

Е.Г. БОКУЧАВА¹, Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА^{1,2,3}, д.м.н., профессор, Н.Е. ТКАЧЕНКО^{1,2}, к.м.н., М.И. БРОЕВА^{1,2}, Д.А. НОВИКОВА¹, к.м.н., А.Г. ГАЙВОРОНСКАЯ¹, к.м.н., М.В. ФЕДОСЕЕНКО^{1,2}, к.м.н., Ф.Ч. ШАХТАХТИНСКАЯ¹, к.м.н., Т.А. КАЛЮЖНАЯ¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

Несмотря на то что по рекомендации Всемирной организации здравоохранения все пациенты с аллергической патологией должны ежегодно быть вакцинированы против гриппа, независимо от формы и тяжести течения заболевания, проводимой лекарственной терапии, на практике это пока не применяется. Данное обстоятельство влечет за собой по меньшей мере два негативных последствия: риск возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, а также увеличение вероятности обострения аллергической патологии на фоне интеркуррентной инфекции.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и переносимости противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства у детей с аллергическими болезнями. В результате проведенного исследования установлена хорошая переносимость исследуемых вакцин, отсутствие выраженных местных и/или общих реакций, отсутствие обострений аллергических болезней. Было выявлено, что вакцинация полностью защищает детей от гриппа и значительно снижает заболеваемость ОРВИ, также приводит к увеличению периода ремиссии и уменьшению частоты обострений основного заболевания.

Ключевые слова:

противогриппозные вакцины
аллергические болезни
вакцинопрофилактика гриппа
острые респираторные инфекции
грипп

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что многие инфекционные заболевания (грипп, РСВ, коклюш, корь и др.) являются триггерами обострений бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита. Аллергические болезни относятся к числу наиболее распространенных заболеваний детского возраста [1]. По данным эпидемиологических исследований, выполненных в различных регионах Российской Федерации, аллергией страдает до 15% детей населения [2]. Были проведены работы, продемонстрировавшие безопасность иммунизации таких детей вакцинами календаря прививок. Была предложена тактика иммунизации пациентов с аллергическими заболеваниями, предусматривающая одновременную активную терапию [3, 4]. Несмотря на это, до настоящего времени большое число таких детей не получают своевременной иммунизации из-за неправомерных медицинских отводов или отказов родителей. Особенно проблематичной является вакцина-

ция против гриппа в связи с двумя аспектами: наличием остаточного количества белка куриного яйца в составе вакцин, на который возможна аллергия, и высказываемыми мнениями в неэффективности этих вакцин, под которой неправомерно понимают заболевания вирусными инфекциями в поствакцинальном периоде [5, 6]. Все выше сказанное определяет актуальность исследования, направленного на получение современных доказательств безопасности, специфической эффективности вакцин против гриппа для детей с аллергическими заболеваниями, а также эффективности и безопасности одновременного применения иммуностропных препаратов, позволяющих предупреждать респираторные вирусные инфекции в поствакцинальном периоде и оказывающих в ряде случаев адьювантный эффект при вакцинации [7, 8].

Цель исследования: сравнить эффективность и переносимость субъединичных противогриппозных вакцин у детей с аллергическими болезнями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось на базе двух отделений (отделение вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделение восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания) ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. В клиническое исследование было

отобрано 160 детей в возрасте от 3 до 17 лет. Исследование охватило три эпидемических сезона: 2011/2012, 2012/2013 и 2013/2014.

Все дети были рандомизированы на две группы: дети группы А были вакцинированы полимер-субъединичной вакциной отечественного производства, в состав которой входит иммуномодулятор (Полиоксидоний), дети группы В – полимер-субъединичной вакциной зарубежного производства, не имеющей в своем составе иммуномодулятора. В каждую группу были включены дети, страдающие бронхиальной астмой (I подгруппа), дети с атопическим дерматитом (II подгруппа) и практически здоровые дети (III – подгруппа сравнения). При формировании групп привитых использовался метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика препаратов, используемых в исследовании:

■ Отечественная гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина отечественного производства (Гриппол® Плюс, ООО «НПО Петровакс Фарм»). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из трех актуальных штаммов вируса гриппа А и В, выращенных на куриных эмбрионах, и 500 мкг водорастворимого высокомолекулярного иммуноадьюванта Полиоксидоний (Азоксимера бромид). Вакцина не содержит консервантов и антибиотиков.

