

6. При изменении сроков вакцинации ее проводят по предусмотренным Национальным календарем профилактических прививок схемам и в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. Допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела.

7. Вакцинация детей, которым иммунопрофилактика против пневмококковой инфекции не была начата в первые 6 месяцев жизни, проводится двукратно с интервалом между прививками не менее 2 месяцев.

8. Вакцинация детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, осуществляется в рамках Национального календаря профилактических прививок в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. При вакцинации таких детей учитываются: ВИЧ-статус ребенка, вид вакцины, показатели иммунного статуса, возраст ребенка, сопутствующие заболевания.

9. Ревакцинация детей против туберкулеза, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией и получавших трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), проводится в родильном доме вакцинами для профилактики туберкулеза (для щадящей первичной вакцинации). У детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнаружении

у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами ревакцинация против туберкулеза не проводится.

10. Вакцинация живыми вакцинами в рамках Национального календаря профилактических прививок (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза) проводится детям с ВИЧ-инфекцией с 1-й и 2-й иммунными категориями (отсутствие иммунодефицита или умеренный иммунодефицит).

11. При исключении диагноза ВИЧ-инфекции детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, проводят вакцинацию живыми вакцинами без предварительного иммунологического обследования.

12. Анатоксины, убитые и рекомбинантные вакцины в рамках Национального календаря профилактических прививок вводят всем детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией. Детям с ВИЧ-инфекцией указанные иммунобиологические лекарственные препараты для иммунопрофилактики инфекционных болезней вводятся при отсутствии выраженного и тяжелого иммунодефицита.

13. При проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации.

14. При проведении вакцинации против гепатита В детей первого года жизни, против гриппа детей с 6-месячного возраста, обучающихся в общеобразовательных организациях, беременных женщин используются вакцины, не содержащие консервантов.

## Результаты исследования уровней специфических антител на сочетанное введение вакцин против гриппа, кори, краснухи и паротита и АДС-М у детей с хроническими соматическими заболеваниями

С. М. ХАРИТ<sup>1,3</sup>, А. А. РУЛЕВА<sup>1</sup>, О. В. ГОЛЕВА<sup>1</sup>, О. С. КАЛИНОГОРСКАЯ<sup>1</sup>, В. А. АПРЯТИНА<sup>2</sup>

ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург<sup>1</sup>, ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России<sup>2</sup>, Москва, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ<sup>3</sup>

Исследованы уровни антител на раздельное и сочетанное введение вакцины Гриппол® плюс и вакцин против кори, паротита и/или краснухи, дифтерии и столбняка (АДС-М) у детей с хроническими соматическими заболеваниями, в т.ч. с ВИЧ-инфекцией и органическим поражением ЦНС. Выявлено, что при низкой реактогенности и высокой безопасности вакцины Гриппол® плюс, сочетанная вакцинация не влияет на динамику синтеза (серопротекцию, сероконверсию) дифтерийных, паротитных и краснушных антител, однако снижает синтез коревых антител. При сочетанном введении АДС-М и паротитно-коревой вакцин с вакциной Гриппол® плюс подавляется антителогенез к штамму вируса гриппа А/Н3N2.

**Ключевые слова:** вакцина Гриппол® плюс, дети, вакцинация

### The Results of Study of the Levels of Specific Antibodies to the Combined Injection Vaccines against Influenza, Measles, Rubella and Mumps and DT in Children with Chronic Physical Illness

S. M. Harite<sup>1,3</sup>, A. A. Ruleva<sup>1</sup>, O. V. Goleva<sup>1</sup>, O. S. Kalinogorskaya<sup>1</sup>, V. A. Apryatina<sup>2</sup>

Scientific and Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg<sup>1</sup>, Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow<sup>2</sup>, State Pediatric Medical University of Russia, St. Petersburg<sup>3</sup>

The levels of antibodies to the separate and combined administration of the vaccine plus Grippol® Plus and vaccines against measles, mumps and/or rubella, diphtheria and tetanus (DT) in children with chronic medical illnesses, including HIV and organic CNS. Revealed that at low reactivity and safety of the vac-

cine Grippol® Plus, concomitant vaccination does not affect the dynamics of the synthesis (seroprotection, seroconversion), diphtheria, mumps, and rubella antibodies, however, reduces the synthesis of measles antibodies. When combined administration of DT and mumps-measles vaccines + Grippol® Plus suppressed antibody response to a strain of influenza virus A/H3N2.

