

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Оценка безопасности двух субъединичных противогриппозных вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом

М. Г. ГАЛИЦКАЯ, Е. Г. БОКУЧАВА

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

В статье анализируются предварительные результаты клинического исследования, в котором оценивали безопасность двух противогриппозных вакцин у детей с аллергопатологией. Сравнительный анализ показал, что иммунизация обеими препаратами одинаково безопасна как для здоровых детей, так и для детей с аллергическими болезнями. Не выявлено ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа. Местные и общие реакции, зарегистрированные у незначительного числа детей, относятся к нормальным поствакцинальным реакциям слабой степени выраженности.

Ключевые слова: противогриппозные вакцины, безопасность, вакцинопрофилактика гриппа

Safety assessment of two subunit influenza vaccines in children with a burdened allergeoanamnez

M. G. Galitskaya, E. G. Bokuchava

Scientific Centre of Children's Health

The article describes and analyzes the preliminary results of a clinical study, which evaluated the safety of two vaccines in children with allergies. Comparative analysis showed that immunization with both drugs is equally safe for healthy children and for children with allergic diseases. No cases of exacerbation of chronic disease associated with influenza vaccination were registered. Local and general reactions recorded in a small number of children are normal vaccine reactions of low degree.

Key words: influenza vaccines, safety, influenza vacciny prevention

Контактная информация: Галицкая Марина Геннадьевна – к.м.н., зав. отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НЦЗД РАМН; Москва, Ломоносовский пр, 2., (499) 134-20-92, gal.marinag@mail.ru

УДК 616.921.5:615.03

Распространённость аллергических болезней среди детей в разных регионах России составляет 15–30% и продолжает увеличиваться: за период с 1998 по 2003 гг. абсолютное число детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 0 до 15 лет увеличилось более чем в 2,8 раза, а подростков (15–17 лет) — в 3,6 раза [1–3]. При этом, среди заболевших в большей степени растёт число детей раннего возраста. Наиболее распространёнными аллергическими болезнями у детей являются: бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит.

Широкая распространённость аллергопатологии у детей, постоянное увеличение числа больных в детской популяции привели к тому, что у педиатров постоянно возникает вопрос о необходимости вакцинации детей с аллергическими заболеваниями. Специалистами многих стран давно признано, что дети с аллергическими заболеваниями, особенно страдающие бронхиальной астмой, нуждаются в защите от острых респираторных инфекций, в т.ч. от гриппа. По рекомендации ВОЗ, все пациенты с бронхиальной астмой ежегодно должны быть вакцинированы против гриппа, независимо от формы и тяжести течения заболевания, проводимой лекарственной терапии, поскольку исследования не только подтверждают возможность, но и указывают на необходимость активной иммунизации детей с аллергопатологией [4–6]. У пациентов с тяжёлым течением бронхиальной астмы профилактические прививки проводятся на фоне противорецидивного лечения.

В России в настоящее время отношение врачей к вакцинации детей с аллергопатологией изменилось в лучшую сторону. Однако, по-прежнему отсутствие информированности о качестве существующих современных гриппозных вакцин и отсутствие личного опыта практических врачей в подходах к проведению профилактических прививок при

различных формах и тяжести течения аллергозаболевания часто ставит врача перед трудной проблемой выбора стратегии ведения таких пациентов и в итоге — к отводу от вакцинации [7, 8]. В результате, на практике пациенты с аллергопатологией не вакцинируются, поскольку лечащие врачи традиционно относят такие состояния к противопоказаниям из-за опасений развития поствакцинальных реакций и осложнений. Хотя единственным противопоказанием для прививок против гриппа является наличие в анамнезе тяжёлых аллергических реакций на белок куриного яйца [9].

При этом аллергия как преморбидный фон у детей с острыми респираторными заболеваниями, особенно гриппом, нередко определяет особенности течения инфекционного заболевания: тяжёлое течение, обострение основного заболевания (например, бронхообструкции у детей с бронхиальной астмой во время течения гриппа), присоединение бактериальных осложнений.

Целью данного исследования являлась оценка безопасности полимер-субъединичной адьювантной и субъединичной вакцин против гриппа у детей с отягощённым аллергоанамнезом.

Материалы и методы исследования

Настоящее клиническое исследование проводится на базе двух отделений (отделение вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделение восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания) ФГБУ «НЦЗД» РАМН. В клиническое исследование после получения информированного согласия у родителей и детей (если дети старше 14 лет) было отобрано 124 ребенка в возрасте с 3 лет до 17 лет (включительно). Исследование охватывает два эпидемических сезона: 2011/2012 гг. и 2012/2013 гг.

