

Необходимость и безопасность вакцинации против гриппа детей с аллергическими заболеваниями. Преимущество вакцины со сниженной антигенной нагрузкой

М.Г. Галицкая,
Е.Г. Бокучава

ФГБУ «Научный центр здоровья детей»
РАМН, Москва

В статье приводятся и анализируются предварительные результаты клинического исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности двух противогриппозных вакцин у детей с аллергопатологией. Известно, что детей-аллергиков врачи-педиатры и врачи-аллергологи «неохотно» направляют на вакцинацию против гриппа. И это несмотря на то, что именно дети с хронической патологией легких (с бронхиальной астмой, например) нуждаются в защите от пневмо-

тропных инфекций. Настоящее клиническое исследование показало, что вакцинация детей с аллергическими заболеваниями против гриппа не только безопасна, но и полезна: с уменьшением количества острых респираторных вирусных инфекций закономерно уменьшается частота приступов бронхиальной астмы. Сравнение переносимости двух противогриппозных вакцин показало преимущество адъювантной вакцины со сниженной антигенной нагрузкой.

Ключевые слова:
грипп, вакцинация, аллергическое заболевание, бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит

**The necessity and safety of vaccination against influenza in children with allergic diseases.
The advantage of the vaccine reduced antigenic load**

M. G. Galitskaya, E. G. Bokuchava

Scientific Centre of Children Health, Moscow

The paper analyses the preliminary results of the clinical trial to assess the efficacy and safety of two influenza vaccines in children with allergic pathology. It is known that pediatricians and allergists «reluctantly» sent for a flu vaccination children with allergic diseases. This despite the fact that children with chronic lung disease (for example, bronchial asthma) need protection from pneumotropic

infections. The present clinical study showed that vaccination against influenza in children with allergic diseases not only safe, but also useful: with a decrease in the number of acute respiratory viral infections naturally reduces the frequency of attacks of bronchial asthma. Comparison of portability two influenza vaccines demonstrated the benefit of adjuvant vaccine reduced antigenic load.

Key words:
influenza, vaccination, allergic disease, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis

По данным некоторых авторов, распространенность аллергических заболеваний в разных регионах России составляет от 15 до 30%, а в некоторых экологически неблагоприятных районах достигает 40–50%. Особенно тревожным является значительный рост аллергических болезней у детей. Только за период с 1998 по 2003 г. абсолютное число детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 0 до 15 лет увеличилось более чем в 2,8 раз, а подростков (15–17 лет) – в 3,6 раз [1, 2].

В настоящее время наиболее распространенные аллергические болезни у детей – бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит. Число людей в мире, страдающих бронхиальной астмой, достигает 300 млн (GINA, 2012). В России, по данным Международного исследования по аллергии и астме (ISSAC), распространенность бронхиальной астмы находится на уровне 5–15% [1].

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, обуславливающее развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к появлению специфической клинической картины: повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов, одышка, ощущение заложенности в груди, кашель (особенно по ночам или ранним утром). Данные симптомы обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой спонтанно или под влиянием проводимой терапии. В основе развития бронхиальной астмы лежит хроническое (аллергическое) воспаление бронхов, в котором принимают участие различные клетки: тучные, эозинофилы и Т-лимфоциты. Воспалительная реакция является итогом взаимодействия медиаторов и цитокинов, секретированных резидентными и инфильтрирующими клетками. В большинстве случаев астма у детей считается первично-аллергическим заболеванием, что обуславливает ее развитие и манифестацию преимущественно через IgE-зависимый механизм. Однако ввиду наличия гиперреактивности бронхов обострения бронхиальной астмы могут возникать под воздействием как аллергических, так и неаллергических факторов. Неаллергическими факторами, способствующими обострению заболевания, часто бывают острые респираторные заболевания, такие, как грипп, парагрипп, риновирусная инфекция и т.д.

Грипп – одно из самых опасных инфекционных заболеваний по тяжести течения и возможным осложнениям [3]. По своей социальной значимости грипп стоит на первом месте среди всех болезней человека [4]. Особенно тяжело он протекает у детей с хроническими заболеваниями сердца, бронхолегочной и эндокринной системы. У детей с бронхиальной астмой грипп закономерно вызывает обострение болезни – приступ бронхоспазма, даже если ребенок до этого находился в состоянии длительной ремиссии.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер отмечено, что проводить вакцинацию лиц из групп высокого риска следует ежегодно, поскольку это наилучшая и наиболее экономически эффективная стратегия снижения заболеваемости и смертности вследствие гриппа [5].