**Keywords:** vaccine Grippol® plus children, vaccination

**Контактная информация:** Харит Сусанна Михайловна — д.м.н., проф., руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИДИ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9; (Kharit S. DMC, Professor); kharit-s@mail.ru

УДК

Проблема гриппа остается одной из самых актуальных в здравоохранении всех стран мира. По данным ВОЗ, во время эпидемий гриппа заболевает до 5–10% взрослого и до 20–30% детского населения, ежегодная летальность составляет 250 000–500 000 человек, а экономический ущерб доходит до 6 миллионов долларов на 100 000 населения [1]. Пожилые старше 65 лет, дети до 5 лет жизни, а также лица с различными хроническими соматическими заболеваниями входят в группу риска по развитию осложнений после перенесенного гриппа [2]. Отдельную группу риска составляют медицинские работники, работники транспорта и сферы обслуживания.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что наиболее эпидемиологически и экономически эффективным средством профилактики гриппа является вакцинация, которая защищает от заболевания до 80% взрослых и детей [2]. С 2006 года вакцинация против гриппа входит в Национальный календарь профилактических прививок и проводится всем детям, начиная с 6-ти месяцев жизни. Детям, включая группы риска, рекомендуются инактивированные, в т.ч. субъединичные и сплит-вакцины, различающиеся между собой по степени очистки. Основными требованиями к гриппозным вакцинам при использовании их у детей является безопасность, высокая иммуногенность и профилактическая эффективность, отсутствие консерванта.

Тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс — отечественная гриппозная вакцина с высоким профилем безопасности, соответствующая международным требованиям по эффективности для гриппозных вакцин, не содержит консерванта, выпускается в удобной готовой к применению упаковке — шприц-дозе и применяется для массовой иммунизации детей с 6 мес. против гриппа. Гриппол® плюс содержит водорастворимый иммуoadъювант Полиоксидоний®, введение которого в состав вакцины позволило снизить в 3 раза содержание вирусных антигенов по сравнению с зарубежными аналогами [3, 4]. Тем не менее, введение вакцины в Календарь вызвало ряд спорных вопросов, в том числе насколько эффективно и безопасно сочетан-

ное введение вакцины Гриппол® плюс с вакцинами Национального календаря профилактических прививок. В отечественной литературе описаны единичные исследования на данную тему, в связи с чем целью нашей работы явилась оценка безопасности и эффективности отечественной вакцины Гриппол® плюс при сочетанной иммунизации с вакцинами Национального календаря профилактических прививок у детей с хроническими соматическими заболеваниями [5].

### Материалы и методы исследования

Для исследования безопасности и эффективности вакцины Гриппол® плюс при ее раздельном и сочетанном введении с вакцинами Национального календаря профилактических прививок на базе ФГБУ НИИДИ ФМБА России в эпидемических сезонах 2011–2012 гг. и 2012–2013 гг. проведена вакцинация 100 детей, подлежащих возрастным ревакцинациям против дифтерии, столбняка, кори, паротита и краснухи. Из них 74 ребенка были в возрасте 6–7 лет, 5 детей — в возрасте 5 лет и 21 ребенок — в возрасте 8–11 лет. Дизайн исследования: открытое, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах.

Среди детей, получивших одну вакцину, 20 были привиты вакциной Гриппол® плюс; 20 получили ревакцинацию препаратом АДС-М и 20 — ревакцинацию против кори, паротита и/или краснухи (КПК). Среди детей, получивших сочетанную вакцинацию, 20 получили Гриппол® плюс + ревакцинацию против КПК и 20 — Гриппол® плюс + вторую ревакцинацию АДС-М. В общей сложности против гриппа было привито 60 детей. Полученные данные представлены в таблице 1.

