

А.А. Тарасова¹, Е.В. Колбасина², Е.Ф. Лукушкина¹, Ю.Г. Кузмичёв¹, М.П. Костинов³¹ Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Российская Федерация² Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация³ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

Иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 1-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования

Контактная информация:

Тарасова Алла Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии НижГМА

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: +7 (831) 467-12-09, e-mail: taras.al@mail.ru

Статья поступила: 21.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Дети с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) относятся к группе высокого риска тяжелого течения гриппа. **Цель исследования:** изучить иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с СД1. **Методы.** В проспективное исследование с сентября по ноябрь 2014 г. включали детей с СД1 в возрасте от 3 до 17 лет, вакцинированных против гриппа трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакциной и невакцинированных вследствие отказа родителей. Антитела к вирусу гриппа определяли с помощью реакции пассивной гемагглютинации. Безопасность вакцинации оценивали по числу нежелательных явлений, возникших в течение 6 сут после ее введения. Наблюдение осуществлялось в течение 1 года после вакцинации (по октябрь-ноябрь 2015 г. включительно). **Результаты.** Из 780 детей с СД1, состоявших на учете у эндокринологов в Нижегородской обл., в исследование были включены 94 ребенка — 44 вакцинированных и 50 невакцинированных, сопоставимых по полу и возрасту. В отношении штамма вируса гриппа А/Н1N1/Калифорния/07/09 уровень серопротекции (титр антител > 1:40) составил 84%, уровень сероконверсии (4-кратное увеличение титра антител) — 66%, фактор сероконверсии (средняя кратность увеличения титра антител и 95% доверительный интервал) — 20,6 (10,4–30,9); у вируса гриппа А/Н3N2/Техас/50/12 — 98%, 41% и 9,9 (3,2–16,6), у вируса гриппа В/Массачусетс/2/12 — 77%, 49% и 7,7 (4,0–11,4) соответственно. Через 1 год условно-защитные титры антител (> 1:40) к вирусу гриппа А/Н1N1/Калифорния/07/09 были у 32/43 (74%), к вирусу гриппа А/Н3N2/Техас/50/12 — у 38/43 (88%), к вирусу гриппа В/Массачусетс/2/12 — у 25/43 (58%) вакцинированных детей, среди невакцинированных — у 23/49 (47%), 37/49 (76%) и 6/49 (12%) соответственно. Легкие местные нежелательные явления отмечены у 5/44 (11%), общие — у 1/44 (2%), интеркуррентные заболевания — у 8/44 (18%) вакцинированных детей. **Заключение.** Подтверждены иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с СД1.

Ключевые слова: дети, трехвалентная иммуноадьювантная противогриппозная вакцина, сахарный диабет 1-го типа, безопасность, иммуногенность.

(Для цитирования: Тарасова А. А., Колбасина Е. В., Лукушкина Е. Ф., Кузмичёв Ю. Г., Костинов М. П. Иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 1-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 489–496. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1623)

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема предотвращения вирусных инфекций у детей продолжает волновать медицинское сообщество. Особое внимание уделяется профилактике гриппозной инфекции, которую не удастся контролировать, несмотря на ежегодную предэпидемическую подготовку. Пандемия гриппа 2009 г. и постпандемический период в очередной раз доказали, что вакцинопрофилактика остается самой эффективной и безопасной мерой защиты против гриппа как в отношении тяжести течения, так и предупреждения развития заболевания: так, в работе Л. С. Карповой и соавт. сообщалось, что среди умерших от гриппа детей практически не было привитых [1].

Пациенты с хроническими заболеваниями по-прежнему составляют группу риска по тяжелому течению гриппа. Новый пандемический штамм А/Н1N1/pdm09 способствовал утяжелению течения гриппа и развитию опасных осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями респираторного тракта, сахарным диабетом, а также в группе беременных [1–3]. Следует отметить, что после пандемии гриппа 2009 г. среди умерших продолжает увеличиваться доля лиц, имеющих нарушение обмена веществ, включая сахарный диабет (СД) [1, 4]. Именно поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) указывает на необходимость расширения охвата прививками против гриппа населения из групп риска [5].

На современном этапе во всем мире отработана практика ежегодной вакцинации против гриппа пациентов с СД [6]. При этом считается, что иммунопрофилактика больных СД 1-го и 2-го типов (СД1, СД2) должна стать такой же рутинной процедурой, как и определение гликозилированного гемоглобина [7]. В России вакцинация против гриппа пациентов с метаболическими нарушениями включена в Национальный календарь прививок с 2014 г. (Приказ Минздрава России № 125н от 21 марта 2014). Несмотря на положительные тенденции в области иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов с СД, темпы профилактических мероприятий этой группы риска остаются пока еще крайне низкими [8].

Анализ немногочисленных зарубежных публикаций по проблеме вакцинопрофилактики гриппа у взрослых пациентов с СД 1-го и 2-го типов показал неоднозначные результаты по выработке поствакцинальных антител. Так, в одних работах сообщается, что более низкие титры антител у пациентов с СД2 связаны с высоким уровнем гликозилированного гемоглобина, пожилым возрастом, наличием Т-клеточного дефицита, поэтому требуется повторное введение вакцин [9]. Но чаще всего исследования показывают, что у взрослых пациентов с СД антительный ответ на вакцинацию против гриппа не нарушен, особенно при использовании вакцин с адъювантами [10–12]. Исследования по вакцинации против гриппа детей с СД1 единичны [13, 14], в связи с чем возникают сомнения в возможности и эффективности вакцинации против гриппа детей с этой аутоиммунной патологией.