■ Субъединичная вакцина зарубежного производства (Инфлювак®, Abbott Biologicals B.V., Нидерланды) представляет собой тривалентную инактивированную гриппозную вакцину, содержащую по 15 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из трех штаммов вирусов гриппа А и В, выращенных на куриных эмбрионах. Вакцина не содержит консервантов.

Антигенный состав обеих вакцин идентичен между собой, но изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ [9, 10].

Основное отличие отечественной вакцины Гриппол® плюс от других инактивированных противогриппозных вакцин – наличие оригинального безопасного иммуноадьюванта, что позволяет снизить антигенную нагрузку с 15 мкг гемагглютинаина до 5 мкг. Иммуноадьювант Полиоксидоний (Азоксимера бромид), с одной стороны, обеспечивает презентацию вирусных антигенов клеткам иммунной системы в форме, близкой к нативной форме вируса, с другой – стимулирует выработку эффективного специфического ответа.

Полиоксидоний (Азоксимера бромид) – высокомолекулярный препарат, который представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазы с молекулярной массой около 100 кД. 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 лиц и детей, людей с хроническими соматическими заболеваниями, иммунодефицитами различной этиологии [11, 12]. Многолетняя практика использования Полиоксидония в различных областях клинической практики с учетом проводимых исследований доказывает, что Полиоксидоний является истинным иммуномодулятором, регулируя повышенные и пониженные иммунные показатели в сторону нормализации. В независимых исследованиях продемонстрирована хорошая переносимость, безопасность и эффективность Полиоксидония у пациентов с острыми и хроническими инфекциями, с соматическими заболеваниями.

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

Оцениваемые местные реакции: боль в месте инъекции, гиперемия, уплотнение. 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 нами расценивалось как болевое ощущение. Разделение местных реакций по степени выраженности представлено в *таблице 1*.

Таблица 1. Классификация степени выраженности местных реакций

Признаки Степень	Объективные признаки (гиперемия, отек)	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции
Слабая	до 2 см в диаметре	Незначительные	до 2 суток
Умеренная	от 2 до 8 см в диаметре	Умеренные	2–3 суток
Сильная	более 8 см в диаметре	Значительные	более 3 суток

Наиболее часто регистрируемые общие реакции включают повышение температуры тела, головную боль, слабость и общее неудовлетворительное самочувствие. Общие реакции на иммунизацию бывают 3 степеней выраженности. При отсутствии жалоб со стороны пациентов и (или) их родителей и нормальной температуре тела считается, что реакции не было (не фиксируются реакции). Оценка степени выраженности общих реакций на вакцинацию представлена в *таблице 2*.

Для оценки иммуногенности вакцин у привитых проводился забор крови до вакцинации, через 1 мес. и через 6 мес. 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).

Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (CPMP/BWP/214/96). Антигенную активность вакци-

Таблица 2. Классификация степени выраженности общих реакций

Признаки Степень	Температура тела	Головная боль	Слабость, недомогание	Длительность общей реакции
Легкая	37,2–38,0 °С	незначительная	незначительные	в день вакцинации
Умеренная	38,1–39,0 °С	умеренная	умеренные	до 2 суток
Значительная	39,1 °С и выше	сильная	выраженные	более 2 суток

ны в нашей работе характеризовали по показателям уровня сероконверсий в сравнении с фоновой сывороткой (число лиц с 4-кратным приростом титров антител).

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Результаты исследования проанализированы с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA), версия 14.0. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование включено 160 пациентов: 78 (49%) девочек и 82 (51%) мальчика в возрасте от 3 до 18 лет, средний возраст $9,9 \pm 3,9$ года. Из них практических здоровых 53 (33%) ребенок, с бронхиальной астмой (БА) – 54 (34%) и с atopическим дерматитом (АтД) – 53 (33%) больных (табл. 3).