Для сочетанной иммунизации в рамках Национального календаря прививок использовались зарегистрированные на территории России как отечественные, так и зарубежные препараты: отечественные Гриппол® плюс, АДС-М и дивакцина (корь-паротит), а также вакцина против краснухи живая аттенуированная (Индия) и Приорикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия). Гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс, содержит антигены, полученные с применением технологии выращивания вируса в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит не менее 5 мкг гемагглютини на эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2), 5 мкг типа В (производства «Эбботт Биолоджикалз Б.В.») и 500 мкг иммуoadъюванта Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере, не содержит консерванта.

Прививки проводили в соответствии с инструкциями к вакцинам, не ранее, чем через 1 мес. после острого или обострения хронического заболевания. У 89 привитых в анамнезе отмечалась различная фоновая патология, представленная в таблице 2. Как видно из данных табли-

Таблица 1. Группы привитых детей

Группа	Вакцинация	Количество привитых
1	Гриппол® плюс	20
2	RV АДС-М	20
3	RV КПК / КПК+краснуха	20
4	Гриппол® плюс + RV АДС-М	20
5	Гриппол® плюс + RV КПК	20
Всего		100

**Таблица 2.** Фоновая патология у привитых детей (n=100), абс.число

Патология	Гр <sup>®</sup> плюс	Гр <sup>®</sup> плюс + АДС-М	Гр <sup>®</sup> плюс + ККП	АДС-М	ККП	всего	
ВИЧ	4	7	5	3	1	20	20%
Сочетанная с ВИЧ	9	2	2	2	3	18	18%
Заболевания ЦНС	6	6	11	4	3	30	30%
ИМБТ, ТВГЛУ	—	—	—	4	7	11	11%
ЧДБД		1			2	3	3%
Сочетанная		3	1	1		5	5%
Почечная патология					1	1	1%
Генетические заболевания			1			1	1%
Здоровые	1	1		6	3	11	11%
Всего	20	20	20	20	20	100	100%

ИМБТ — инфицированные микобактерией туберкулеза; ЧДБД — часто и длительно болеющие дети; ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ЦНС — центральная нервная система

цы, у детей имели место органическое поражение ЦНС в стадии компенсации и стабилизации, частые и длительные заболевания, инфицирование микобактерией туберкулеза, остаточные явления туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, заболевания почек, а также инфицирование ВИЧ. Среди привитых у 38% была диагностирована ВИЧ-инфекция, у 30% — органические заболевания ЦНС. Данные категории детей являются группой риска по тяжелому течению и высокому уровню летальных исходов инфекционных заболеваний, в том числе гриппа.

В группе детей с ВИЧ-инфекцией наблюдались сопутствующие заболевания, в т.ч. патология ЦНС, аллергические заболевания, хронический гепатит С, врожденные пороки сердца, внутриутробные инфекции. Неврологическая патология была представлена резидуально-органической патологией ЦНС, ДЦП, эпилепсией. Один ребенок имел генетическое заболевание — миопатию Дюшенна и один — идиопатический нефротический синдром, гормонозависимый вариант.

За всеми детьми проведено клиническое наблюдение с 1 по 30 день после прививки. Течение поствакцинального периода в течение первых пяти дней оценивали как гладкое или осложненное. Под осложненным течением понимали присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации. Гладким считали отсутствие интеркуррентных заболеваний. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 5 дней или позднее 5-го дня при вакцинации против кори, паротита краснухи, разделяли по общепринятым критериям: слабой силы — появление субфебрильной температуры до 37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы — подъем температуры от 37,6°C до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита); сильные — лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации. При отсутствии температуры, симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции рас-

ценивали как слабые, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 25 мм в диаметре; средние — при диаметре 25–50 мм и сильные — при диаметре более 50 мм. В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям слабой, средней и выраженной степени. Далее оценивали состояние пациентов в течение 30 дней после прививки.

С целью оценки иммунологической эффективности вакцинации у привитых проводили сбор сывороток до и на 30 день после прививки. Сыворотки на антитела к вирусу гриппа исследовали в РТГА в лаборатории НИИ Гриппа РАМН с диагностикумом, приготовленным на основе антигенов эпидемических штаммов вируса гриппа А/Н1N1/California/07/09 А/California/7/2009, А/Н3N2/Victoria/361/11 и В/Wisconsin/1/10.