Наш предыдущий опыт по применению отечественной противогриппозной вакцины у детей с СД1 свидетель-

ствовал о том, что иммунный ответ был сопоставим с таковым в группе детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [13]. Вместе с тем известно, что эффективность вакцинации зависит от сезона, соответствия состава вакцин циркулирующим штаммам, а также от антигенных свойств вакцины или инфекции [15]. В последнее время эпидемическая обстановка по гриппу разительно отличалась в разные годы. Так, сезон 2013/2014 г. характеризовался самыми низкими показателями заболеваемости, числа госпитализаций и летальных исходов от гриппа. Напротив, в сезоне 2014/2015 г. число заболевших и тяжесть гриппозной инфекции были выше, преобладали вирусы гриппа А(Н3N2) и В, имело место несоответствие состава вакцины циркулирующим штаммам по компоненту А(Н3N2), к тому же произошло дальнейшее изменение вирусов этой группы [1, 16, 17].

Целью настоящего исследования стало изучение иммуногенности и безопасности трехвалентной иммуноадъювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с СД 1-го типа.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное нерандомизированное исследование в параллельных группах.

Участники исследования

Основную группу составили вакцинированные против гриппа пациенты, группу сравнения — дети с СД1, родители которых отказались от вакцинации против гриппа. Прививочный анамнез уточнялся по данным компьютерной программы «Вакцинопрофилактика» и картам индивидуального развития ребенка (ф. 112/у). Диагноз СД

Alla A. Tarasova¹, Elena V. Kolbasina², Elena F. Lukushkina¹, Yury G. Kuzmichev¹, Mikhail P. Kostinov³

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Mechnikov Research Institute of Vaccine and Sera, Moscow, Russian Federation

Immunogenicity and Safety of a Trivalent Subunit Immunoadjuvant Influenza Vaccine in Children with Type 1 Diabetes: Results of a Prospective Comparative Study

Background: Children with type 1 diabetes (T1D) are at high risk for severe influenza. **Objective.** Our aim was to assess immunogenicity and safety of a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine in children with T1D. **Methods.** The prospective study carried out from September to November 2014 included children with T1D at the age from 3 to 17 years vaccinated against influenza by a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine and unvaccinated due to parental refusal. Anti-influenza virus antibodies were determined by passive hemagglutination reaction. Vaccine safety was assessed by a number of adverse events occurred within 6 days after its administration. Observation was carried out during 1 year after vaccination (to October–November 2015 inclusive). **Results.** Of 780 children with T1D followed-up by endocrinologists in Nizhny Novgorod region, the study included 94 children — 44 vaccinated and 50 unvaccinated matched by sex and age. As for influenza A/H1N1/California/07/09 virus strain, the seroprotection rate (antibody titre > 1:40) was 84%, seroconversion rate (4-fold increase in antibody titre) was 66%, seroconversion factor (average increase of the antibody titre and 95% confidence interval) was 20.6 (10.4–30.9); as for influenza A/H3N2/Texas/50/12 virus, it was 98%, 41%, and 9.9 (3.2–16.6), as for influenza B/Massachusetts/2/12 virus, it was 77%, 49%, and 7.7 (4.0–11.4), respectively. After 1 year, the conditionally protective antibody titres (> 1:40) to influenza A/H1N1/California/07/09 virus were in 32/43 (74%), to influenza A/H3N2/Texas/50/12 virus — in 38/43 (88%), to influenza B/Massachusetts/2/12 virus — in 25/43 (58%) vaccinated children, in unvaccinated ones — 23/49 (47%) 37/49 (76%), and 6/49 (12%), respectively. Mild local adverse events were observed in 5/44 (11%), general — in 1/44 (2%), intercurrent diseases — in 8/44 (18%) vaccinated children. **Conclusion.** Immunogenicity and safety of a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine in children with T1D have been confirmed.

Key words: children immunoadjuvant trivalent influenza vaccine, type 1 diabetes, safety, immunogenicity.

(For citation: Tarasova Alla A., Kolbasina Elena V., Lukushkina Elena F., Kuzmichev Yury G., Kostinov Mikhail P. Immunogenicity and Safety of a Trivalent Subunit Immunoadjuvant Influenza Vaccine in Children with Type 1 Diabetes: Results of a Prospective Comparative Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 489–496. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1623)

устанавливали на основании диагностических критериев ВОЗ [18].

Критерии соответствия

Критерии включения — дети в возрасте от 3 до 17 лет с СД1.

Критерии не включения:

- наличие кетоновых тел (ацетона) в моче;
- острые инфекционные и соматические заболевания или обострения хронических заболеваний в период менее 1 мес до вакцинации;
- наличие органических поражений центральной нервной системы, онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции;
- аллергические реакции на белок куриного яйца и другие компоненты противогриппозной вакцины;
- предыдущая вакцинация против гриппа менее чем за 6 мес до настоящего исследования;
- введение других вакцин менее чем за 1 мес до прививки против гриппа.

