

УДК 615.371-053.2(574)

Ж.Б. ИСПАЕВА

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ОБЗОР ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН В РАМКАХ СОВРЕМЕННОГО КАЛЕНДАРЯ ВАКЦИНАЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

За последние годы календарь вакцинации РК значительно расширился, соответственно, увеличилось число зарегистрированных в РК комбинированных вакцин, рекомендуемых для применения у детей первого года жизни и старше. Использование комбинированных вакцин в настоящее время рекомендовано ВОЗ. Актуальные знания о комбинированных вакцинах необходимы для современного казахстанского врача любой специальности. В настоящей статье приводится обзор данных международных исследований шестивалентной вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и гемофильной инфекции типа, демонстрирующий уровень ее иммуногенности и безопасности.

Ключевые слова: детские комбинированные вакцины, календарь вакцинации, вакцинация, многокомпонентные вакцины.

За последние годы календарь вакцинации РК значительно расширился. В рамках обязательного календаря детской вакцинации, так же как и в большинстве развитых стран, используются парентеральные вакцины против гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции типа В, полиомиелита, туберкулеза, кори, краснухи, паротита, пневмококковой инфекции [1]. Очевидно, что введение такого числа моновакцин нерационально, в связи с чем применяются современные комбинированные вакцины, имеющие в своем составе от трех до шести компонентов [1]. Использование комбинированных вакцин в настоящее время рекомендовано ВОЗ. Такие вакцины позволяют уменьшить затраты на иммунизацию и повысить приверженность населения к вакцинации [2, 3], расширить программы иммунизации у детей первого года жизни [2, 4]. Одним из основных преимуществ комбинированных вакцин является сокращение числа необходимых инъекций, ассоциированное с уменьшением количества осложнений и уменьшением эпизодов боли, испытываемой детьми [5].

Вакцины, содержащие цельноклеточные коклюшные антигены, эффективны в снижении заболеваемости коклюшем и смертности от него. Тем не менее, высокая реактогенность цельноклеточных коклюшных вакцин привела к разработке бесклеточных вакцин. Бесклеточные вакцины против коклюша менее реактогенны, чем цельноклеточные [6, 7]. Так, Pichichero и соавт. [7] показали, что повышение температуры тела после введения бесклеточной АКДС-вакцины возникало у 15,7% детей, тогда как после введения цельноклеточной – у 31,3% детей; гиперемия и отек в месте инъекции также указывали на менее выраженную реактогенность бесклеточной АКДС-вакцины. В настоящее время для иммунизации детей первого года жизни и старше в РК, так же как в развитых европейских странах, применяются только бесклеточные АКДС-вакцины с низкой реактогенностью в составе комбинированных вакцин.

Актуальные знания о применении, эффективности и безопасности комбинированных вакцин необходимы для современного казахстанского врача любой специальности, поскольку вопросы иммунизации в настоящее время интересны и немедицинской общественности, в особенности, так называемая “иммунная перегрузка”, связанная с ростом количества вакцин в календаре и использованием комбинированных вакцин.

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин ВОЗ на четырнадцатом совещании, проведенном 6-7 июня 2006 г., рассмотрел обзор литературы по вопросу иммунной перегрузки. Комитет отметил, что концепция

иммунной перегрузки плохо определена, как и характер побочных проявлений, которые эта перегрузка предположительно вызывает.

Взаимодействие между вакцинами, вводимыми одновременно или с небольшими временными интервалами, ведущее к уменьшению индуцированного вакцинами иммунного ответа на одну или большее число вакцин, – известное явление, которое может быть вызвано различными иммунологическими механизмами. Важно учитывать возможность подобных явлений при добавлении новой вакцины в календарь с тем, чтобы устранить или свести их к минимуму. В обзоре, проведенном Комитетом, не было обнаружено доказательств, подтверждающих гипотезу иммунной перегрузки при применении ныне существующих вакцин. Однако Комитет признал, что следует продолжать строгий надзор за неспецифическими побочными проявлениями, возникающими после вакцинации [8].