Изучение антител против кори, паротита, дифтерии проводили в лабораториях ФГБУ НИИ ДИ ФМБА России. Антитела к кори, паротиту, краснухе определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного качественного выявления иммуноглобулинов класса G к вирусу паротита в сыворотке крови «ВектоПаротит — IgG» и иммуноферментного количественного определения иммуноглобулинов класса G к вирусам кори и краснухи в сыворотке крови «ВектоКорь — IgG», «ВектоРубелла — IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск). Измерение оптической плотности в лунках с исследуемыми образцами проводилось спектрофотометрически с использованием микропланшетного ридера SUNRISE (TECAN Austria GmbH): основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 620 нм. Расчет результатов анализа по выявлению образцов, содержащих и не содержащих IgG к вирусам паротита, кори и краснухи осуществлялся в соответствии с прилагаемыми инструкциями к наборам.

Иммуногенность вакцины оценивали по уровню серопротекции — доли лиц, выработавших защитные титры антител (для кори  $\geq 0,2$  МЕ/мл, краснухи  $\geq 25$  МЕ/мл, паротита  $\geq 0,336$  о.е. для указанных тест систем), и доли

**Таблица 3.** Число детей с местными и общими реакциями

Группы	Гр <sup>®</sup> плюс n = 20		Гр <sup>®</sup> плюс + + АДС-М, n = 20		Гр <sup>®</sup> плюс + + ККП, n = 20		АДС-М n = 20		ККП n = 20		Всего n = 100	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Число детей с общими реакциями	1	5%	1	5%	2	10%	1	5%	2	10%	7	7%
Число детей с местными реакциями*			2	5%			2	5%			4	4%
Всего	1	5%	3	10%	2	10%	3	10%	2	10%	11	11%

в т.ч. болезненность\*

**Таблица 4.** Частота и характер местных реакций у привитых детей

Группы	Гр <sup>®</sup> плюс n = 20		Гр <sup>®</sup> плюс + + АДС-М, n = 20		Гр <sup>®</sup> плюс + + ККП, n = 20		АДС-М n = 20		ККП n = 20		Всего n = 100	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Гиперемия 2,5 см			1	5%							1	1%
Отек 5 см							1	5%			1	1%
Болезненность			1	5%			1	5%			1	1%
Всего			2	10%			2	10%			4	4%

**Таблица 5.** Число детей с общими поствакцинальными реакциями

	Гр <sup>®</sup> плюс n = 20		Гр <sup>®</sup> плюс + + АДС-М, n = 20		Гр <sup>®</sup> плюс + + ККП, n = 20		АДС-М n = 20		ККП n = 20		Всего n = 100	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Температура 37,1 – 37,6 °С	1	5%	1	5%	1	5%	1	5%			4	4%
Температура* 37,6 – 38,4 °С					1	5%			2	10%	3*	3%
Сыпь, катар ВДП*											1*	1%
Всего	1	5%	1	5%	2	10%	1	5%	1	10%	8	8%

\* — у одного и того же ребенка

лиц, у которых отмечался четырехкратный прирост титра антител после ревакцинации. Дифтерийные антитела определяли в реакции пассивной гемагглютинации микрометодом с использованием «диагностикума эритроцитарного дифтерийного антигенного жидкого» производства ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова (с. Петрово-Дальнее, Московская область). Для постановки использовали 72-луночные планшеты производства «Медполимер», г. Санкт-Петербург. Серологическую эффективность ревакцинации АДС-М определяли по доли лиц с четырехкратным приростом титра антител к дифтерийному анатоксину и серопротекции (процент привитых с защитным титром антител  $\geq 1:20$ )

Для гриппозной вакцины оценивали сероконверсию (доля лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации), которая должна быть не менее 40%; уровень серопротекции (процент лиц с защитным титром антител ( $\geq 1:40$ ) до и после вакцинации) — не менее 70%, и кратность нарастания титров по сравнению с исходной сывороткой — не менее 2,5.