Условия проведения

Отбор детей в исследование проводился одновременно на базах эндокринологического отделения и консультативно-диагностического центра ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница». Распределение пациентов по группам проводилось в порядке поступления в стационар или обращения за амбулаторной консультативной помощью.

Продолжительность исследования

Включение в исследование осуществлялось в период с сентября по ноябрь 2014 г. Последующее наблюдение осуществлялось по октябрь-ноябрь 2015 г. включительно.

Описание медицинского вмешательства

В рамках Национального календаря прививок дети с СД1 вакцинировались против гриппа трехвалентной гриппозной инактивированной субъединичной вакциной Гриппол плюс (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). В одной дозе вакцины содержится по 5 мкг гемагглютина на каждого из трех эпидемических штаммов вируса гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2 и В), выращенных на куриных эмбрионах (Эбботт Биолоджиалз Б. В., Нидерланды), и 500 мкг водорастворимого иммуноадьюванта полиоксидония (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Антигенный состав вакцины в соответствии с рекомендациями ВОЗ для северного полушария и решением Евросоюза по составу гриппозных вакцин на сезон 2014/2015 г. включал:

- 1) подтип (H1N1)А/Калифорния/7/2009pdm09-подобный (NYMCX-181);
- 2) подтип (H3N2)А/Виктория/361/2011-подобный (NYMCX-223 А);
- 3) антиген вируса гриппа типа В аллантаисный В/Массачусетс/2/2012-подобный (NYMC ВХ-51 В).

Вакцина вводилась внутримышечно в верхнюю треть плеча в дозе 0,5 мл (одноразовый шприц) однократно после осмотра врачом — эндокринологом или педиатром — и предварительной термометрии.

Исходы исследования

Основной исход исследования: иммуногенность противогриппозной вакцины и динамика титра антител к трем штаммам вируса гриппа.

Дополнительные исходы исследования: безопасность вакцины в раннем поствакцинальном периоде, включая определение титра антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и β-клеткам поджелудочной железы — маркерам аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы, а также контроль гликемии, развитие новых осложнений СД.

Методы регистрации исходов

Определение титра антител и оценка иммуногенности вакцины

Определение титра антител к вирусам гриппа проводилось по методике реакции торможения гемагглютинации с использованием гриппозных диагностикумов следующих штаммов: А/Н1N1/Калифорния/07/09-подобный с149, А/Н3N2/Техас/50/12-подобный с129, В/Массачусетс/2/12-подобный с21 (ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов», Россия). Забор образцов крови в обеих группах осуществляли при включении детей в исследование, а также через 1 и 12 мес после иммунизации. Серопротективным уровнем антител считали титр 1:40. К серонегативным относили пациентов, имеющих титры антител ≤ 1:10. Иммуногенность противогриппозной вакцины оценивали по критериям эффективности для взрослых пациентов в возрасте 18–60 лет, установленным Комитетом по Патентам медицинских продуктов (Committee for Proprietary Medicinal Products; CPMP/BWP/214/96):

- 1) уровень серопротекции — доля привитых, у которых титр гемагглютинирующих антител превысил 1:40 к 21-м сут после вакцинации (должны иметь > 70%);
- 2) уровень сероконверсии или иммунологическая активность вакцины — отношение числа привитых, у которых титр гемагглютинирующих антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем, и у которых на 21-е сут титр был не ниже 1:40 (должны иметь > 40%);
- 3) фактор сероконверсии или средний геометрический прирост: повышение средних геометрических титра гемагглютинирующих антител на 21-е сут по сравнению с исходным уровнем, выражающегося в кратности увеличения (должен быть > 2,5).
Вакцина считалась иммуногенной, если она удовлетворяла по крайней мере одному из трех перечисленных выше критериев для каждого штамма.

Оценка реактогенности

Вакцинированные пациенты находились под наблюдением медицинских работников в течение первых 30 мин после вакцинации. Изучение течения поствакцинального периода включало сбор информации о нежелательных явлениях путем ежедневного заполнения дневника наблюдений родителями в последующие 6 сут. В качестве местных реакций оценивались боль, покраснение, припухлость, инфильтрат, зуд в месте инъекций, в качестве общих — температура, недомогание, головная боль, нарушения сна и аппетита. Учитывались и тошнота, рвота, боли в животе, насморк, кашель, гиперемия в зеве, повышенное потоотделение, увеличение лимфоузлов, а также уровень глюкозы в крови. Повторную оценку реактогенности вакцины через 1 и 12 мес осуществляли также на основании дневников наблюдений родителей и информации, полученной из карт индивидуального развития (ф. 112/у).