Таблица 1. Критерии сходства и отличия вакцин

Инфлювак®	Гриппол плюс®
Сходство	
1. Тривалентные инактивированные субъединичные вакцины; содержат очищенные поверхностные антигены гемагглютинин (ГА) и нейраминидазу (НА); 2. Вирусные штаммы: А (H ₃ N ₂ , H ₁ N ₁) и В одного производителя: Abbott Biologicals B.V., Нидерланды; 3. Рекомендованы для вакцинации детей с 6 месяцев и взрослых; 4. Не содержат консерванта; 5. Вводятся в/м и п/к	
Различия	
1. По 15 мкг ГА каждого штамма 2. Не содержит адьювант	1. По 5 мкг ГА каждого штамма 2. Содержит водорастворимый иммуноадьювант Полиоксидоний (500 мкг)

Таблица 2. Степень выраженности местных реакций

Степень	Признаки	Объективные признаки (гиперемия, отек)	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции
Слабая		до 2 см в диаметре	незначительные	до 2 суток
Сильная		более 2 см в диаметре	значительные	более 2 суток

Таблица 3. Число местных реакций в группах «Гриппол плюс» и «Инфлювак»

Общее число детей	Группа Гриппол плюс (n=73), абс.		Группа Инфлювак (n=51), абс.	
	Общее число детей по группам	Общее число детей с местными реакциями: 12 (16,4% ± 4,4)	Общее число детей по группам	Общее число детей с местными реакциями: 11 (21,6% ± 5,8)
Здоровые	23	3 (13%±7,2)	16	3 (18,75%±10,1)
Бронхиальная астма	26	5 (19,2%±7,9)	26	5 (19%±7,8)
Атопический дерматит	24	4 (16%±7,6)	9	3 (33%±16,6)

Все дети были разделены на две группы: дети группы А были вакцинированы «Грипполом плюс®», дети группы В — «Инфлюваком®». Каждая группа состояла из двух подгрупп: I — дети страдающие аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический круглогодичный ринит, поллиноз, пищевая аллергия) и II — группа сравнения (практически здоровые дети).

Характеристика препаратов, используемых в исследовании:

— Отечественная гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол плюс®». Разработана и производится российской компанией ООО «НПО Петровакс Фарм». Вакцина включает высокоочищенные протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидазу), выделенные из актуальных штаммов вирусов гриппа типов А и В (соответственно сезону), выращенных на куриных эмбрионах, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом азоксимера бромидом (Полиоксидоний®). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина и нейраминидазы каждого из трех вирусов гриппа и 500 мкг Полиоксидония; вакцина не содержит консервантов.

— Инфлювак®, производства компании Abboot Biologicals B.V. (Нидерланды), представляет собой тривалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вируса гриппа (по 15 мкг гемаг-

глютинина и нейраминидазы каждого из трех вирусов гриппа А и В), выращенных на куриных эмбрионах.

Антигенный состав обеих вакцин идентичен между собой, но изменяется каждый год, в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ. Существует система международного наблюдения за антигенной изменчивостью вируса, позволяющая ежегодно определять, какие штаммы являются актуальными и должны войти в состав вакцины для иммунопрофилактики в предстоящем эпидемическом сезоне [10–11].

Основное отличие вакцины Гриппол плюс® от Инфлювака® и других инактивированных противогриппозных вакцин — наличие водорастворимого иммуноадьюванта, что позволяет снизить антигенную нагрузку с 15 мкг ГА до 5 мкг (табл. 1). В составе вакцины иммуноадьювант Полиоксидоний с одной стороны обеспечивает презентацию вирусных антигенов клеткам иммунной системы близкой к нативной форме вируса, с другой — стимулирует выработку эффективного специфического ответа. Дополнительно Полиоксидоний обладает и рядом других свойств.

Полиоксидоний® (азоксимера бромид) — высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. Полиоксидоний представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазириума с молекулярной массой около 100 кД; по химическому строению близок к веществам природного происхождения. Обладает иммуномодулиру-

Таблица 4. Степень выраженности общих реакций

Степень \ Признаки	Температура тела	Головная боль	Слабость, недомогание	Длительность общей реакции
Легкая	37,0 — 37,5 °С	незначительная	незначительные	в день вакцинации
Умеренная	37,6 — 38,5 °С	умеренная	умеренные	до 2 суток
Значительная	38,6 °С и выше	сильная	выраженные	более 2 суток

щим, дезинтоксикационным, антиоксидантным, противовирусным и мембранопротективным действием. В основе механизма иммуномодулирующего действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров а также стимуляция антителобразования. Усиливает взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами. Активирует лимфоидные клетки кишечника, усиливая продукцию секреторного IgA. Улучшает структуру иммунного ответа у пожилых и иммунокомпрометированных лиц, в том числе детей, людей с хроническими соматическими заболеваниями, иммунодефицитами различной этиологии.

