

*И.В.Фельдблюм¹, В.В.Романенко³, А.М.Николаева², К.А.Субботина¹,
О.Ю.Соснина², О.А.Перминова¹, О.В.Белякова², Т.В.Данилина², А.Е.Ершов²,
Д.М.Трофимов², Е.А.Быкова², С.В.Мартirosян³, А.В.Анкудинова⁴*

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ АКДС-ГепВ+Ниб ПРОИЗВОД- СТВА НПО «МИКРОГЕН» ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ 6 МЕСЯЦЕВ

¹Пермский государственный медицинский университет им. Е.А.Вагнера; ²НПО «Микроген», Москва; ³Детская городская больница № 10, Екатеринбург; ⁴НИИ вирусных инфекций, Екатеринбург

Цель. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности новой отечественной комбинированной вакцины АКДС-ГепВ+Ниб. *Материалы и методы.* Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности препарата исследованы в многоцентровом простом слепом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании при иммунизации детей 6 месяцев (препарат сравнения — вакцина АКДС-ГепВ в сочетании с вакциной Хиберикс®). *Результаты.* Отечественная комбинированная вакцина АКДС-ГепВ+Ниб характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и выраженной иммуногенностью. По показателям серопротекции, сероконверсии и средней геометрической титров антител сопоставима с используемыми в России вакцинами АКДС-ГепВ и Хиберикс®. *Заключение.* Вакцина АКДС-ГепВ+Ниб может быть рекомендована для регистрации на территории Российской Федерации для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и Ниб-инфекции.

Журн. микробиол., 2018, № 2, С. 68—75

Ключевые слова: АКДС-ГепВ+Ниб вакцина, реактогенность, безопасность, иммуногенность

*I.V.Feldblyum¹, V.V.Romanenko³, A.M.Nikolaeva², K.A.Subbotina¹,
O.Yu.Sosnina², O.A.Perminova¹, O.V.Belyakova², T.V.Danilina², A.E.Ershov²,
D.M.Trofimov², E.A.Bykova², S.V.Martirosyan³, A.V.Ankudinova⁴*

RESULTS OF A MULTICENTER CLINICAL STUDY OF A NEW COMBINATION VACCINE DTaP-HepB+Hib PRODUCTION OF THE CPA «MICROGEN» FOR IMMUNIZATION OF CHILDREN 6 MONTHS

¹Wagner Perm State Medical University; ²Scientific and Production Association for Immunobiological Preparations «Microgen», Moscow; ³City Children's Hospital No. 10, Ekaterinburg; ⁴Research Institute of Viral Infections, Ekaterinburg, Russia

Aim. The aim of the study is evaluate of reactogenicity, safety and immunogenicity of the native combined vaccine DTaP-HepB+Hib. *Materials and methods.* Assessment of reactogenicity, safety and immunogenicity of the drug is investigated in a multicenter, comparative, randomized, simple-blind clinical trial of immunization of children 6 months (the comparator vaccine DTaP-HepB combined vaccine, Hiberix®). *Results.* The native combined vaccine DTaP-HepB+Hib is characterized by good tolerability, high safety profile and a pronounced immunogenicity. In terms of seroprotection, seroconversion and geometric mean titers of antibodies comparable to that used in Russia of vaccines DTP-HBV and Hiberix®. *Conclusion.* Vaccine DTaP-HepB+Hib can be recommended for registration in the territory of the Russian Federation⁴ for the prevention of pertussis, diphtheria, tetanus, hepatitis B and Hib-infection.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 2, P. 68—75

Key words: DTaP-HepB+Hib vaccine, reactogenicity, safety, immunogenicity

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинопрофилактика является высокоэффективной мерой борьбы с инфекционными болезнями, воздействующей на важнейший регулятор эпидемического процесса — иммунитет населения. В нашей стране иммунопрофилактика поднята до ранга государственной политики и рассматривается как одна из ведущих здоровьесберегающих технологий. Расширение числа инфекций, контролируемых специфической профилактикой, обуславливает необходимость максимально широкого использования комбинированных вакцин, которые позволяют уменьшить затраты на иммунизацию, повысить приверженность населения к вакцинации [8].