Маркеры аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы

С целью оценки безопасности иммуноадаъювантной вакцины определяли антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (Glutamate decarboxylase, GAD) и β -клеткам поджелудочной железы. Использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на тест-системе Isletest-GAD (Biomerica, США) в лаборатории СИТИЛАБ (Россия). На основе построения калибровочной кривой (зависимость оптической плотности от концентрации стандартов, выраженных в Ед/мл) качественный результат определения антител к GAD оценивался как положительный при концентрации антител $> 1,05$ Ед/мл, как пограничный результат — при $0,95-1,05$ Ед/мл, как отрицательный — при $< 0,95$ Ед/мл; значение минимального стандарта — $0,6$ Ед/мл. Качественный результат определения антител к β -клеткам поджелудочной железы оценивался по формуле:

$$КП (x) = ОП (x) / ОП (референсного контроля),$$

где ОП — оптический контроль, ОП (x) — оптическая плотность исследуемого образца. Положительный результат фиксировали при значениях отношения $> 1,05$, пограничный — при $0,95-1,05$, отрицательный — при $< 0,95$.

Контроль гликемии

Уровень HbA1c определяли при включении пациентов в исследование, а также спустя 3 и 12 мес наблюдения в биохимической лаборатории ГБУЗ «НОДКБ». Тестирование выполнено на автоматическом анализаторе DS5 Glycomat (ЗАО «БиохимМак», Россия) с помощью катионообменной хроматографии низкого давления. Уровень глюкозы крови определяли при включении в исследование с помощью индивидуальных глюкометров, ацетон в моче — по тест-полоскам Dirui для профессионального использования (Dorui Industrial Company, Ltd., Китай).

Состояние компенсации при отсутствии жалоб соответствовало уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $< 7,5\%$, глюкозы крови натощак — $4-8$ ммоль/л, глюкозы крови после еды — $5-10$ ммоль/л. Состояние субкомпенсации соответствовало уровню HbA1c $7,5-9,0\%$, глюкозы крови натощак — $8,0-8,9$ ммоль/л и/или глюкозы крови после еды $10-14$ ммоль/л. Декомпенсацию СД устанавливали при уровне HbA1c $> 9\%$, глюкозы крови натощак > 9 ммоль/л и/или глюкозы крови после еды > 14 ммоль/л. Нормальным уровнем HbA1c считали $< 6\%$ [18].

Другие исследования

Общий белок, уровень холестерина и креатинина сыворотки крови определяли при включении, через 1 и 12 мес исследования с помощью анализатора акустического компьютеризированного безреагентного АКБа-01 (ООО «БИОМ», Россия). Ориентировались на нормы, принятые в биохимической лаборатории ГБУЗ «НОДКБ». Определение уровня микроальбуминурии до начала исследования осуществлялось с помощью автоматического биохимического анализатора Konelab Prime 60 (Thermo Fischer Scientific, Финляндия) методом иммунотурбидиметрии.

В начале исследования и через 12 мес пациенты по показаниям осматривались окулистом, неврологом;

выполнялись электромиография, электрокардиография, исследование глазного дна.

Этическая экспертиза

Протокол исследования в этическом комитете не рассматривался. Включение в исследование проводилось после подписания родителями и подростками в возрасте 14 лет и старше формы информированного согласия.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений, титры антител — в виде средних геометрических значений и геометрического стандартного отклонения, а также 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение количественных показателей в сравниваемых группах (вакцинированные и невакцинированные дети с СД1) выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, при парных сравнениях (значения признака до/после) использовали *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Для анализа качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 < 5$). Для сравнения качественных показателей в зависимых выборках использовали критерий МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Скринировано 780 детей в возрасте от 0 до 17 лет с СД 1-го типа, из них в основную группу (привитые) включены 44 ребенка, в группу сравнения (непривитые в связи с отказом родителей) — 50. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания, доле детей с осложнениями СД. Вместе с тем в группе привитых детей отмечен более высокий средний уровень HbA1c и, соответственно, более высокая доля пациентов в состоянии декомпенсации. Большинство пациентов получали базис-болюсную терапию аналогами генно-инженерного инсулина ультракороткого и длительного действия (табл. 1).

Основные результаты исследования

При включении в исследование условно защитный титр антител к вирусу гриппа А/Н1N1/Калифорния/07/09 имели 14/44 (32%) детей в группе привитых и 27/50 (54%) в группе непривитых ($p = 0,038$). Индивидуальные титры антител были в диапазоне от 1:5 до 1:320. С низкими (1:5–1:10) титрами антител в группе привитых было 18/44 (41%), в группе непривитых — 15/50 (30%) детей ($p = 0,288$), со средними значениями титров антител (1:20) — соответственно 12/44 (27%) и 8/50 (16%) ($p = 0,213$). В последующем, по техническим причинам, титр антител к вирусам гриппа не был определен у 1 привитого через 12 мес и 1 непривитого ребенка через 1 мес и 12 мес от начала исследования. Через 1 мес после вакцинации максимальные уровни антител достигли 1:1280 в группе привитых и не превышали 1:320 в группе сравнения. Уровень серопротекции (дети с титрами антител $> 1:40$) увеличился в группе привитых до 84% (37/44; $p < 0,001$), в то время как в группе сравнения не изменился — условно-защитный уровень был

