, чтобы достоверно судить о частоте реакций у этой категории детей.

Полученные показатели оказались сходными с данными, указанными в отечественных исследованиях [9–12] 2010–2011 гг., где также отмечалась хорошая переносимость вакцины DТaP-IPV//Hib как здоровыми детьми, начиная с возраста 3 мес, так и часто болеющими, с неврологическими, аллергическими заболеваниями, различными формами первичной иммунной недостаточности, рецидивирующими obstructивными бронхитами.

Оценка реактогенности вакцины DТaP-IPV//Hib, проведенная за период с 2009 по 2011 гг. несколькими независимыми группами отечественных исследователей, свидетельствует о ее безопасности и подтверждает целесообразность применения данной вакцины для стандарт-

ной плановой, а также «догоняющей» вакцинации здоровых детей и детей с сопутствующими заболеваниями.

ВЫВОДЫ

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

- педиатрическая пятикомпонентная вакцина Пентаксим против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная) и Нib-инфекции зарекомендовала себя как безопасный и низкоректагенный педиатрический иммунобиологический препарат с возможностью широкого применения в амбулаторно-поликлинических условиях;
- рекомендуется для применения с целью снижения числа реакций на введение профилактических прививок;
- позволяет оперативно и с минимальной инъекционной нагрузкой выполнить стандартный график прививок, обеспечив защиту ребенка против 5 инфекций;
- может проводиться у детей с аллергическими болезнями на фоне гипоаллергенной диеты, местного лечения и антигистаминных средств в возрастной дозе за несколько дней до и в течение 3–4 дней после прививки;
- выявленная безопасность применения вакцины способствует формированию позитивного отношения родителей к вакцинации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 января 2011 г. N 51н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
2. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 31 марта 2011 г. N 271 «Об утверждении регионального Календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
3. Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26 мая 2002 г.)».
4. Таточенко В.К. Комбинированные вакцины. *Вакцинация*. 2008; 5–6: 3–7.
5. Offit P., Quarles J., Gerber M. et al. Addressing parents' concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. 2002; 109: 124–129.
6. Carlsson R.M. et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 535–541.
7. Hessel L. et al. Effectiveness of the 2-component acellular pertussis combination vaccine, Pentavac/Pentaxim: 5 years experience of routine practice in Sweden 11th Congress of the International Society for Infectious Diseases. Poster presentation 18.023. *Int J Infect Dis*. 2004; 8 (Suppl. 1): 75.
8. Vidor E., Plotkin S.A. Immunogenicity of a two-component (PT and FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations. *Hum Vaccines*. 2008; 4: 328–340.
9. Харит С.М., Черняева Т.В., Начарова Е.П. и др. Ревакцинация детей старше 1,5 лет против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 6: 10–15.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Галицкая М.Г. Иммунопрофилактика у детей. Часть I. Вакцинопрофилактика у детей (серия «Болезни детского возраста от А до Я»). *ПедиатрЪ*. 2012. 82 с.
11. Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Сенникова Н.П., Чемакина Д.С. Опыт применения Пентаксима у здоровых детей и детей с различными нарушениями здоровья. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 4: 54–59.
12. Снегова Н.Ф., Пушко Л.В., Илларионова Т.Ю. и др. Результаты применения Пентаксима у детей с сопутствующими заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 1: 97–100.
13. Ибрагимова Е.М., Маркелова Е.В. Опыт применения Пентаксима в Приморском крае. *Журнал инфектологии*. 2011; 3: 20–22.
14. Plotkin S., Liese J., Madhi S., Ortiz E. Вакцина АБКДС-ИПВ // PRP-T: обзор 16-летнего опыта клинического применения. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (1): 18–36.

ПЕНТАКСИМ®

Вакцина против коклюша (бесклеточная),
дифтерии, столбняка, полиомиелита
(инактивированная)
и гемофильной инфекции типа b

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА
ОТ 5 ИНФЕКЦИЙ
В ОДНОЙ ВАКЦИНЕ

- Обладает высокой безопасностью и хорошей переносимостью
- Снижает инъекционную нагрузку
- Разработан с учётом требований современного Календаря прививок
- Удобная схема вакцинации в 3 – 4,5 – 6 и 18 месяцев



www.privivka.ru

Горячая линия:
(495) 937-7007

Рег. номер ЛСР-005121/08 от 01.07.08

Для получения дополнительной информации и полной инструкции по применению обращайтесь по адресу:
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11
Отдел фармаконадзора: (495) 935-86-91