Результаты исследований статистически обработаны с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 6,0». В таблицах указаны средние значения соответствующих параметров и их ошибки среднего ( $M \pm m$ ) или процент (%).

### Результаты и их обсуждение

Оценку реактогенности проводили в поствакцинальном периоде с 0-го по 5-ый день исследования при введении Гриппол<sup>®</sup> плюс, АДС-М и с 5 дня вакцинального периода при введении вакцин против кори, паротита и краснухи. Всего зарегистрировано 7 системных (7%) и 4 местных (4%) реакций. Симптомы имели слабую и среднюю степень выраженности. Полученные данные представлены в таблице 3.

Анализ полученных данных показал, что местные реакции отмечались в группах привитых АДС-М (как при раздельном, так и сочетанном с Гриппол<sup>®</sup> плюс введением) по 1 ребенку в каждой группе (5%). Изменения наблюда-

**Таблица 6.** Частота интеркуррентных заболеваний у привитых детей в течение 30 дней после вакцинации

	Гр <sup>®</sup> плюс n = 20		Гр <sup>®</sup> плюс + + АДС-М, n = 20		Гр <sup>®</sup> плюс + + ККП, n = 20		АДС-М n = 20		ККП n = 20		Всего n = 20	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ОРВИ	3	15%	1	5%	3	15%			3	15%	10	10%
Обострение <i>H. labialis</i>					1	5%					1	1%
ОКИ									1	5%	1	1%
Всего	3	15%	1	5%	4	20%			4	20%	12	12%

лись в месте введения дифтерийно-столбнячного анатоксина в виде гиперемии до 2,5 см и отека до 5 см (слабой и средней степени выраженности). Кроме того, двое детей жаловались на легкую болезненность при надавливании (по 1 ребенку в каждой группе — 5%). В месте введения Гриппол<sup>®</sup> плюс местных реакций не зарегистрировано ни в одной группе привитых. Во всех случаях местные реакции развивались в первые два дня после введения вакцин, не влияли на самочувствие детей, сохранялись не более 1—3 суток и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл. 4).

В группе привитых вакциной Гриппол<sup>®</sup> плюс общая реакция слабой степени в виде температуры до 37,4°C зарегистрирована только у одного ребенка (5%) с ВИЧ-инфекцией. Общие реакции слабой и средней степени выраженности отмечались в группах привитых против кори, паротита, краснухи — по 2 ребенка в группе сочетанной вакцинации с Гриппол<sup>®</sup> плюс и без вакцинации против гриппа (10%). Системные реакции в данной группе были представлены температурными реакциями от 37,5° до 37,8°C, а также у одного ребенка с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов в анамнезе, у которого кроме температуры на 7-й день после прививки появилась сыпь по типу коревой и катар верхних дыхательных путей. Симптомы имели легкий кратковременный характер, сохранялись 2-е суток. В группах привитых АДС-М и АДС-М + Гриппол<sup>®</sup> плюс зарегистрированы общие реакции в виде температуры слабой степени выраженности: у одного ребенка в каждой группе (по 5%). Во всех случаях системные поствакцинальные реакции развивались в разгаре вакцинального периода, не вызывали нарушение самочувствия привитых детей, сохранялись не более 1—2 суток, купировались самостоятельно и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл. 5).

Статистически достоверных различий в группах привитых по частоте и степени выраженности поствакцинальных реакций выявлено не было. Сильных реакций и поствакцинальных осложнений не зарегистрировано ни в одной группе привитых.

Таким образом, развитие местных и общих вакцинальных реакций при сочетанном введении было обусловлено не вакциной Гриппол<sup>®</sup> плюс, а сопутствующей вакциной и по частоте не отличалось от таковой при раздельном введении препаратов.

В течение 30 дней после прививки оценивали заболеваемость детей интеркуррентными инфекциями (табл. 6).