Таблица 3. Структура групп

Общее число детей	Группа А (n = 86)	Группа В (n = 74)
Здоровые	28	25
Бронхиальная астма	30	24
Атопический дерматит	28	25

Средняя длительность основного заболевания в группе детей с бронхиальной астмой составила $3,5 \pm 1,27$ года, в группе детей с atopическим дерматитом – $3,7 \pm 0,84$ года. Частота обострений основного заболевания в группах детей с бронхиальной астмой составляла в среднем от 3 до 6 раз за год, а у детей с atopическим дерматитом – 3–4 раза в год. Стоит отметить, что обострения аллергического заболевания, а особенно бронхиальной астмы, были спровоцированы ОРИ/гриппом. У всех наблюдавшихся детей с проявлениями аллергии течение заболевания было полностью контролируемым в течение 1 месяца и более.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, по степени тяжести основного заболевания были распределены равномерно, получали соответствующую базисную

терапию, проводился контроль течения заболевания. Рецидивы болезни отмечались 4–6 раз в год, их продолжительность составляла 2–3 недели. Важно подчеркнуть, что в среднем заболеваемость ОРИ среди всех исследуемых пациентов отмечалась от 4 до 6 раз, при этом длительность болезни составляла от 7 до 13 дней.

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

Суммарное количество пациентов со слабыми реакциями представлено в таблице 4.

Таблица 4. Местные реакции в исследуемых группах

Общее число детей	Группа А (n = 86)		Группа В (n = 74)	
	Общее число детей	Местные реакции	Общее число детей	Местные реакции
Здоровые	28	3 (10,7%)	25	4 (16%)
Бронхиальная астма	30	5 (16,7%)	24	6 (25%)
Атопический дерматит	28	4 (14%)	25	4 (16%)
Всего реакций		12 (14%)		14 (18,9%)

Достоверность различий между показателями местных реакций: $p > 0,05$.

Как видно из таблицы 4, достоверных различий по группам отмечено не было. Следует отметить, что все наблюдаемые реакции в месте инъекции относились к реакциям слабой степени выраженности, не вызывали дискомфорта у детей и исчезали самостоятельно в течение первых двух суток.

Суммарное количество детей со слабыми общими реакциями среди привитых представлено в таблице 5.

Таблица 5. Общие реакции в исследуемых группах

Общее число детей	Группа А (n = 86)		Группа В (n = 74)	
	Общее число детей	Общие реакции	Общее число детей	Общие реакции
Здоровые	28	4 (14,3%)	25	3 (12%)
Бронхиальная астма	30	4 (13,3%)	23	5 (21,7%)
Атопический дерматит	28	5 (17,9%)	24	8 (33,3%)
Всего		13 (15,1%)		16 (21,6%)

Достоверность различий между показателями общих реакций: $p > 0,05$.

Из полученных данных видно, что во всех группах детей – и здоровых, и с аллергическими болезнями, меньшее количество и общих реакций отмечено в группе А, получивших отечественную гриппозную вакцину. Достоверных различий по группам детей с бронхиальной астмой, atopическим дерматитом (в сравнении со здоровыми) не получено.

Во всех экспериментальных группах после проведенной вакцинации было зарегистрировано статистически

достоверное нарастание титров антител. Наиболее иммуногенными оказались компоненты вакцин H1N1 и H3N2. Однако статистически достоверной разницы в иммунном ответе на разные вакцины в вышеуказанных группах не отмечено. Изучение иммуногенных свойств противогриппозных вакцин показало, что четырехкратный прирост титров антител в группе привитых отечественной вакциной ко всем трем серотипам находился в диапазоне 77–90%, в группе привитых зарубежной вакциной сероконверсия отмечалась у 73–93%. Доля лиц с защитным уровнем титров антител во всех группах была высокой и составляла 77–90% в группе А, 74–93% – в группе В. Кратность прироста титров антител после вакцинации по сравнению с исходным уровнем во всех группах была выше 2,5.

При проведении исследования сывороток крови участников детей, которые сдали кровь повторно, через 6 месяцев с момента вакцинации показано, что при иммунизации отечественной и зарубежной вакциной высокие уровни антител в сыворотке крови сохранялись в течение 6 месяцев.