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, включенных в исследование

Показатель	Вакцинированные, n = 44	Непривитые, n = 50	p
Возраст, лет ≤ 6, абс. (%)	11,6 ± 4,1 6 (14)	11,8 ± 3,4 3 (6)	0,875 0,374
Девочки, абс. (%)	23 (52)	29 (58)	0,493
Продолжительность заболевания, лет	4,5 ± 3,5	4,5 ± 3,2	0,964
Осложнения СД, абс. (%)			
нефропатия	11 (25)	6 (12)	0,116
полинейропатия	23 (52)	29 (58)	0,678
кардиопатия	1 (2)	0	0,468
гепатопатия	3 (8)	2 (4)	0,662
ретинопатия	2 (5)	2 (4)	1,000
Состояние компенсации СД, абс. (%)*			
компенсированный	11 (25)	19 (38)	0,192
субкомпенсированный	10 (23)	17 (34)	0,260
декомпенсированный	23 (52)	14 (28)	0,021
Инсулинотерапия, абс. (%)			
базисно-болюсная	40 (91)	43 (86)	0,533
помповая	4 (9)	7 (14)	-
Глюкоза крови (натощак), ммоль/л	8,3 ± 2,7	7,9 ± 2,2	0,503

Примечание. * — критерии компенсации СД указаны в разделе «Методы».

зафиксирован у 23/49 (47%) детей ($p = 1,000$ в сравнении с исходным значением; $p < 0,001$ — в сравнении со значением в группе привитых). Число детей со средними титрами антител значимо не отличался — соответственно 2/44 (5%) и 7/49 (14%) ($p = 0,164$). В группе привитых с 4-кратной сероконверсией было 29/44 (66%) детей, фактор сероконверсии (среднее и 95% ДИ) составил 20,6 (10,4–30,9). Через 12 мес условно-защитные титры антител сохранялись у 32/43 (74%) детей в группе привитых и у 23/49 (47%) в группе сравнения ($p = 0,010$). Индивидуальные значения антител в обеих группах не превышали 1:320. Процент детей со средними значениями антител был выше в группе непривитых — 10/49 (20%), в то время как в группе привитых остался прежним — 2/43 (5%) ($p = 0,031$).

Условно-защитный уровень антител ($> 1:40$) к вирусу гриппа А/Н3N2/Техас/50/12 при включении в исследование был у 32/44 (73%) детей в группе вакцинированных и 39/50 (78%) — в группе сравнения ($p = 0,634$). Спустя 1 мес условно-защитные титры антител обнаруживались у 43/44 (98%; в сравнении с исходным значением $p = 0,002$) и 32/49 (65%; $p = 0,186$) детей соответственно. В группе привитых уровень сероконверсии составил 41% (18/44), фактор сероконверсии — 9,9 (3,2–16,6). Максимальные значения титров в группе привитых достигали 1:1280, в группе сравнения не превышали 1:160. Через 12 мес условно-защитные титры антител сохранялись у 38/43 (88%) детей в группе привитых и у 37/49 (76%) в группе сравнения ($p = 0,203$). Индивидуальные значения антител в группе привитых не превышали 1:640, в группе непривитых — 1:160.

Условно-защитный уровень антител ($> 1:40$) к вирусу гриппа В/Массачусетс/2/12 при включении в исследование был у 15/44 (46%) в группе привитых и у 14/50 (28%) в группе сравнения ($p = 0,655$). Через 1 мес уровень серопротекции в группе вакцинированных составил 75% (33/44), уровень сероконверсии — 48% (21/44), фактор сероконверсии — 7,7 (4,0–11,4). Максимальные уровни титров антител в группе привитых достигали 1:640, в то время как в группе сравнения только 1:160.

Через 12 мес условно-защитные титры антител сохранялись у 25/43 (58%) детей в группе привитых и у 8/49 (16%) — в группе сравнения ($p < 0,001$). Индивидуальные значения антител в обеих группах не превышали 1:160.

Динамика абсолютных значений титров антител у вакцинированных и невакцинированных детей на протяжении всего периода наблюдения представлена в табл. 2.

Дополнительные результаты исследования

При включении в исследование уровень HbA1c у детей в группе вакцинированных был выше, чем в группе сравнения (табл. 3). Однако спустя 3 мес после вакцинации показатели HbA1c значимо снизились ($p < 0,001$). Через 12 мес средняя концентрация HbA1c вернулась к исходным значениям.

Показатели креатинина во все периоды обследования в сравниваемых группах были в пределах нормы (табл. 4). Средние показатели холестерина в группе привитых значимо не менялись, в то время как у непривитых детей содержание холестерина повысилось ($p = 0,02$), но также не выходило за пределы нормы. Повышенный уровень холестерина исходно был обнаружен у 3/50 (6%) детей; к концу исследования новых случаев гиперхолестеринемии не зафиксировано. Содержание общего белка у 2/50 (4%) привитых детей изначально было ниже нормы, но уже через 1 мес после прививки показатели пришли в норму.