Как видно из данных таблицы 6, заболело 12 детей (12%), у 10 диагностировали ОРВИ, ринофарингит, в одном случае осложненную бронхитом; у 1 ребенка была острая кишечная инфекция и у одного привитого ребенка с ВИЧ-инфекцией, наблюдалось обострение *H. labialis* на 11-й день после вакцинации против кори, паротита, краснухи и гриппа. Интеркуррентные заболевания развивались в поствакцинальном периоде чаще у привитых живыми вакцинами, вне зависимости от того, вводились они отдельно или с Гриппол<sup>®</sup> плюс (по 20% в каждой группе). Данный факт можно объяснить остаточным иммуносупрессивным действием коревого вируса, описанным в литературе. В группах привитых АДС-М + Гриппол<sup>®</sup> плюс, частота сопутствующих заболеваний составила 5%, в группе получивших только Гриппол<sup>®</sup> плюс — 15%.

В группе детей с ВИЧ-инфекцией, частота интеркуррентных заболеваний отличалась от детей с ВИЧ-негативным статусом и была выше более чем 2 раза, что составило 18,9% (7 детей из 37 привитых) против 7,9% (5 детей из 63 привитых). Частота заболеваний после вакцинации живыми вакцинами против кори, паротита, краснухи (67% интеркуррентных заболеваний) достоверно не отличалась в группах с моно- и сочетанной с Гриппол<sup>®</sup> плюс иммунизацией.

Таким образом, сочетанное введение Гриппол<sup>®</sup> плюс с другими вакцинами не влияло на частоту интеркуррентных инфекций, развитие которых в большей степени было связано с фоновым состоянием здоровья детей (высокая частота заболеваемости ОРЗ у ВИЧ-инфицированных детей) и использованием живых вакцин. Полученные данные подтверждают целесообразность профилактики сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей в поствакцинальном периоде.

### Оценка иммунологической эффективности вакцинации

Изучение уровня противодифтерийных антител показало, что только 15% детей (6 из 40), вошедших в исследуемую группу (n = 40), к моменту второй ревакцинации против дифтерии были серонегативными (титр антител ≤ 1:20). Четверо из них вошли в группу, получивших моновакцинацию АДС-М, двое — в группу сочетанной иммунизации. 65% детей к моменту ревакцинации сохраняли высокие дифтерийные титры (1:160 и более) и соответственно 20% имели титры 1:40—1:80 (табл. 7).

После вакцинации в обеих группах привитых наблюдали статистически достоверное нарастание титров анти-

**Таблица 7.** Результаты исследования сывороток крови на противодифтерийные антитела

Группы наблюдения	n	Исходный титр антител $M \pm m$	Титр антител после ревакцинации $M \pm m$	Уровень сероконверсии %	Уровень серопротекции %
Вакцинация АДС-М	20	1:650 $\pm$ 227,5	2100 $\pm$ 216,8	80	100
Вакцинация АДС-М + Гриппол плюс	20	1:1006 $\pm$ 248,9	2560	65	100

**Таблица 8.** Результаты исследования сывороток крови на паротитные, коревые и краснушные антитела у привитых детей

Группы наблюдения	n	Исходный титр антител, $M \pm m$	Титр антител после RV, $M \pm m$	Уровень сероконверсии, %	Уровень серопротекции, %
Паротит	19	0,16 $\pm$ 0,09	0,84 $\pm$ 0,13	79	89,5
Паротит + Гриппол плюс	20	0,23 $\pm$ 0,08	1,0 $\pm$ 0,15	55	85
Корь	19	0,24 $\pm$ 0,12	2,64 $\pm$ 0,47	79	100
Корь + Гриппол плюс	20	0,4 $\pm$ 0,11	1,38 $\pm$ 0,37*	40	90
Краснуха	13	95,1 $\pm$ 20,04	240,6 $\pm$ 35,7	46	100
Краснуха + Гриппол плюс	15	280,1 $\pm$ 50,4	390,7 $\pm$ 55	27	100

\* —  $p \leq 0,05$ **Таблица 9.** Результаты исследования сывороток крови привитых детей на противогриппозные антитела