Первыми отечественными комбинированными вакцинами, которые широко используются в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок, являются АКДС, Бубо-Кок и АКДС-ГепВ вакцины. Для альтернативной иммунизации против дифтерии, коклюша столбняка и гепатита В применяются комбинированные вакцины импортного производства (Инфанрикс-Гекса, Пентаксим), содержащие бесклеточный коклюшный компонент, зарегистрированные в РФ в установленном порядке. Комбинированные вакцины отечественного производства, по сравнению с зарубежными, не содержат вакцину для профилактики инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b (Hib).

Между тем, носителями *Haemophilus influenzae* тип b являются до 40% детей в возрасте до 5 лет и около 5% взрослых. В настоящее время Hib-инфекция в России выходит на лидирующие позиции в структуре детской инфекционной заболеваемости и смертности, являясь причиной не менее трети случаев ОРЗ, до 25% случаев воспаления легких, до 55% менингитов и около 20% отитов у детей в возрасте до 5 лет [3, 6]. Надежным способом защиты от Hib-инфекции является иммунопрофилактика. В связи с доказанной безопасностью и эффективностью ВОЗ рекомендовала включить Hib-вакцину во все программы иммунизации детей раннего возраста. В настоящее время вакцинация против данной инфекции проводится в 120 странах мира [9].

В связи с этим, в Пермском филиале НПО «Микроген» была разработана новая пятивалентная вакцина АКДС-ГепВ+Hib для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b у детей.

На основании результатов доклинических исследований, установивших безопасность и высокую иммунологическую эффективность вакцины АКДС-ГепВ+Hib, она была рекомендована для клинического изучения [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности новой отечественной комбинированной вакцины против дифтерии, столбняка, гепатита В, коклюша и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной синтетической (АКДС-ГепВ+Hib) в сравнении с вакциной АКДС-Геп В в сочетании с вакциной Хиберикс® (Hiberix®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцины АКДС-ГепВ+Hib производства Пермского филиала НПО «Микроген» были изучены в многоцентровом (Пермский государственный медицинский университет и Детская городская больница № 10, Екатеринбург) простом слепом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании. Исследование проводилось

в соответствии с этическими нормами и требованиями, регламентированными Хельсинской декларацией и Надлежащей клинической практикой (ICHGCP).

Критериями включения в исследование явились: здоровые дети обоего пола в возрасте от 6 месяцев до 6 месяцев 29 дней; наличие подписанного и датированного информированного согласия одного из родителей ребенка на участие в клиническом исследовании; наличие двукратной вакцинации против гепатита В моновакциной (в первые 12 ч после рождения и в возрасте 1 мес.); двукратной вакцинации вакциной АКДС в возрасте 3 и 4,5 месяцев и двукратной вакцинации против гемофильной инфекции в возрасте 3 и 4,5 месяцев.

Критериями невключения в исследование явились: наличие у детей аллергических реакций к компонентам вакцины или на любую предшествовавшую вакцинацию, а также на пекарские дрожжи; сильные реакции в первые двое суток после предыдущей вакцинации; афебрильные или фебрильные судороги в анамнезе; бронхиальная астма любой этиологии; системные заболевания соединительной ткани; прогрессирующие заболевания нервной системы; энцефалопатия в анамнезе, развившаяся после введения любой вакцины, содержащей антигены *Bordetella pertussis*; хирургическая или функциональная аспления; выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания; соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации; острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование или если прошло меньше 4 недель после выздоровления; лейкоз и острые лихорадочные состояния любой этиологии; онкологические заболевания; желтая лихорадка или положительные реакции на ВИЧ-инфекцию, сифилис, гепатиты В и С; иммуносупрессивные или иммунодефицитные состояния; эпилепсия с частыми припадками, фебрильными судорогами; диабет, тиреотоксикоз и другие заболевания эндокринной системы; экзема; а также дети, которые длительно принимали (более 14 дней) иммунодепрессанты или иммуномодулирующие препараты, иммуноглобулины и препараты крови в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию.

По результатам клинико-лабораторного скрининга были отобраны 160 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 месяцев 29 дней, которые были рандомизированы на 2 группы. Дети 1 группы (группа наблюдения, n=80) были привиты вакциной АКДС-ГепВ+Ниб, дети 2 группы (группа сравнения, n=80) вакциной АКДС-ГепВ в сочетании с вакциной Хиберикс®.