Показатели иммуногенности достоверно не отличались между группами детей с аллергией (бронхиальной астмой, atopическим дерматитом) по сравнению со здоровыми. Также отсутствовала достоверная разница в иммуногенности при сравнении детей, вакцинированных противогриппозной вакциной отечественного и зарубежного производства. Статистически значимых отличий по показателям иммуногенности между группами пациентов зарегистрировано не было ни к одному из серотипов ($p < 0,05$).

Таким образом, иммуногенность всех препаратов (и отечественного, и зарубежного производства) не имеет достоверных отличий. Иммунизация обоими вакцинными препаратами больных как бронхиальной астмой, так и atopическим дерматитом обеспечивала высокий уровень поствакцинального иммунитета. Очевидно, что вакцина Гриппол плюс с меньшим количеством антигенов, но включающая иммуноадывант обеспечивает такой же выраженный иммунный ответ, что и вакцина сравнения Инфлювак, содержащая втрое больше антигенов.

При первом обследовании (до вакцинации) у детей с аллергической патологией выявляли достоверно более высокие уровни IgE в сыворотках крови, тогда как уровень других иммуноглобулинов оставался в пределах обычных возрастных значений. Определение Ig A, M, G, E в динамике показало, что вакцины не оказывают существенного влияния на колебания концентрации иммуноглобулинов, в т. ч. и IgE (табл. 6).

На фоне проведенной вакцинации количество заболевших ОРИ/гриппом за весь период наблюдения резко снизилось и распределилось следующим образом. Из 160 вакцинированных пациентов за период наблюдения 9 (5,6%) детей не заболело вообще (из них в группе А – 4 ребенка, в группе В – 5), 39 (24,3%) заболели 1 раз (из них в группе А – 20 детей, в группе В – 19); остальные 112 (70,1%) детей перенесли ОРИ/грипп от 2 до 4 раз за год (из них в группе А – 62 детей, в группе В – 50) (рис. 1).

Гриппол® плюс

Вакцина для профилактики гриппа у детей в возрасте от 6-ти месяцев и старше

ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

Гриппол® плюс – современная противогриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина

- Содержит высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа
- Иммуноадывант Полиоксидоний® позволяет снизить в три раза количество антигенов в составе вакцины
- Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- Не содержит консервантов и антибиотиков
- Выпускается в индивидуальной шприц-дозе с атравматичной иглой
- Производится по мировым стандартам GMP



Позаботьтесь о своих маленьких пациентах!
Расскажите о БЕСПЛАТНОЙ вакцинации против гриппа
В рамках Национального календаря Профилактических прививок

НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ
Препараты будущего – сегодня

Телефон горячей линии:
+7 (495) 768 81 50

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «НПО Петровакс Фарм» по тел.: +7 (495) 730 75 45, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22 e-mail: info@petrovax.ru www.netrippa.ru www.petrovax.ru

Таблица 6. Динамика изменений уровней общих Ig в сыворотке крови детей

	IgA	IgM	IgG	IgE
Здоровые				
До вакцинации	1,28 ± 0,56	1,17 ± 0,56	9,47 ± 1,88	71,46 ± 18,5
После вакцинации	1,37 ± 0,56	1,12 ± 0,46	9,57 ± 1,68	60,31 ± 12,24
Дети с аллергическими заболеваниями				
До вакцинации	1,15 ± 0,44	1,02 ± 0,34	9,08 ± 1,96	326,07 ± 80,16
После вакцинации	1,23 ± 0,49	1,05 ± 0,36	9,39 ± 2,4	326,05 ± 76,55

Стоит отметить, что лабораторно подтвержденных случаев гриппа после вакцинации в течение трех эпидемических сезонов 2011–2014 г. зарегистрировано не было. После проведенного обследования и иммунизации дети всех исследуемых групп для контроля за течением основного заболевания регулярно в течение последующих 12 месяцев находились под амбулаторным наблюдением. По истечении данного срока установлено, что у всех пациентов исследуемых групп отмечено увеличение периода ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита и уменьшение частоты обострений более чем в 2 раза, а также амбулаторных обращений к специалистам по поводу ОРИ в 1,5 раза (рис. 2).