Группы наблюдения	Штамм	n	Исходный титр антител $M \pm m$	Титр антител через 30 дней $M \pm m$	Кратность нарастания титров антител	Уровень сероконверсии, %	Уровень серопротекции, %
Гриппол плюс	A/H1N1	20	23,9	288,4	9,8	90	95
Гриппол плюс + АДС-М		20	34,8	242,5	7,0	85	85
Гриппол плюс + ККП		20	20,0	171,5	8,6	85	85
Гриппол плюс	A/H3N2	20	12,7	77,3	6,1	75	80
Гриппол плюс + АДС-М		20	9,0	25,5	2,8*	45	40*
Гриппол плюс + ККП		20	7,1	27,3	3,9	50	45*
Гриппол плюс	B	20	31,4	74,6	2,4	45	95
Гриппол плюс + АДС-М		20	29,3	56,6	1,9	30	80
Гриппол плюс + ККП		20	28,3	80,0	2,8	45	95

\* —  $p < 0,05$ 

тел к 30-му дню, наиболее выраженное, как и следовало ожидать, у лиц с низким исходным уровнем (1:20—1:80). Уровень сероконверсии составил 80 и 65% соответственно. Результаты лабораторного обследования показали, что сочетанная вакцинация АДС-М + Гриппол® плюс не влияла на уровень сероконверсии противодифтерийных антител. Разница в показателях является статистически не достоверной. Количество детей, имевших после ревакцинации защитные титры ( $> 1:20$ ), составило 100% в обеих группах, при этом 95 и 100% соответственно имели высокие титры антител.

Исследование исходных уровней коревых, паротитных и краснушных антител до вакцинации показало, что 74% детей (29 из 39) к моменту возрастной ревакцина-

ции были серонегативными к паротиту, 66,6% не были защищены от кори (26 из 39) (титр  $\leq 0,2$ ) и 25% (7 из 28) — от краснухи (титр  $< 25,0$ ). Только трое детей к моменту ревакцинации против кори имели титр антител более 1,0; титр к краснухе выше 100 имели 13 детей из 21 ребенка с защитными титрами (62%).

К 30-му дню после ревакцинации в обеих группах привитых (при раздельном и сочетанном с Гриппол® плюс введением) наблюдали статистически достоверное нарастание титров антител. Уровень сероконверсии паротитных антител после раздельного и сочетанного с Гриппол® плюс введения составил 79 и 55%, уровень серопротекции — 89,5 и 85% соответственно ( $p > 0,05$ ). В целом 5 из 39 детей после ревакцинации остались незащищен-

ными (12,8%). На синтез краснушных антител, достоверного влияния сочетанное введение также не оказало. Процент лиц, выработавших защитные титры антител, составил 100% в обеих группах привитых.

При изучении синтеза коревых антител были выявлены различия при сочетанном и раздельном введении с вакциной Гриппол® плюс. Результаты исследования сывороток крови на коревые, паротитные и краснушные антитела представлены в таблице 8. Как видно из таблицы, уровень сероконверсии составил 79% при моновакцинации и 40% при сочетанной вакцинации, защитные титры имели 100 и 90% детей соответственно.

Данные анализа гриппозных антител в парных сыворотках 60 детей (20 детей вакцинированы Гриппол® плюс, 20 — Гриппол® плюс в сочетании с АДС-М и 20 детей Гриппол® плюс в сочетании с КПК) — представлены в таблице 9. До прививки от 40 до 55% детей не имели защитных титров против эпидемических штаммов вируса гриппа А/Н1N1 и В, а серонегативными по штамму А/Н3N2 оказалось 70–90%.

Иммунизация только вакциной Гриппол® плюс привела к достижению соответствующих международным стандартам уровням сероконверсии (от 45 до 90%) для всех трех вакцинных штаммов и высоким уровням серопротекции (от 80 до 95%). Кратность нарастания титров антител к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 также была высокой и составила 9,8 и 6,1, соответственно. Однако для штамма В средняя кратность нарастания антител составила 2,4, что, вероятно, связано с тем, что большая часть детей (60%) были серопозитивными до начала вакцинации.

Сочетанное введение с вакцинами АДС-М и КПК практически не повлияло на иммуногенность вакцины Гриппол® плюс по штамму А/Н1N1. Уровни серопротекции и сероконверсии составили по 85%, кратность нарастания антител была несколько ниже и составила по 7,0 и 8,6 для сочетанной вакцинации с АДС-М и КПК соответственно.