Вакцина АКДС-ГепВ+Ниб для профилактики гепатита В, дифтерии, коклюша, столбняка и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b, является комплектом из 2 компонентов: АКДС-ГепВ компонента (суспензия для внутримышечного введения) и Ниб компонента (лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения). АКДС-ГепВ компонент вакцины представляет собой смесь убитых формальдегидом коклюшных микробов 1 фазы (10 млрд) и сорбированных на геле алюминия гидроксида дифтерийного анатоксина (15 Lf в дозе), столбнячного анатоксина (5 Lf в дозе) и рекомбинантного дрожжевого поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) (5 мкг в дозе). Ниб-компонент представляет собой полирибозилрибитола фосфат, конъюгированный со столбнячным анатоксином (10 мкг в дозе).

Препаратом сравнения явилась вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная (АКДС-Геп В) в сочетании с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b,

Хиберикс® (Hiberix®). Вакцина АКДС-ГепВ представляет смесь убитых формальдегидом коклюшных микробов 1 фазы (10 млрд) и сорбированных на геле алюминия гидроксида дифтерийного (15 Lf в дозе) и столбнячного анатоксинов (5 ЕС) и рекомбинантного дрожжевого поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) (5 мкг в дозе).

Вакцина Хиберикс® (Hiberix®) представляет собой капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* тип b (10 мкг), конъюгированный со столбнячным анатоксином (25 мкг). Вакцины АКДС-ГепВ и Хиберикс® вводились согласно утвержденным инструкциям по применению. Вакцина АКДС-ГепВ+Hib вводилась внутримышечно в передненаружную область бедра в дозе 0,5 мл.

Реактогенность вакцин оценивали по наличию местных и общих поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности. Местные реакции оценивали по величине участка гиперемии, отеку в месте введения препарата и болезненности, системные реакции — по степени повышения температуры тела и выраженности симптомов интоксикации (повышенная утомляемость, беспокойство, сонливость, потеря аппетита и др.). Оценка выраженности поствакцинальных местных и системных реакций проводилась по следующим критериям: слабая степень выраженности реакции — гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм, гипертермия от 37,0°C до 37,5°C, наличие слабовыраженных симптомов интоксикации; средняя степень выраженности — гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26 — 50 мм, гипертермия от 37,6°C до 38,5°C, симптомы интоксикации, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность; сильная реакция — инфильтрат более 50 мм в диаметре, температура более 38,6°C, симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности.

Активное наблюдение за привитыми проводили в течение 7 дней в условиях поликлиники. На 7 день после вакцинации родители пациентов получали дневник самонаблюдения, в который с 8 по 30 день вносили данные об общем состоянии ребенка, температуре тела, наличии поствакцинальных реакций, осложнений и нежелательных явлений.

Безопасность вакцины оценивали по показателям общего и биохимического анализа крови, содержанию IgE в динамике перед вакцинацией и на 31 сутки после введения вакцины.

Иммуногенную активность оценивали по содержанию специфических антител в сыворотках крови детей до и на 31 день после иммунизации в отношении каждого антигена, входящего в состав вакцины, с помощью следующих зарегистрированных и разрешенных к применению в РФ тест-систем: «Ифа Анти-ДС» и «МикРАТ-HBs» (НПО «Микроген»), диагностикум коклюшный жидкий для регистрации агглютинации (АООТ «Биомед» им. И.И. Мечникова), тест-система иммуноферментная для определения IgG к полирибозилрибитолфосфату *Haemophilus influenzae* тип b («IBL-International», Гамбург Германия). Рассчитывали уровень сероконверсии (%), уровень серопротекции (%), средние геометрические титры антител (СГТ), фактор сероконверсии. За уровни защитных антител принимались следующие титры: при коклюше — не ниже 1:160; дифтерии — не ниже 0,03 МЕ/мл; столбняке — не ниже 0,01 МЕ/мл; гепатите В — не ниже 0,01 МЕ/мл; Hib-инфекции — не ниже 0,15 мкг/мл.

Статистический анализ проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий оценивали при помощи компьютерной программы Statistica (версия 6.0) с использовани-

ем теста t-распределения Стьюдента и Хи-квадрата. Уровень статистической значимости (вероятность получения ошибки) в 95,0% расценивали как наличие статистической значимости между двумя явлениями с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для создания базы данных была применена программа MSExcel. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Местные реакции как у детей группы наблюдения, так и в группе сравнения проявлялись в виде гиперемии, отечности, инфильтрата и болезненности в месте введения препарата (табл. 1). Все местные реакции были слабовыраженными, и только у одного ребенка, привитого вакциной АКДС-ГепВ+Ниб, была выявлена местная реакция средней степени выраженности.