Осложнения СД1 в начале исследования в группе привитых были диагностированы у 25/44 (57%), через 12 мес — у 23/44 (52%; $p = 0,658$) пациентов; в группе непривитых — у 32/50 (64%) и 28/50 (56%) соответственно ($p = 0,221$). Детей с полинейропатией в группе привитых на старте исследования было 23/44 (52%), через 12 мес — 25/44 (57%; $p = 0,658$), в группе непривитых — 29/50 (58%) и 33/50 (66%) соответственно ($p = 0,134$). По данным обследования у окулиста состояние глазного дна в обеих группах не ухудшилось, число детей с ретинопатией осталось прежним (см. табл. 1). Отмечена положительная динамика в уровне микроальбуминурии: в начале исследования в группе привитых — $30,2 \pm 52,2$, в группе

Таблица 2. Динамика значений титров антител к вирусам гриппа у вакцинированных и невакцинированных детей с сахарным диабетом 1-го типа

Штамм вируса гриппа	Группы	Период исследования		
		Исходно	Через 1 мес	Через 12 мес
A/H1N1/Калифорния/07/09	Вакцинированные	22,0 ± 6,4	143,3 ± 8,3	58,0 ± 6,6
	Невакцинированные	31,6 ± 6,4	26,5 ± 6,0	27,7 ± 6,0
	<i>p</i> *	0,183	0,001	0,006
H3N2/Техас/50/12	Вакцинированные	60,3 ± 7,2	187,9 ± 7,7	92,5 ± 7,4
	Невакцинированные	59,0 ± 7,0	34,0 ± 5,6	48,9 ± 6,9
	<i>p</i> *	0,985	0,001	0,02
B/Массачусетс/2/12	Вакцинированные	16,6 ± 5,2	56,6 ± 6,9	29,4 ± 5,5
	Невакцинированные	14,5 ± 6,0	9,9 ± 4,8	9,2 ± 4,8
	<i>p</i> *	0,316	0,001	0,001

Примечание. * — результаты статистического анализа различий между группами вакцинированных и невакцинированных детей. Титры антител представлены в виде средних геометрических значений и геометрического стандартного отклонения.

Таблица 3. Динамика уровня HbA1c у вакцинированных и невакцинированных детей с сахарным диабетом 1-го типа в ходе исследования

Группы	Период исследования		
	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
Вакцинированные, <i>n</i> = 44	9,45 ± 2,84	8,36 ± 2,18	9,25 ± 2,25
Невакцинированные, <i>n</i> = 50	8,33 ± 1,91	8,52 ± 1,93	8,14 ± 1,51
<i>p</i> *	0,025	0,717	0,006

Примечание. * — результаты статистического анализа различий между группами вакцинированных и невакцинированных детей.

Таблица 4. Динамика значений биохимических показателей у вакцинированных и невакцинированных детей с сахарным диабетом 1-го типа в ходе исследования

Показатель	Группы	Период исследования		
		Исходно	Через 1 мес	Через 12 мес
Креатинин, мкмоль/л (норма 0–90)	Вакцинированные, <i>n</i> = 44	54 ± 15	56 ± 13	60 ± 10
	Невакцинированные, <i>n</i> = 50	57 ± 17	58 ± 16	58 ± 9
	<i>p</i> *	0,340	0,390	0,520
Холестерин, ммоль/л (норма 2,9–5,2)	Вакцинированные, <i>n</i> = 44	4,03 ± 0,95	4,14 ± 0,81	4,28 ± 0,82
	Невакцинированные, <i>n</i> = 50	3,82 ± 0,74	4,05 ± 0,67	4,12 ± 0,77
	<i>p</i> *	0,220	0,560	0,350
Общий белок, г/л (норма 60–80)	Вакцинированные, <i>n</i> = 44	65,1 ± 4,46	67,5 ± 4,1	70,7 ± 6,78
	Невакцинированные, <i>n</i> = 50	65,6 ± 4,5	66,6 ± 4,0	70,4 ± 5,89
	<i>p</i> *	0,580	0,270	0,790

Примечание. * — результаты статистического анализа различий между группами вакцинированных и невакцинированных детей.

непривитых — 18,0 ± 30,1 мг/сут (*p* = 0,169), через 12 мес — 17,2 ± 19,9 (*p* = 0,049 по сравнению с исходным уровнем) и 9,6 ± 9,8 мг/сут (*p* = 0,039 по сравнению с исходным уровнем; *p* = 0,023 при межгрупповом сравнении) соответственно. Число детей с микроальбуминурией снизилось в группе привитых с 11/44 (25%) до 7/44 (16%) (*p* < 0,001) и с 6/50 (12%) до 2/50 (4%) в группе непривитых (*p* < 0,001; *p* = 0,078 при межгрупповом сравнении).

Безопасность вакцинации

Антитела к β-клеткам поджелудочной железы у детей, включенных в исследование, не выявлялись; антитела к GAD обнаружены у 2/44 (5%) вакцинированных и 1/50 (2%) невакцинированного пациента с СД1 (*p* = 0,910).

Местные реакции на введение вакцины в первые четверо суток из 6 дней наблюдения отмечались у 5/44 (11%) детей преимущественно в виде умеренной болезненности в месте введения вакцины. Легкая местная

реакция в виде зуда на третьи сутки, гиперемии и инфильтрата до 3×3 см была зафиксирована только у 1 пациента (девочка в возрасте 12 лет). Четверо из 5 человек получали прививки против гриппа в предыдущий сезон. Общая реакция в виде головной боли, онемения первых пальцев ноги отмечалась у 1/44 (2%) мальчика в течение первой недели. Повышение дозы инсулина потребовалось одному пациенту в первые двое суток после прививки. Жалоб на нарушение сна, снижение аппетита, тошноту, рвоту, боли в животе, повышенное потоотделение, увеличение лимфоузлов не предъявлял ни один из вакцинированных детей. Пациенты, получавшие помповую инсулинотерапию, каких-либо жалоб в поствакцинальном периоде не предъявляли.