Несмотря на то что, согласно рекомендациям ВОЗ, пациенты с бронхиальной астмой должны ежегодно проходить вакцинацию против гриппа, на практике данное положение пока активно не внедряется [6]. Причиной тому может быть как незнание данного факта пациентами, так и нежелание самих аллергологов осуществлять вакцинацию [7]. Необходимо сказать, что единственное противопоказание для проведения вакцинации против гриппа – это наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на белок куриного яйца [8].

Цель данного исследования – оценка безопасности полимер-субъединичной адьювантной и субъединичной вакцины против гриппа у детей с отягощенным аллергоанамнезом.

Материал и методы [1]

Настоящее клиническое исследование проведено на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделения восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. После получения информированного согласия родителей и детей старше 14 лет в исследование были включены 124 ребенка в возрасте с 3 до 17 лет (включительно). Данное исследование охватило два эпидемических сезона: 2011–2012 гг. и 2012–2013 гг.

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

Характеристика используемых в исследовании препаратов

Отечественная гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол плюс». Разработана и производится российской компанией ООО «НПО Петровакс Фарм». Вакцина включает высокоочищенные протективные антигены [гемагглютинин (ГА) и нейраминидазу (НА)], 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 ГА и НА каждого из трех вирусов гриппа и 500 мкг Полиоксидония. Вакцина не содержит консервантов.

Инфлювак (производство компании Abbott Biologicals B.V. (Нидерланды)) представляет собой тривалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вируса гриппа (по 15 мкг ГА и НА 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 эпидемиологическом сезоне [9, 10].

Основное отличие вакцины «Гриппол плюс» от «Инфлювака» и других инактивированных противогриппозных вакцин состоит в наличии у нее 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. Также Полиоксидоний обладает и рядом других свойств.

Полиоксидоний (азоксимера бромид) – высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологических свойств, не имеющий аналогов в мире. Представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кД; по химическому строению близок к веществам природного происхождения. Обладает иммуномодулирующим, дезинтоксикационным, антиоксидантным, противовирусным и мембранопротективным действием. В основе механизма иммуномодулирующего действия препарата лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования. Усиливает взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами. Активирует лимфоидные клетки кишечника, усиливая продукцию секреторного IgA. Улучшает структуру иммунного ответа у пожилых и иммунокомпromетированных лиц, в том числе у детей, взрослых пациентов с хроническими соматическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями различной этиологии.

Следует отметить, что Полиоксидоний является истинным иммуномодулятором, нормализующим 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 риска развития побочных эффектов на фоне проводимой базисной терапии [11, 12]. Таким образом, вакцина, с вдвое сниженной

антигенной нагрузкой и содержащая иммуномодулирующий компонент, специально показана для иммунизации часто болеющих детей с аллергическими заболеваниями.

В настоящем исследовании при формировании групп привитых использовали метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел. Всем пациентам, обратившимся по поводу вакцинации, проведен общий осмотр, подробно собран анамнез, при необходимости проведено аллергологическое обследование.

Задачи исследования

Одной из задач данного исследования была оценка переносимости и реактогенности применяемых вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом в сравнении с детьми без аллергопатологии, что проводилось путем наблюдения за детьми и анализа опросников, которые заполняли родители после вакцинации. Оценивались 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 и 6 мес после иммунизации. Уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотке крови определяли с помощью реакции торможения геагглютинации по общепринятой методике в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ «Научно-исследовательский институт ГРИППА» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Антигенную активность вакцины оценивали по следующим показателям: уровень сероконверсий по сравнению с фоновой сывороткой (число лиц с 4-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 обсуждение

В исследование включены 124 ребенка, из них в группе «Гриппол плюс» – 73 человека, из которых 50 детей (68% от общего числа детей в группе «Гриппол плюс») имели аллергические заболевания: 26 детей (35%) – с бронхи-

Таблица. 1. Критерии сходства и различия вакцин «Инфлювак» и «Гриппол плюс»

Сходство	
1. Трехвалентные инактивированные субъединичные вакцины; содержат очищенные поверхностные антигены ГА и НА.	
2. Вирусные штаммы: А (H3N2, H1N1) и В одного производителя: Abbott Biologicals B.V. (Нидерланды).	
3. Рекомендованы для вакцинации детей с 6 мес и взрослых.	
4. Не содержат консервантов.	
5. Вводятся внутримышечно и подкожно.	
Различие	
«Инфлювак»	«Гриппол плюс»
1. По 15 мкг ГА каждого штамма.	1. По 5 мкг ГА каждого штамма.
2. Не содержит адьюванта.	2. Содержит водорастворимый иммуноадьювант Полиоксидоний (500 мкг).