Системные реакции как в группе наблюдения, так и в группе сравнения были представлены лихорадкой от 37,2°C до 38,5°C, беспокойством, сонливостью и потерей аппетита. Большинство системных реакций были слабой степени выраженности, за исключением 3 детей из группы наблюдения и 2 детей из группы сравнения, у которых системные реакции характеризовались средней степенью выраженности ($\chi^2=0,891$, $p=0,345$).

Структура клинических проявлений местных и системных поствакцинальных реакций в сравниваемых группах была однотипна, за исключением отечности в месте введения препарата, которая возникла у 4 детей группы наблюдения, тогда как в группе сравнения данного проявления местной поствакцинальной реакции зарегистрировано не было ($\chi^2=4,103$ $p<0,05$). Продолжительность поствакцинальных реакций колебалась от нескольких часов до 7 суток в обеих группах, все реакции купировались самостоятельно и не требовали применения медикаментозной терапии.

В поствакцинальный период было зарегистрировано 6 нежелательных явлений, не связанных с вакцинацией, которые были расценены нами как присоединение интеркуррентных заболеваний. Статистически достоверных различий в частоте нежелательных явлений в группах наблюдения и сравнения выявлено не было ($\chi^2=2,771$, $p=0,096$). Все нежелательные явления разрешились самостоятельно без применения медикаментозной терапии в обеих группах. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Таблица 1. Поствакцинальные реакции на введение АКДС-ГепВ+Ниб и АКДС-ГепВ+Хиберикс

Поствакцинальные реакции	Количество детей				χ^2
	АКДС-ГепВ+Ниб (n=80)		АКДС-ГепВ+Хиберикс (n=80)		
	Абс.	%±m	Абс.	%±m	
Отсутствие реакций	63	78,8±4,6	58	72,5±5,0	—
Наличие реакций	17	21,2±4,6	22	27,5±5,0	0,848 (p=0,357)
	Местные реакции				
Гиперемия	10	12,5±3,7	11	13,8±3,9	0,055 (p>0,05)
Отечность	4	5,0±2,4	—	—	4,103 (p<0,05)
Инфильтрат	2	2,5±1,8	1	1,3±1,2	0,340 (p>0,05)
Болезненность	1	1,3±1,2	4	5,0±2,4	1,858 (p>0,05)
	Системные реакции				
Повышение температуры	8	10,0±3,4	11	13,8±3,9	0,538 (p>0,05)
Сонливость	2	2,5±1,8	2	2,5±1,8	0,0 (p>0,05)
Беспокойство	1	1,3±1,2	—	—	1,006 (p>0,05)
Потеря аппетита	1	1,3±1,2	1	1,6±1,2	0,0 (p>0,05)

Таблица 2. Иммуногенность вакцины АКДС-ГепВ+Ниб к отдельным компонентам препарата

Компоненты	АКДС-ГепВ+Ниб (n=80)	АКДС-Геп В +Хиберикс® (n=80)
Дифтерийный, СГТ, МЕ/мл	0,79 [0,60—1,03]	0,82 [0,60—1,12]
Уровень серопротекции, %	100,00	98,75
Уровень сероконверсии, %	80,00	82,50
Фактор сероконверсии	6,6	6,3
Столбнячный, СГТ, МЕ/мл	0,85 [0,64—1,14]	0,90 [0,67—1,20]
Уровень серопротекции, %	100,00	100,00
Уровень сероконверсии, %	78,75	83,75
Фактор сероконверсии	5,7	6,4
Гепатитный, СГТ, мМЕ/мл	510,73 [326,16—799,73]	396,36 [256,77—612,46]
Уровень серопротекции, %	100,00	100,00
Уровень сероконверсии, %	75,00	67,50
Фактор сероконверсии	14,0*	5,0
Коклюшный, СГТ (величина, обратная разведению)	215,34 [155,28—298,64]	215,34 [150,03—309,09]
Уровень серопротекции, %	70,00	73,75
Уровень сероконверсии, %	72,50	80,00
Фактор сероконверсии	4,3	4,3
ХИБ,		
Уровень серопротекции, %	100	100
0,15 мкг/мл		
1,0 мкг/мл	80,0	82,5
СГТ, мкг/мл	4,89 [3,14—7,61]	7,42 [4,81—11,46]
Уровень сероконверсии, %	60	67,5
Фактор сероконверсии	3,1	6,1