Присоединение интеркуррентных инфекций в первые 5 сут после прививки зафиксировано у 8/44 (18%) вакцинированных: повышение температуры до субфебрильных цифр продолжительностью 6–10 сут (у 2/44; 5%), недомогание, кашель, боли в горле, гиперемия в зеве. У 1 мальчика на 3–4-е сут отмечался жидкий стул, снижение температуры до 34,6°C. В течение 1 мес после прививки присоединение вирусных инфекций наблюдалось еще у 3 детей, обострение герпетической инфекции на 6-й день в течение 1 нед — у 1. Эти заболевания протекали в легкой форме и не требовали назначения антибиотикотерапии. В группе непривитых в течение 1 мес присоединение интеркуррентных инфекций в виде острых респираторных инфекций и ротавирусной инфекции (у 1 пациента) отмечено в 10/50 (20%) случаях ($p = 0,739$).

Родителям пациентов было предложено оценить переносимость прививки против гриппа. В большинстве случаев (38/44; 86%) родители оценили переносимость как хорошую, 6/44 (14%) — как удовлетворительную.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании доказано, что на использовании современных противогриппозных вакцин, имеющих в своем составе иммуноадьювант, дети с СД1 способны ответить выраженным нарастанием защитных титров антител ко всем трем штаммам. Данное исследование впервые показало, что у пациентов, получающих помповую инсулинотерапию, антительный ответ ко всем компонентам вакцины, также не нарушен. В поствакцинальном периоде ухудшение течения диабета не зарегистрировано.

Обсуждение основного результата исследования

Из-за ежегодных мутаций вирусов гриппа, особенно типа А, а также в связи с высокой вероятностью появления нового пандемического штамма защита пациентов с хроническими аутоиммунными заболеваниями против гриппа приобрела в последние годы особую актуальность. Для пациентов с СД, у которых имеются ангиопатии, вирус гриппа еще в большей степени может усилить повреждение эндотелия, так как он полноценно репродуцируется в эндотелии кровеносных сосудов и вызывает поражение его клеток [19]. Поскольку противогриппозная эффективность применения различных противовирусных препаратов, индукторов интерферона, витаминов у пациентов с СД считается недоказанной, единственным способом защиты против гриппа остается вакцинопрофилактика.

Наличие исходных высоких титров антител к вирусу гриппа А/Н3N2/Техас свидетельствует о встрече с данным возбудителем не только лиц из группы привитых, но и тех, кто никогда не прививался против гриппа, т. е. контактировал с данным штаммом вируса, доминировавшим в предыдущем сезоне [12]. Несмотря на то, что вирус гриппа В также часто являлся причиной инфекции, средняя геометрическая титров антител у непривитых была меньше защитного во все периоды обследования. Возможно, это связано с циркуляцией другой разновидности вируса гриппа В, к которой мы не определяли антитела. Значимое снижение уровня гликозилированного гемоглобина через 3 мес после вакцинации свидетельствует о положительном влиянии прививок против гриппа на течение сахарного диабета. Аналогичные результаты нами получены и при применении другой отечественной иммуноадьювантной противогриппозной вакцины [13]. Других исследований результатов вакцинации против гриппа детей с СД, в которых была бы изучена динамика гликозилированного гемоглобина, не опубликовано [20]. В исследованиях по вакцинации взрослых пациентов не выявлено снижения этого показателя [11].

Ограничения исследования

В связи с необходимостью вакцинации против гриппа в короткие сроки проведение рандомизации не представлялось возможным. Другим ограничением исследования была небольшая выборка исследования. Кроме того, не был проведен анализ напряженности поствакцинального иммунитета в зависимости от типа СД1 — иммуноопосредованного или идиопатического.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрирована высокая иммунологическая эффективность и безопасность вакцинации против гриппа у детей с СД1 с применением субъединичной трехвалентной инактивированной вакцины, содержащей водорастворимый иммуноадьювант. Для достижения защитного уровня антител у детей с СД1 с 3-летнего возраста достаточно однократного введения вакцины. Независимо от эпидемиологической ситуации и предшествующего прививочного анамнеза вакцинация против гриппа должна проводиться ежегодно.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Пациенты прививались бесплатно в рамках Национального календаря прививок. Исследование проведено при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Благодарим главного врача Нижегородской областной детской клинической больницы и заместителя главного врача по поликлинической работе, заведующего КДМ С. В. Морозова.