Следует отметить, что Полиоксидоний является истинным иммуномодулятором, нормализуя измененные иммунные показатели: повышает заниженные и снижает повышенные параметры. Также Полиоксидоний обладает выраженной антиоксидантной активностью, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов, способствуя снижению побочных эффектов базовой терапии [12, 13].

Таким образом, вакцина с втрое сниженной антигенной нагрузкой и содержащая иммуномодулирующий компонент, специально показана для иммунизации часто болеющих детей с аллергическими болезнями.

При формировании групп привитых используется метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел.

Всем пациентам, обратившимся по поводу вакцинации, был проведен общий осмотр, подробный сбор анамнеза, при необходимости — аллергологическое обследование.

Одной из задач нашего исследования была оценка переносимости и реактогенности применяемых вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом в сравнении с детьми без аллергопатологии, что осуществилось путем наблюдения за детьми и анализа опросников, которые заполняли родители после вакцинации. Оценивалось самочувствие ребенка, наличие местной или общей реакции на прививку, течение основного заболевания.

Для оценки иммуногенности вакцин у привитых проводился забор крови до вакцинации, через 1 месяц и через 6 месяцев после иммунизации. Уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотках крови определяли в РТГА по общепринятой методике в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Антигенную активность вакцины оценивали по следующим показателям: уровень сероконверсий по сравнению с фоновой сывороткой (число лиц с 4-х кратным приростом титров антител).

Полученные данные подвергались статистической обработке. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0»

Результаты и их обсуждение

Исследование включало 124 ребенка, из них в группе Гриппол плюс — 73 ребенка, из которых 50 детей (68% от общего числа детей в группе Гриппол плюс) имели аллергическое заболевание: 26 детей (35%) — с диагнозом бронхиальная астма, 24 ребенка (33%) — с диагнозом атопический дерматит. Группа сравнения (здоровые) составила 23 ребенка (32% от числа детей в группе Гриппол плюс).

Группа Инфлювак включала 51 ребенка, из них — 35 (69%) — с аллергопатологией: 26 детей (51%) — с диагнозом бронхиальная астма, 9 детей (18%) — с диагнозом атопический дерматит. Группа сравнения составила 31% от общего числа детей в группе Инфлювак и состояла из 16 практически здоровых (рис. 1).

На основании полученных результатов наблюдения за общими и местными реакциями у привитых была дана оценка переносимости используемых вакцин.

Оценивались местные реакции: боль в месте инъекции, гиперемия, уплотнение и (или) отек. Считается, что на боль в месте инъекции могут жаловаться дети после 6 лет. Дети младше этого возраста могут испытывать беспокойство при движении, пальпации, что также расценивается как болевое ощущение. Разделение местных реакций по степени выраженности представлено в таблице 2.

В группе «Гриппол плюс» общее количество детей с местными реакциями среди здоровых детей составило 3 человека (13%), среди детей с диагнозом бронхиальной астмы 5 (19,2%), среди детей с диагнозом атопический дерматит 4 (16%). Общее количество детей с местными реакциями привитых в группе «Инфлювак» составило среди здоровых 3 человека (18,75%), среди детей с диагнозом бронхиальной астмы — 5 человек (19%), среди детей с диагнозом атопический дерматит — 3 человека (33%). Все реакции были слабыми и разрешались самостоятельно в течение 3-х дней, не требуя медикаментозного вмешательства (табл. 3).

Общие реакции на вакцинацию от гриппа обусловлены ответом организма на введение чужеродных антигенов и других компонентов вакцины. Наиболее часто регистрируемые общие реакции включали повышение температуры тела, головную боль, слабость и общее неудовлетворительное самочувствие. При наблюдении за привитыми детьми общие реакции на иммунизацию были разделены на 3 степени выраженности: легкая реакция, умеренная реакция, значительная реакция. При отсутствии жалоб со стороны пациентов и (или) их родителей и нормальной температуре тела, считалось, что реакции не было (отсутствие реакции). Оценка степени выраженности общей реакции на вакцинацию представлена в таблице 4.