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

Сравнительная оценка результатов общего и биохимического анализа крови в группах привитых АКДС-ГепВ+Ниб и АКДС-ГепВ в сочетании с вакциной Хиберикс® в динамике наблюдения не выявила достоверных различий. Большинство показателей находились в пределах нормальных значений. Исключение составил уровень креатинина, содержание которого было ниже нормативного значения у большинства детей как первой, так и второй группы, обусловленное возрастными особенностями обменных процессов в организме детей первого года жизни.

Кроме того, в обеих группах в динамике наблюдения средние значения показателей АЛат и АСаТ снизились в 1,2 — 1,3 раза, а уровень непрямого билирубина, наоборот, повысился в 1,1 раза, что также связано с особенностями обменных процессов детей до 1 года и введением первого прикорма. С введением прикорма связан и повышенный уровень содержания глюкозы в крови отдельных детей. Увеличения содержания IgE в сыворотке крови в процессе иммунизации выявлено не было. Показатели общего анализа мочи находились в пределах нормативных значений и не изменились в динамике наблюдения.

Анализ содержания специфических антител в сыворотках крови детей на 31 день после вакцинации показал высокую иммуногенность вакцины АКДС-ГепВ+Ниб (табл. 2).

Уровень сероконверсии и серопротекции ко всем компонентам вакцины у детей, привитых АКДС-ГепВ+Ниб, был высоким и не отличался от таковых в группе сравнения ($p > 0,05$).

Наиболее выраженный рост средней геометрической титра антител (в 14 раз) был выявлен на гепатитный компонент вакцины АКДС-ГепВ+Ниб, что достоверно выше, чем при иммунизации вакциной АКДС-ГепВ в сочетании

с вакциной Хиберикс® ($p < 0,05$). К дифтерийному, столбнячному, коклюшному и Hib-компонентам вакцины достоверных различий в кратности нарастания титров антител в процессе иммунизации не выявлено.

Отсутствие статистически значимых различий в уровнях серопротекции, сероконверсии, а также средней геометрической титров антител между исследуемыми группами свидетельствует о сопоставимости вакцины АКДС-ГепВ+Hib по показателям иммуногенности с используемыми в России вакцинами АКДС-ГепВ и Хиберикс®.

Таким образом, полученные данные доказывают хорошую переносимость, слабую реактогенность, высокий профиль безопасности и выраженную иммуногенную активность отечественной комбинированной вакцины АКДС-ГепВ+Hib.

Результаты многоцентрового простого слепого сравнительного рандомизированного клинического исследования позволяют рекомендовать вакцину АКДС-ГепВ+Hib для регистрации на территории Российской Федерации для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b у детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированные вакцины, включающие цельноклеточные антигены *Bordetella pertussis*, дифтерийный и столбнячный анатоксины (АКДС-вакцина), начали применяться в программах массовой иммунизации с 60-х годов прошлого века. Их широкое использование позволило значительно снизить заболеваемость и смертность от этих инфекционных заболеваний во всех странах мира. Однако применение комбинированных вакцин, содержащих цельноклеточный коклюшный компонент, нередко сопровождалось поствакцинальными реакциями, что и обусловило разработку комбинированных вакцин, содержащих бесклеточный коклюшный компонент (БКВ) и их использование с начала 90-х годов в рамках Национальных календарей профилактических прививок большинства развитых стран [12]. В многоцентровых клинических испытаниях БКВ демонстрировали профилактическую эффективность от 51 до 86% [4]. Однако после многолетнего применения БКВ на фоне высокого охвата детского населения прививками наблюдается рост заболеваемости коклюшной инфекцией, которая в ряде стран (США, Австралия) приняла характер эпидемии [Althouse V.M. et al., 2015]. Согласно заключению ВОЗ, именно бесклеточная коклюшная вакцина является одной из основных причин увеличения заболеваемости коклюшем в странах, использовавших ее для первичного вакцинального комплекса. Это связано с тем, что цельноклеточные коклюшные вакцины (подобно естественной инфекции) стимулируют выработку как гуморального иммунитета (ответа по Th2-типу), так и клеточного иммунитета (ответа по Th1-типу), а бесклеточные коклюшные вакцины — только ответа по Th2-типу [10, 11]. Формирование иммунного ответа по Th1-типу обеспечивает более напряженный и продолжительный иммунитет по сравнению с иммунным ответом по Th2-типу. В связи с этим, по мнению ряда авторов, бесклеточные коклюшные вакцины не всегда формируют полноценный продолжительный иммунный ответ у детей до пятилетнего возраста [1, 2, 13].