За прошедшее десятилетие увеличилось число зарегистрированных в РК комбинированных вакцин. Важно, чтобы казахстанские врачи могли ознакомиться с объективными обзорами эффективности и безопасности зарегистрированных вакцин, и объективно ответить на вопросы о них, формируя позитивное отношение к вакцинации у населения.

В настоящей статье приводится обзор опыта применения шестивалентной вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В (рекомбинантная рДНК), полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции типа b производства Санофи Пастер (вакцина зарегистрирована в Казахстане под торговым названием Гексаксим®).

Вакцина является полностью жидкой шестивалентной, содержит антиген гепатита В (Нер В); дифтерийный токсин (D); столбнячный токсин (Т); бесклеточный коклюш (РТ и FНА) (аР); инактивированный полиовирус (IPV) и полисахарид гемофильной инфекции типа b, конъюгированный с антигенами столбнячного протеина (PRP-Т).

В настоящее время применяется для иммунизации детей первого и второго годов жизни в странах ЕС – Латвии, Германии, Чехии, Румынии, Италии, Испании и др., с текущего года начала применяться также в Грузии и Азербайджане.

Иммуногенность вакцины подтверждена различными клиническими исследованиями: после проведения курса первичной иммунизации эффективность вакцины составляла 96,7%. После завершения курса детской иммунизации (после введения бустерной дозы) эффективность вакцины составила 98,5%. [9] На текущий момент вакцина прошла

13 клинических исследований в 8 странах, с участием порядка 5000 субъектов, которые получили, как минимум, 1 дозу вакцины [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Оценка иммуногенности была выполнена в исследованиях курсов первичной иммунизации в схемах, применяемых в различных странах, в том числе по схеме 2, 3, 4 месяца [10, 11, 12], применяемой в Казахстане [1]; с вакцинацией против гепатита В при рождении (что также соответствует казахстанскому календарю) или без нее, а также в сравнении с хорошо известными контрольными вакцинами: комбинированными, на основе wP: DTwP-НерВ//Hib, DTwP//Hib [10, 12], с пятивалентной (DTaP-IPV//Hib) + вакцина против гепатита В [11, 13], с другой шестивалентной вакциной – DTaP-IPV-HBV//Hib [14, 15, 16, 17]; одновременно с другими рутинными педиатрическими вакцинами [14, 17]. В данных исследованиях ко всем антигенам вакцины был получен высокий иммунный ответ.

В 4 исследованиях ревакцинации, которые проводились у детей, ранее вакцинированных в соответствии со всеми известными схемами первичной вакцинации [11, 15, 18, 19], вакцина индуцировала сильный бустерный ответ независимо от схемы первичной вакцинации (97 – 100%) и длительную серопротекцию.

Иммуногенность вакцины была исследована в условиях одновременного введения с пневмококковой конъюгированной вакциной и вакциной против ротавирусной инфекции, с вакциной ККП (корь, краснуха, паротит) – было подтверждено, что вакцину можно вводить одновременно с данными вакцинами без изменений иммунного ответа к какой-либо из вакцин.

Очень важной составляющей профиля оценки вакцины является безопасность. Оценка безопасности при первичной вакцинации была проведена в 8 исследованиях, в которых порядка 15 000 доз вакцины были назначены более чем 4 500 детям. Проведены сравнения безопасности с вакцинами, содержащими цельноклеточный коклюш, – отек в месте инъекций наблюдался на 35% реже, повышение температуры на 20% реже, чем при использовании цельноклеточной коклюшной вакцины [12, 21, 22]. В случае вакцинации против гепатита В при рождении и без нее (в казахстанском календаре вакцинация против гепатита В при рождении присутствует) – реактогенность исследуемой вакцины не повышалась [10, 11, 12, 13, 17].