Суммарное количество детей с общими реакциями среди привитых в вакциной «Гриппол плюс®» составило: 3 человека (13%) среди здоровых, 4 человека (15,4%) среди

Таблица 5. Число общих реакций в группах «Гриппол плюс» и «Инфлювак»

Общее число детей	Группа Гриппол плюс (n = 73), абс.		Группа Инфлювак (n = 51), абс.	
	Общее число детей по группам	Число детей с общими реакциями: 11 (15,1% ± 4,2)	Общее число детей по группам	Число детей с общими реакциями: 8 (15,7% ± 5,1)
Здоровые	23	3 (13% ± 7,2)	16	1 (6,25% ± 6,3)
Бронхиальная астма	26	4 (15,4% ± 7,2)	26	3 (12% ± 6,5)
Атопический дерматит	24	4 (16% ± 7,6)	9	4 (45% ± 17,6)

детей с диагнозом бронхиальной астмы, 4 человека (16%) среди детей с диагнозом атопический дерматит. Общее количество детей с общими реакциями в группе привитых вакциной «Инфлювак®» составило: 1 человек (6,25%) среди здоровых, 3 человека (12%) среди детей с диагнозом бронхиальной астмы, 4 человека (45%) среди детей с диагнозом атопический дерматит. В подавляющем большинстве случаев наблюдаемые общие реакции не вызвали нарушения самочувствия, длились в основном не более нескольких часов и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл. 5).

Из полученных данных видно, что в группе детей с атопическим дерматитом число как местных, так и общих реакций меньше в группе детей, получивших вакцину «Гриппол плюс®». В остальных группах переносимость вакцин схожа. Все реакции, зафиксированные после вакцинации, относились к слабым или умеренным, купировались самостоятельно родителями с применением антигистаминных и жаропонижающих средств и не требовали медицинской помощи.

Кроме того, родители, чьи дети имели то или иное аллергическое заболевание, заполняли специальную форму, оценивающую течение основного заболевания в поствакцинальный период и в течение года после вакцинации. Анализируя данные формы, можно утверждать, что ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа, зафиксировано не было.

Выводы

1. При анализе безопасности полимер-субъединичной адьювантной вакцины «Гриппол плюс®» и субъединичной вакцины «Инфлювак®» было отмечено, что оба препарата хорошо переносятся детьми. Местные и общие реакции зарегистрированы у незначительного числа детей и относятся к поствакцинальным нормальным реакциям слабой степени выраженности.

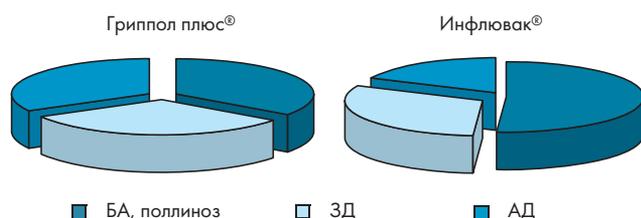


Рисунок 1. Распределение детей в группах Гриппол плюс и Инфлювак (ЗД — группа здоровых детей, БА — группа детей с бронхиальной астмой, АД — группа детей с атопическим дерматитом)

2. Вакцинация обоими препаратами одинаково безопасна как для здоровых детей, так и для детей с аллергическими болезнями. Не выявлено ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа.

3. При этом можно говорить о тенденции к лучшей переносимости вакцины Гриппол плюс®, особенно у детей с аллергопатологией. Преимущество вакцины связано со сниженной в три раза антигенной нагрузкой, наличия в составе иммуоадьюванта и отсутствии консерванта. Данный комплекс свойств вакцины Гриппол плюс® характеризует ее как слабореактогенный и высокобезопасный препарат и позволяет рекомендовать ее для вакцинации детей, в том числе с аллергопатологией.

Литература:

1. Л.С. Намазова-Баранова Аллергология у детей: от теории — к практике. Современная педиатрия: от теории — к практике. — Москва: Союз педиатров России, 2010—2011. — С. 166—175.
2. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. — Москва, 2006. — С. 32—300.
3. Булгакова В.А. Клинико-иммунологические взаимосвязи персистирующей вирусной инфекции и атопической бронхиальной астмы у детей // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, №4. — С. 9—13.
4. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. — М., 2002 : 9—20, 26—27, 38—44.
5. Онищенко Г.Г. Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития // Российские медицинские вести МЗ РФ. — 2008: 4.
6. ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер // Weekly Epidemiological Record. — 2000; 75: 281—288.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — М., 1997.
8. Научно-практическая программа «Бронхиальная астма у детей. Диагностика, лечение, профилактика». — М., 2003.
9. Gustafsson D., Sjoberg O. // Allergy. — 2000. — 50: 240—245; Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2004. — 169: 488—493.
10. Маянский А.Н. Вирус гриппа А: строение, экология, патология // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2009. — Т. 1, № 6. — С. 6—17.
11. European Scientific Working group on Influenzae. URL: <http://www.eswi.org/influenzae-facts/introduction>.
12. Чувилов Д.Г., Ярцев М.Н. Изучение переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний у детей с повторными инфекциями дыхательных путей: Мат. 4-го Конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии иммунофармакологии», 29-31 мая 2001 г. — Москва: ВИНТИ, 2001. — С. 307.
13. Караулова А.В. Полиоксидоний в клинической практике. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 136 с.