Таким образом, согласно заключению экспертов ВОЗ, комбинированные вакцины на основе АКДС остаются основными (базовыми) препаратами для проведения первичного вакцинального комплекса против коклюша. Переход от цельноклеточных к бесклеточным вакцинам для первичной вакцинации можно рассматривать только при условии обеспечения дополнительной бу-

стерной вакцинации детей более старшего возраста, подростков и взрослых, а также вакцинации беременных женщин [5].

В настоящее время во всем мире доступен широкий ряд детских многокомпонентных вакцин для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, Hib-инфекции и полиомиелита [Plotkin S.A., 2013]. К сожалению, перечень отечественных комбинированных вакцин ограничен тремя вакцинами: АКДС, АКДС-ГепВ и Бубо-Кок. В условиях курса на импортозамещение разработка новой отечественной пятивалентной вакцины АКДС-ГепВ+Hib, обладающей высоким профилем безопасности и выраженной иммуногенной активностью, позволяет рекомендовать ее для массового применения в рамках Национального календаря прививок в качестве базового препарата для иммунизации детей в 6 месяцев, привитых в роддоме против гепатита В, и двукратно (в 4,5 и 6 месяцев) для вакцинации детей, не привитых в роддоме против гепатита В. Использование новой комбинированной вакцины позволит не только уменьшить стрессовую нагрузку на прививаемых, но и более успешно реализовать принцип своевременности иммунизации детей против дифтерии, коклюша, столбняка, гепатита В и Hib-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева И.А. Микробиологический надзор за качеством коклюшного компонента комбинированных вакцин. Автореф. дисс. д-ра мед.наук, М., 2015.
2. Алексеева И.А., Чуприна Р.П., Борисова В.Н. Сравнительный анализ безопасности и эффективности отечественных и зарубежных комплексных вакцин, содержащих цельноклеточную коклюшную вакцину. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012, 3 (64): 48-54.
3. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. В.В. Зверев, Б.Ф. Семенов, Р.М. Хаитов (ред.). М., ГЭОТАР-Медиа, 2011.
4. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ — октябрь 2010. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. 2010, 40 (85): 385-400. http://www.who.int/immunization/documents/PP_Pertussis_Nov_2010_RU.pdf.
5. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ — август 2015. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. 2015, 35 (90): 433-460. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pp_pertussis_august2015_ru.pdf?ua=1.
6. Николаев М.К., Платонов А.Е. Инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* серотипа b (Hib), и перспективы ее вакцинопрофилактики в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009, 4: 125-133.
7. Николаева А.М., Петровских В.П., Соснина О.Ю., Белякова О.В., Вязникова Т.В., Афанасьева Т.М. Доклинические исследования новой пятикомпонентной вакцины АКДС-Геп В+Hib. Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. 2013, 3 (47): 41-44.
8. Таточенко В.К. Комбинированные вакцины в практике педиатра: когда коклюшная прививка в радость! *Педиатрическая фармакология*. 2012, 9 (4): 26-35.
9. Chandran A., Watt J.P., Santosh M. *Haemophilus influenzae* vaccines. Plotkin S.A. et al. (ed.). *Vaccines*. Elsevier Inc., 2013, p. 167-183.
10. Lavigne M.V., Castro M., Mateo N. et al. Whole-cell *Bordetella pertussis* vaccine component modulates the mouse immune response to an unrelated soluble antigen. *Microbes Infect*. 2002, 4: 815-820.
11. Mills K.H., Ryan M., McGuirk P. et al. The immunology of *Bordetella pertussis* infection. *Biologicals*. 1999, 27: 77.
12. Plotkin S.A., Liese J., Madhi S.A. et al. A DTap-IPV//PRP~T vaccine: a review of 16 years' clinical experience. *Expert Review of Vaccines*. 2011, 10 (7): 981-1005.
13. Strathdee S.A., Loughlin A.M. *Vaccines: past, present, and future*. Nelson K.E., Williams C.M., Graham N.M.H. (ed.). *Infectious disease epidemiology*. Gaithersburg (MD): Aspen Publishers Inc., 2001, p. 255-280.