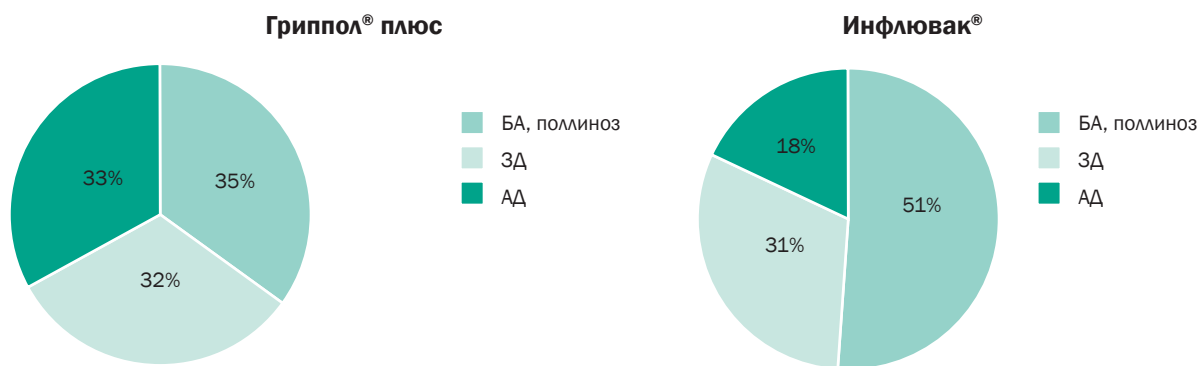


Рис. 1. Распределение детей в группах «Гриппол плюс» и «Инфлювак»: БА — группа детей с бронхиальной астмой; ЗД — группа здоровых детей; АД — группа детей с атопическим дерматитом

альной астмой; 24 (33%) – с атопическим дерматитом. Группа сравнения (здоровые дети) составила 23 ребенка (32% от общего числа детей в группе «Гриппол плюс»).

Группа «Инфлювак» включала 51 ребенка, из них 35 детей (69%) имели аллергопатологию: 26 человек (51%) – с бронхиальной астмой; 9 (18%) – с атопическим дерматитом. Группа сравнения составила 31% от общего числа детей в группе «Инфлювак» и состояла из 16 практически здоровых детей (рис. 1).

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

Оцениваемые местные реакции: боль в месте инъекции, гиперемия, уплотнение и (или) отек. Общепринятым служит мнение, что на боль в месте инъекции могут жаловаться дети старше 6 лет. Дети младше данного возраста могут испытывать беспокойство при движении, пальпации, что также расценивается как болевое ощущение. Распределение местных реакций по степени выраженности представлено в табл. 2.

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

Общие реакции на вакцинацию против гриппа обусловлены реакцией организма на введение чужеродных антигенов и других компонентов вакцины. Наиболее часто регистрировались следующие общие реакции: повышение температуры тела, головная боль, слабость и общее неудовлетворительное самочувствие. При наблюдении за привитыми детьми общие реакции на иммунизацию были разде-

Таблица 2. Степень выраженности местных реакций

Степень	Признаки		
	Объективные признаки (гиперемия, отек)	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции
Слабая	Диаметром до 2 см	Незначительные	До 2 сут
Сильная	Диаметром более 2 см	Значительные	Более 2 сут

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

Общее количество детей	Группа «Гриппол плюс» (n=73), абс.		Группа «Инфлювак» (n=51), абс.	
	Общее количество детей в группах	Общее количество детей с местными реакциями: 12 (16,4% ± 4,4)	Общее количество детей в группах	Общее количество 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)

лены на три степени выраженности: легкую, умеренную и значительную реакции. При отсутствии жалоб у пациентов и (или) их родителей, а также при нормальной температуре тела считали, что реакции не было (отсутствие реакции). Оценка степени выраженности общей реакции на вакцинацию представлена в табл. 4.