По штамму А/Н3N2 выявлено существенное снижение сероконверсии до 45 и 50% ( $p > 0,05$ ) при сочетанной вакцинации с вакцинами АДС-М и КПК, а также достоверное снижение показателя серопротекции до 40 и 45% ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 9). Кратность нарастания антител составила 2,8 и 3,9 и была в пределах нормы, но в 2,2 и 1,6 раза ниже (в сочетании с АДС-М и КПК соответственно) чем при моновакцинации Гриппол® плюс.

В отношении штамма В сочетанная вакцинация Гриппол® плюс с вакцинами против кори, паротита и краснухи не привела к снижению показателей иммуногенности противогриппозной вакцины. Показатели сероконверсии и серопротекции были на том же уровне, что и при моновакцинации Гриппол® плюс (45 и 95% соответственно). Уровень кратности нарастания антител был равен 2,8. При совместном введении с вакциной АДС-М наблюдалось статистически незначимое ( $p > 0,05$ ) снижение показателей уровня серопротекции, сероконверсии и кратности нарастания титров антител (30 и 80%, 1,9).

## Выводы:

■ Вакцина Гриппол® Плюс обладает низкой реактогенностью, высокой безопасностью и может вводиться сочетано с вакцинами Национального календаря профилактических прививок вне зависимости от соматической патологии ребенка. Местные и общие реакции слабой и средней степени возникают в единичных случаях, сочетанное введение вакцин не влияет на их частоту и выраженность.

■ Развитие интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде обусловлено состоянием здоровья привитых и ассоциировано с введением живых вакцин.

■ Сочетанная вакцинация Гриппол® Плюс с вакцинами календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями не влияет на динамику синтеза (серопротекцию, сероконверсию) дифтерийных, паротитных и краснушных антител, но снижает синтез коревых антител; при сочетанном введении вакцины Гриппол® плюс с АДС-М и паротитно-коревой вакциной уровень антител к штамму вируса гриппа А/Н3N2 был ниже, чем при раздельном введении.

## Литература:

1. Пинегин Б.В., Иванова А.С., Климова С.В. и др. Влияние тривалентной конъюгированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол на иммунный статус привитых добровольцев // Иммунология. — 2003. — № 3. — С. 8–15.
2. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 // MMWR. — 2010;59(No. RR-8).
3. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова Л.А. и др. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с atopическими болезнями // Вопр. современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, №3.
4. Gendon Y. Adv. Biotechnol. Process. 1990, 14: 159-201.
5. Коновалов И.В., Шамшева О.В., Ельшина Г.А. Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6–7 лет вакцинами Национального календаря профилактических прививок // Детские инфекции. — 2013. — Т. 12, №1. — С. 14–17.

## References:

1. Pinegin B.V., Ivanova A.S., Klimova S. V. i dr. Vliyanie trivalentnoy kon'yugirovannoy polimer-sub'edinichnoy vaksinyi Grippol na immunnyi status privityih dobrovol'tsev [Influence of conjugated polymer-trivalent subunit vaccine Grippol on the immune status of vaccinated volunteers] // *Immunologiya [Immunology]*. 2003, №3, s. 8–15. (In Russ).
2. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 // MMWR. — 2010;59(No. RR-8).
3. Sentsova T.B., Balabolkin I.I., Bulgakova L.A. i dr. Ostrye respiratornye virusnyie infektsii i ih profilaktika u detey s atopicheskimi boleznyami [Acute respiratory viral infections and their prevention in children with atopic diseases] // *Voprosyi sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2003, tom 2, №3. (In Russ).
4. Gendon Y. Adv. Biotechnol. Process. 1990, 14: 159–201.
5. Konovalov I.V., Shamsheva O.V., Elshina G.A. Bezopasnost i immunologicheskaya effektivnost sochetannoy immunizatsii detey v vozraste 6–7 let vaksininami Natsionalnogo kalendar'ya profilakticheskikh privivok [Safety and immunological efficacy of co-immunization of children aged 6–7 years, the National Vaccine Immunization Schedule] // *Detskie Infektsii [Children infection]*. 2013, tom 12, №1. S. 14–17. (In Russ).