Наблюдения в условиях рутинной практики первичной вакцинации здоровых детей в соответствии с национальными календарями иммунизации, в возрасте 2, 3, 4 месяцев жизни, были проведены в Грузии и Азербайджане. Наблюдение включало анализ возникновения местных и системных нежелательных явлений сразу же после вакцинации и во время 7-дневного периода после вакцинации Гексаксимом®.

Исследователи сделали заключение о низкой реактогенности вакцины, что соответствует данным международным клиническим исследованиям.

Безопасность при ревакцинации на втором году жизни была оценена в 5 исследованиях ревакцинации: в различных схемах вакцинации [15, 18]; после первичной вакцинации различными вакцинами, одновременно с другими рутинными педиатрическими вакцинами получены доказательства низкой реактогенности вакцины и при ревакцинации.

Выводы

Ввиду роста числа производителей современных многокомпонентных вакцин, можно ожидать, что такие вакцины будут становиться все более доступными. Их применение позволяет уменьшить число инъекций, необходимых для иммунизации, обеспечит повышение приверженности к вакцинации и уменьшит бремя детских инфекционных болезней. Улучшение своевременного выполнения календаря

вакцинации, предусматривающее применение комбинированных вакцин, приводит к увеличению эффективности с точки зрения общественной перспективы. Любой врач должен обладать знаниями о современных комбинированных вакцинах и обширном мировом опыте их клинического использования и быть способным объективно ответить на вопросы об их применении, формируя позитивное отношение к вакцинации у населения и способствуя наиболее полному охвату вакцинации, что имеет огромное значение для здоровья, эпидемиологического благополучия и экономической стабильности страны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Календарь вакцинации РК
- 2 Edwards K. M., Decker M. D. Combination vaccines: hopes and challenges // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1994; 13 (5): 805–839
- 3 Pichichero M. E. New combination vaccines // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2000; 47 (2): 407–426
- 4 Obaro S. K., Palmer A. Vaccines for children policies, politics and poverty // *Vaccine.* – 2003; 21 (13–14): 1423–1431
- 5 Andre F. E., Booy R., Bock H. L. et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide // *Bull. World Health Organ.* – 2008; 86 (2): 140–146
- 6 Decker M. D., Edwards K. M., Steinhoff M. C. et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions // *Pediatrics.* – 1995; 96 (3 Pt 2): 557–566
- 7 Pichichero M. E., Deloria M. A., Rennels M. B. et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15-to 20-month-old children // *Pediatrics.* – 1997; 100 (5): 772–788
- 8 http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/immune_overload/ru/
- 9 Инструкция по применению вакцины Гексаксим®
- 10 Madhi SA, Mitha I, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational fully-liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 30(4):e68-74
- 11 Ceyhan M, Santos-Lima E. Immunogenicity and Safety of an Investigational Hexavalent Fully-Liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine (Hexaxim™) Given at 2, 3, 4 Months of Age and as a Booster at 15-18 Months Compared to Licensed Vaccines in Turkish Infants. 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases (ACPID), 23-26 September 2010, Taipei, Taiwan. Poster
- 12 Mac as M, Lanata CF, Zambrano B, et al. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31(8):e126-32
- 13 Tregnaighi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30(6):e88-96
- 14 Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, Chokephaibulkit K, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *Int J Infect Dis*, 2011; 15(4):e249-56
- 15 Becerra A, Gutiérrez M, Aranza C, et al. A new fully-liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine (Hexaxim™) for primary and booster vaccination of healthy children in Mexico. 7th Congress of the World Society for Pediatric Infectious

Diseases (WSPID), 16-19 November 2011, Melbourne, Australia. Poster

16 Lanata C, Zambrano B, Ecker L, Amemiya I, Gil A, Santos-Lima E. Immunogenicity and Safety of a Fully-liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine at 2-4-6 Months of Age in Peru. *J. Vaccines Vaccin*, 2012; 3(1) :1-6