Суммарное количество детей с общими реакциями среди привитых вакциной «Гриппол плюс» составило: 3 человека (13%) среди здоровых, 4 (15,4%) – среди детей с диагнозом «бронхиальная астма», 4 (16%) – среди детей с диагнозом «атопический дерматит». Количество детей с общими реакциями в группе привитых вакциной «Инфлювак» составило: 1 человек (6,25%) среди здоровых, 3 (12%) – среди детей с диагнозом «бронхиальная астма», 4 (45%) – среди детей с диагнозом «атопический дерматит». В преобладающем 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 представленных данных видно, что в группе с atopическим дерматитом, у детей, получивших «Инфлювак», процент, имеющих общую поствакцинальную реакцию значительно выше, чем у детей, получивших вакцину «Гриппол-плюс», 45% против 16% соответственно.

То же можно сказать и о числе местных реакций у детей с atopическим дерматитом: 33% – у получивших вакцину «Инфлювак», по сравнению с 16% у получивших «Гриппол плюс». Однако, учитывая небольшое количество детей с данной патологией (9 человек), получивших «Инфлювак», такая разница в переносимости не может считаться достоверной. Имеет место лишь тенденция к более благоприятному течению поствакцинального периода у детей с atopическим дерматитом, получивших вакцину «Гриппол плюс».

Кроме того, родители детей с аллергическими заболеваниями заполняли специальную форму, оценивающую течение основного заболевания в поствакцинальный период и в течение года после вакцинации. Анализируя данные формы, можно утверждать, что в течение одного месяца после вакцинации ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией против гриппа, зафиксировано не было.

Выводы

1. При анализе безопасности полимер-субъединичной адъювантной вакцины «Гриппол плюс» и субъединичной вакцины «Инфлювак» отмечен тот факт, что оба препарата хорошо переносятся детьми, местные и общие реакции зарегистрированы у незначительного количества детей и относятся к поствакцинальным нормальным реакциям слабой степени выраженности.

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

3. Можно говорить о тенденции к лучшей переносимости вакцины «Гриппол плюс», особенно у детей с аллергопатологией. Преимущество данной вакцины связано со сниженной в 3 раза антигенной нагрузкой, наличием в ее составе иммуноадъюванта и отсутствием консервантов. Данный комплекс свойств вакцины «Гриппол плюс» характеризует ее как слабореактогенный и высокобезопасный препарат и позволяет рекомендовать для вакцинации детей, в том числе с аллергическими заболеваниями.

Таблица 4. Степень выраженности общих реакций

Степень	Признак			
	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 сут
Значительная	38,6 °С и выше	Сильная	Выраженные	Более 2 сут

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

Общее количество детей	Группа «Гриппол плюс» (n = 73), абс.		Группа «Инфлювак» (n = 51), абс.	
	Общее количество детей в группах	Количество детей с общими реакциями: 11 (15,1% ± 4,2)	Общее количество детей в группах	Количество 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)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Галицкая Марина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва.

E-mail: gal.marinag@mail.ru

Бокучава Екатерина Георгиевна – аспирант ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

E-mail: ekaboka@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Намазова-Баранова Л.С.* Аллергология у детей: от теории – к практике. Современная педиатрия: от теории – к практике. – М.: Союз педиатров России, 2010–2011. – С. 166–175.
2. *Баранов А.А., Балаболкин И.И.* Детская аллергология. – М., 2006. – С. 32–300.
3. *Костинов М.П., Гурвич Э.Б.* Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. – М., 2002. – С. 9–20, 26–27, 38–44.
4. *Онищенко Г.Г.* Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития // Российские медицинские вести МЗ РФ, 2008: 4.
5. ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. – Weekly Epidemiological Record. 2000; 75: 28–288.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – М., 1997.
7. Научно-практическая программа «Бронхиальная астма у детей. Диагностика, лечение, профилактика». – М., 2003.
8. *Gustafsson D., Sjoberg O.* Allergy 2000; 50: 240–245; Am.J. Respir. Crit. Care. Med. 2004, 169: 488–493.
9. *Маянский А.Н.* Вирус гриппа А: строение, экология, патология // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1. – №6. – С. 6–17.
10. European Scientific Working group on Influenzae. URL: <http://www.eswi.org/influenzae-facts/introduction>.
11. *Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н.* Изучение переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний у детей с повторными инфекциями дыхательных путей. Материалы 4-го Конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии», 29–31 мая 2001 г. – М.: ВИНТИ, 2001. – С. 307.
12. *Караулова А.В.* Полиоксидоний в клинической практике. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 136.