ORCID

А. А. Тарасова <http://orcid.org/0000-0002-2591-6571>

М. П. Костинов <http://orcid.org/0000-0002-5818-9569>

Ю. Г. Кузмичёв <http://orcid.org/0000-0002-1525-3444>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова Л.С., Бурцева Е.И., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. Сравнение эпидемий гриппа в России 2009 и 2011 годов, вызванных пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1) // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — № 5(60) — С. 6–15. [Karpova LS, Burtseva EI, Popovtseva NM, Stolyarova TP. Comparison of influenza epidemics in Russia 2009 and 2011, caused by pandemic influenza A(H1N1). *Epidemiol Vakcinoprofil.* 2011;(5(60)):6–15. (In Russ).]
2. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1 SWL: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации № 28. — М.; 2009. — 18 с. [*Gripp, vyzvannyi novym pandemicheskim virusom A/H1N1 SWL: klinika, diagnostika, lechenie. Metodicheskie rekomendatsii* № 28. Moscow; 2009. 18 p. (In Russ).]
3. Update: influenza activity — United States, August 30, 2009 – March 27, 2010, and composition of the 2010–11 influenza vaccine. *MMWR*. 2010;59(14):423–430.
4. Plessa E, Diakakis P, Gardelis J, et al. Clinical features, risk factors, and complications among pediatric patients with pandemic influenza A (H1N1). *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(8):777–781. doi: 10.1177/0009922810368558.
5. who.int [интернет]. Грипп. Информационный бюллетень № 211. Март, 2014 [доступ от 21.09.2016]. [Influenza (Seasonal). Fact sheet №211. March 2014. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>.
6. Casanova L, Gobin N, Villani P, Verger P. Bias in the measure of the effectiveness of seasonal influenza vaccination among diabetics. *Prim Care Diabetes*. Forthcoming 2016. doi: 10.1016/j.pcd.2016.05.005.
7. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491–1493. doi: 10.2337/dc09-2215.
8. Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Колбасина Е.В., и др. Вакцинация против гриппа пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // *Актуальная инфектология*. — 2015. — № 1(6) — С. 74–77. [Tarasova AA, Lukushkina YeF, Kolbasina YeV, et al. Influenza vaccination in patients with diabetes mellitus Type 1. *Actual infectology*. 2015;(1(6)):74–77. (In Russ).]
9. Egawa Y, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Immunogenicity of influenza A(H1N1)PDM09 vaccine in patients with diabetes mellitus: with special reference to age, body mass index, and HBA1C. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1187–1194. doi: 10.4161/hv.28252.
10. Frasca D, Diaz A, Romero M, et al. Young and elderly patients with type 2 diabetes have optimal B cell responses to the seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3603–3610. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.003.
11. Seo YB, Baek JH, Lee J, et al. Long-term immunogenicity and safety of a conventional influenza vaccine in patients with type 2 diabetes. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(11):1160–1165. doi: 10.1128/cvi.00288-15.
12. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, et al. The antibody response to influenza vaccination is not impaired in type 2 diabetics. *Vaccine*. 2015;33(29):3306–3313. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.043.
13. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. — М.: МДВ; 2009. — 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoï infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabolovaniyakh*. Moscow: MDV; 2009. 252 p. (In Russ).]
14. Svenson M, Ramelius A, Nilson AL, et al. Antibodies to influenza virus A/H1N1 hemagglutinin in Type 1 diabetes children diagnosed before, during and after the SWEDISH A(H1N1) pdm09 vaccination campaign 2009–2010. *Scand J Immunol*. 2014;79(2):137–148. doi: 10.1111/sji.12138.
15. Кузнецов О.К., Степанова Л.А., Головачева Е.Г., Гашинская О.В. Длительность активно приобретенной иммунной защиты от гриппа // *Медицинский академический журнал*. — 2010. — Т. 10. — № 1 — С. 11–23. [Kuznetsov OK, Stepanova LA, Golovacheva EG, Gashinskaya OV. Duration of actively obtained immune response from influenza. *Med Akad Z*. 2010;10(1):11–23. (In Russ).]
16. Еропкин М.Ю., Карпова Л.С., Коновалова Н.И., и др. Грипп в сезоне 2014–2015 гг. в России: эпидемиология и свойства вирусов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2015. — Т. 20. — № 6 — С. 4–11. [Eropkin MYu, Karpova LS, Konovalova NI, et al. Influenza in the season of 2014–2015 in Russia: epidemiology and properties of viruses. *Epidemiology and infectious diseases*. 2015;20(6):4–11. (In Russ).]
17. Государственный доклад Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области. О состоянии санитарно-эпидемического благополучия населения в Нижегородской области в 2014 году. — Нижний Новгород; 2015. — 291 с. [Gosudarstvennyi doklad Upravleniya Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka po Nizhegorodskoi oblasti. O sostoyanii sanitarno-epidemicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Nizhegorodskoi oblasti v 2014 godu. Nizhny Novgorod; 2015. 291 p. (In Russ).]
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Выпуск 7 / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.; 2015. — 112 с. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Klinicheskie rekomendatsii. Vypusk 7. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow; 2015. 112 p. (In Russ).]
19. Жилинская Н.И., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., и др. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека // *Вопросы вирусологии*. — 2012. — Т. 57. — № 2 — С. 20–23. [Zhilinskaya IN, Azarenok AA, Ilyinskaya EV, et al. Influenza virus reproduction in the endothelial cells of hu-20 man blood vessels. *Vopr Virusol*. 2012;57(2):20–23. (In Russ).]
20. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:53. doi: 10.1186/s12916-015-0295-6.