Рисунок 2. Число случаев обострений бронхиальной астмы и атопического дерматита за прошедший год

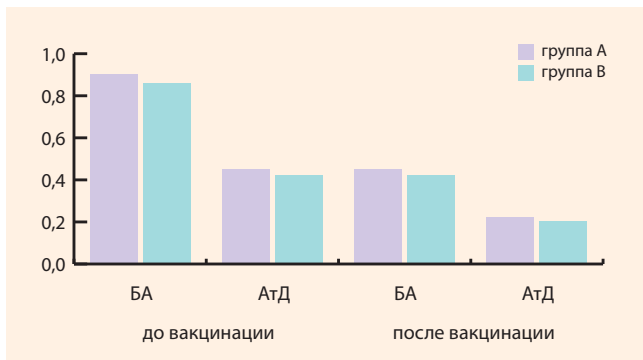
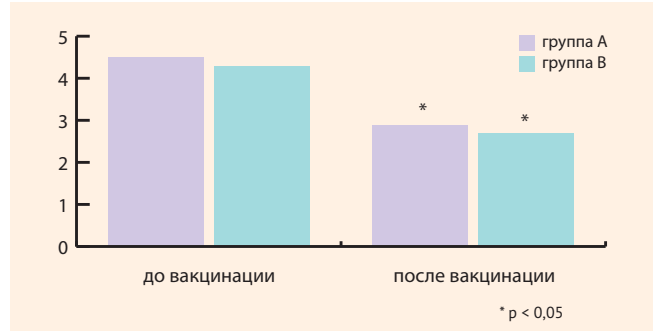


Рисунок 1. Частота ОРИ до и после вакцинации в А- и В-группах



Важно отметить, что в ходе проведенной работы нежелательных побочных явлений и аллергических реакций отмечено не было. Оценка безопасности вакцин показала, что они хорошо переносились больными и вакцинация не приводила к обострению основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании выявлено, что вакцинация против гриппа с применением субъединичных вакцин полностью защищает детей от гриппа, значительно снижает заболеваемость ОРИ в (1,5 раза), в 2 раза увеличивает период ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита.

Отечественная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс, содержащая втрое меньше вирусных антигенов, обладает иммуногенными и протективными свойствами в отношении гриппа и ОРИ в той же мере, что и вакцина сравнения, но меньшей реактогенностью и более высоким профилем безопасности при вакцинации детей с аллергическими заболеваниями, что связано с меньшей антигенной нагрузкой на организм детей.

Результаты проведенного исследования подтвердили необходимость проведения иммунизации детей с аллергическими болезнями. Полученные данные свидетельствуют о том, что для детей с аллергической патологией предпочтительным для специфической профилактики гриппа и ОРИ является использование отечественной полимер-субъединичной вакцины.



ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. *Weekly Epidemiological Record*. 2012;75: 281-288.
- Намазова-Баранова Л.С. Аллергология у детей: от теории – к практике. Современная педиатрия: от теории – к практике. М.: Союз педиатров России, 2010–2011: 166-175.
- Письмо от 24.06.2013 №01/7080-13-32 «Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2012–2013гг. и прогнозе на эпидсезон 2013–2014 гг.».
- Костинов М.П., Черданцев А.П. Поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа. *Инфекция и иммунитет*. 2012. 2. 1: 398.
- Костинов М.П., Гурвич Э.В. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. М., 2002: 9–20, 26–27, 38–44.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Харит С.М. и др. Комбинированная иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой: клинико-иммунологическая эффективность. *Педиатрия журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2013. 3.
- Онищенко Г.Г. Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития. *Российские медицинские вестни МЗ РФ*, 2008: 4.
- Margolis K, Nichol K, Ploand G et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccination in the elderly. A randomized control trial. *JAMA*, 2004, 264: 1139–1141. European Scientific Working group on Influenzae.
- URL: <http://www.eswi.org/influenzae-facts/introduction>.
- Караулова А.В. Полиоксидонил в клинической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 136.
- Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. М., 2011, 33.
- Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. М., 2014. 110.
- WER. Avian influenza – current evaluation if risks to human from H5N1 following recent reports. *WER*. 2004; 79: 245–269.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2013. 49: 1-38.