Контактная информация: Фельдблюм Ирина Викторовна, д.м.н., проф., 614000, Пермь, Петропавловская, 26, р.т. (342)218-16-68

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМИДНОГО СОСТАВА *YERSINIA PESTIS* НА ОБРАЗОВАНИЕ БИОПЛЕНКИ В ОРГАНИЗМЕ БЛОХ С РАЗНОЙ ВЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Иркутский научно-исследовательский противочумный институт

Цель. Анализ влияния плазмидного состава возбудителя чумы на формирование биопленки *in vivo* и смертность блох-переносчиков с разной векторной активностью в эксперименте. **Материалы и методы.** Использованы три штамма *Yersinia pestis*: вирулентные И-3230 (pYT, pYV, pYP) и И-2638 (pYT, pYV, pYP, pTP 33) и селекционированный от него авирулентный изогенный клон И-3480, утративший две плазмиды (pYV, pYP). Искусственно инфицировали блох трех видов: 477 особей *Xenopsylla cheopis* (высокоактивный переносчик), 441 — *Citellophilus tesquorum* (активный переносчик), 519 — *Frontopsylla luculenta* (малоактивный переносчик). Особенности формирования в организме блох биопленки *Y. pestis* оценивали по доле особей с бактериальными «глыбками» и «блоками» за подкормку. Смертность насекомых определяли по доле мертвых при каждой подкормке. **Результаты.** У всех трех видов блох, зараженных штаммами возбудителя, имеющими дополнительную плазмиду pTP33 (И-2638 и И-3480), отмечено увеличение числа особей с различными формами биопленки по сравнению с трехплазмидным штаммом И-3230. У *X. cheopis* это происходило за счет блокированных насекомых, у *C. tesquorum* — преимущественно за счет блох, содержавших «глыбки», у *F. luculenta* определялось полностью эктопаразитами с «глыбками». Доля погибших за подкормку *X. cheopis* и *C. tesquorum* была выше среди эктопаразитов, инфицированных штаммом И-3230, а *F. luculenta* — И-2638. **Заключение.** Штаммы *Y. pestis*, обладавшие дополнительным репликоном pTP33, образовывали биопленку у зараженных насекомых чаще и большего размера, чем штамм классического трехплазмидного варианта. Влияние плазмидного состава штаммов на смертность зараженных ими блох зависело от вида переносчика.

Журн. микробиол., 2018, № 2, С. 76—83

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, плазмидный состав, блохи, биопленка, смертность переносчиков

Л.П.Базанова, Е.Г.Токмакова, Г.А.Воронова, С.В.Балахонов

INFLUENCE OF *YERSINIA PESTIS* PLASMID CONTENT ON BIOFILM FORMATION IN FLEAS WITH DIFFERENT VECTOR ACTIVITY

Irkutsk Research Institute for Plague Control, Russia

Aim. Influence of the plague agent plasmid content on biofilm formation *in vivo* and death rate of fleas-vectors with different vector activity in experiment were analyzed. **Materials and methods.** Three *Yersinia pestis* strains: virulent I-3230 (pYT, pYV, pYP) and I-2638 (pYT, pYV, pYP, pTP 33), and its selected avirulent isogenic clone I-3480 lacking two plasmids (pYV, pYP) were used. Three species of fleas were artificially infected: 477 individuals of *Xenopsylla cheopis* (a highly active vector), 441 — *Citellophilus tesquorum* (an active vector), 519 — *Frontopsylla luculenta* (a low-active vector). The peculiarities of *Y. pestis* biofilm formation in fleas were estimated by a portion of individuals with bacterial «conglomerates» and «blocks» for a feeding. Death rate of the insects was defined by the percent of the dead fleas at each feeding. **Results.** All three flea species infected by *Y. pestis* strains carrying an additional plasmid pTP33 (I-2638 and I-3480) demonstrated the increase of the individual number with various biofilm forms in comparison with the three-plasmid strain I-3230. In *X. cheopis* it occurred due to the blocked insects, in *C. tesquorum* — mainly due to the fleas containing «conglomerates», in *F. luculenta* it was completely connected with ectoparasites with «conglomerates». A share of *X. cheopis* and *C. tesquorum* died at a