17 Lopez P, Mohs AA, Consuelo-Miranda M, Zambrano MD, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of primary series of a new fully-liquid DTaP-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine (Hexaxim) coadministered with Prevenar and Rotarix in healthy children in Latin America. 15th International Congress on Infectious Diseases (ICID), 13-16 June 2012, Bangkok, Thailand. A3L24 Abstract

18 Madhi SA, Koen A, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Antibody persistence and booster vaccination of a fully liquid hexavalent vaccine co-administered with measles/mumps/rubella and varicella vaccines at 15-18 months of age in healthy South African infants. *PIDJ* 2013

19 Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna combinada en investigacion DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o de Hexavac en ni os Argentinos sanos de 16 a 19 meses. XIII Congreso Latinoamericano de Infectologia Pediatrica (SLIPE), Guayaquil, Ecuador, 12-15 de agosto de 2009. Poster

20 Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31(1):e24-30

21 DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*, 2000;106(4):E52

22 Gold MS. Hypotonic-hyporesponsive episodes following pertussis vaccination: a cause for concern? *Drug Saf*, 2002;25(2):85-90

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Ж.Б. ИСПАЕВА

С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ВАКЦИНАЦИЯЛАУ КҮНТІЗБЕСІ АЯСЫНДА ҚҰРАМДАСТЫРУ ВАКЦИНАСЫН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІНЕ ШОЛУ

ҚР вакцинациясының күнтізбесі соңғы жылдары едәуір кеңейтілді, сәйкесінше, өмірдің алғашқы жылында балаларда және үлкендерде қолдану үшін ұсынылған құрамдас вакциналарды ҚР-да тіркелген саны артып отыр. Қазіргі уақытта құрамдас вакциналарды пайдалану ӨДҰ-мен ұсынылған. Құрамдас вакциналар туралы Негізгі білім кез келген мамандықтағы қазіргі заманғы қазақстандық дәрігерлер үшін қажетті. Осы мақалада алты валентті вакцинаның дифтерияға, тырысқаққа, көкжөтелге, В гепатитіне, полиомиелитке және оның иммуногендігінің және қауіпсіздігінің деңгейін көрсететін гемофильдік инфекция түріне қарсы қолданудағы халықаралық зерттеулер мәліметтеріне шолу жасалды.

Негізгі сөздер: балалардың құрамдас вакциналары, вакцинация күнтізбесі, вакцинация, көп компонентті вакцинация.

S U M M A R Y

Zh.B. ISPAEVA

*Kazakh national medical university
n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.*

THE REVIEW OF THE APPLICATION OF COMBINED VACCINES WITHIN THE PRESENT-DAY VACCINATION RECORD CARD OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

In recent years, the vaccination record card has significantly expanded; thus, the number of the combined vaccines registered in RK, which are recommended for use in children aged one year or older increased.

The use of combined vaccines is currently recommended by the WHO.

The current-day knowledge of the combined vaccines is needed for the modern Kazakhstan doctor of any specialty.

This article provides the review of the results of the international studies of the hexavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type B vaccine, demonstrating the level of its immunogenicity and safety.

Key words: combined vaccines for children, vaccination record card, vaccination, multi-component vaccines.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК 616.379-008.64-08-035

Ж. АБЫЛАЙУЛЫ, С.В. БОЛЬШАКОВА

Центр Эндокринологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИКОМЕТ-500 СР И ГЛИКОМЕТ-1000 СР ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В статье обсуждаются результаты применения Гликомет-500 СР и Гликомет-1000 СР у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемия, метформин.

Сахарный диабет (СД) 2 типа в Республике Казахстан является социально-экономически значимым заболеванием. Социальная значимость больных СД 2 типа объясняется тем, что он ведет к

ранней инвалидности и высокой летальности, обусловленных хроническими осложнениями заболевания. По данным прогноза к 2030 году в мире будет насчитываться более 525 млн. больных СД. Сегодня более 371