

СПЕКТР АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОХА-КАРБАПЕНЕМАЗ СРЕДИ ШТАММОВ ACINETOBACTER BAUMANNII, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКИХ И РЕАНИМАЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЙ В МОСКВЕ

Научный центр здоровья детей, Москва

Цель. Охарактеризовать спектр антибиотикорезистентности штаммов *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов 8 хирургических и реанимационных отделений 3 лечебных учреждений в городе Москва, и определить молекулярно-генетические механизмы устойчивости их карбапенем-резистентных форм. *Материалы и методы.* Исследовано 95 штаммов *A. baumannii*, изолированных от пациентов реанимационных и хирургических отделений города Москва в 2012 — 2014 годах. Чувствительность штаммов к антибиотикам была тестирована фенотипически согласно рекомендациям EUCAST. Наличие у исследуемых штаммов генов VIM, IMP, OXA-23, OXA-40, OXA-48, OXA-58 и NDM определяли при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени. *Результаты.* Нечувствительными к карбапенемам оказались 86,3% штаммов, чувствительными — 13,7%. К гентамицину были нечувствительны 80,0% штаммов, к нетилмицину — 80,0% штаммов, к ципрофлоксацину — 94,7% штаммов, к колистину — 2,1%. Нечувствительность к представителям двух и более классов антибиотиков проявляли 91,6% изолятов, представителям трех классов — 78,9% штаммов. Два штамма были панрезистентны, 4,2% (4/95) изолятов были чувствительны ко всем классам антибиотиков. Металло-β-лактамазы не были обнаружены. Гены карбапенемаз (OXA-23 и/или OXA-40) были выявлены у 85,3% (81/95) штаммов, охарактеризованных фенотипически как нечувствительные к карбапенемам. *Заключение.* Полученные результаты говорят о росте резистентности к карбапенемам и множественной резистентности у клинически значимых штаммов *A. baumannii*. Резистентность к карбапенемам ассоциирована с генами OXA-23 и OXA-40. Выводы позволяют обосновать перспективность внедрения технологий молекулярно-генетического тестирования антибиотикорезистентности.

Журн.микробиол., 2016, № 1, С. 40—45

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, антибиотики, резистентность, гены карбапенемаз

О.А.Крыжановская, А.В.Лазарева, И.В.Чеботарь, Ю.А.Бочарова, Н.А.Маянский

SPECTRUM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AND PREVALENCE OF OXA-CARBAPENEMASES AMONG ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS, ISOLATED FROM PATIENTS OF SURGICAL AND REANIMATION DEPARTMENTS IN MOSCOW

Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russia

Aim. Characterize spectrum of antibiotics resistance of *Acinetobacter baumannii* strains, isolated from patients of 8 surgical and reanimation departments of 3 medical institution of Moscow, and determine molecular-genetic mechanisms of stability of their carbapenem-resistant forms. *Materials and methods.* 95 strains of *A. baumannii*, isolated from patients of reanimation and surgical departments of Moscow in 2012 — 2014, were studied. Sensitivity of strains to antibiotics was tested phenotypically according to recommendations of EUCAST. The presence of VIM, IMP, OXA-23, OXA-40, OXA-48, OXA-58 and NDM genes in the studied strains was determined by polymerase chain reaction in real time. *Results.* 86.3% of strains turned out to be non-sensitive to carbapenems, sensitive — 13.7%. 80.0% of strains were non-sensitive to gentamicin, 80.0% of strains — to netilmicin, 94.7% of strains — to ciprofloxacin, 2.1% — to colistin. 91.6% of isolates have shown non-sensitivity to members of 2 and more classes of antibiotics, 78.9% of strains — to members of 3 classes. 2 strains were panresistant, 4.2% (4/95) of the isolates were sensitive to all

the classes of antibiotics. Metallo- β -lactamases were not detected. Genes of carbapenemases (OXA-23 and/or OXA-40) were detected in 85.3% (81/95) of strains, characterized phenotypically as non-sensitive to carbapenems. *Conclusion.* The results obtained shown an increase of resistance to carbapenems and multiple resistance in clinically significant strains of *A. baumannii*. Resistance to carbapenems is associated with OXA-23 and OXA-40 genes. The conclusions allow to justify perspectives of introduction of technologies of molecular-genetic testing of antibiotics resistance.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 1, P. 40—45

Key words: *Acinetobacter baumannii*, antibiotics, resistance, carbapenemase genes

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, занимают важнейшее место в структуре инфекционной заболеваемости в госпитальных условиях [4, 5, 8]. Летальность при ацинетобактериальных госпитальных инфекциях может достигать 59% [5]. Крайне негативным клиническим свойством ацинетобактерий является антибиотикорезистентность, которая проявляется в устойчивости многих госпитальных штаммов к антибиотикам различных групп. Большое значение имеет резистентность к β -лактамам антибиотикам, связанная с продукцией ферментов β -лактамаз [2]. Важную роль играют карбапенемазы — β -лактамазы, которые вызывают разрушение карбапенемов, делая штаммы неуязвимыми для имипенема, меропенема, дорипенема. Доказано, что от 4 до 85% штаммов *A. baumannii* продуцируют карбапенемазы [11, 13]. Особое значение в прогрессировании ацинетобактериальных инфекций связано с феноменом множественной антибиотикорезистентности, которая проявляется в потере чувствительности к антибиотикам разных классов [5]. В связи с этим, важно обеспечить не только диагностику ацинетобактериальной инфекции, но и оценить спектр чувствительности выделенного изолята к антибиотикам. Традиционная диагностика резистентности производится при помощи фенотипических методов, основанных на оценке задержки роста бактерий при культивировании в присутствии антибиотиков. Однако эти достаточно надежные способы не позволяют сделать выводы о молекулярных основах резистентности. Использование молекулярно-генетических методов исследования позволяет получить дополнительную информацию о механизмах формирования устойчивых штаммов, что бывает необходимым для оптимизации стратегии антибиотикотерапии и прогнозирования эволюции резистентности.

Цель настоящей работы — при помощи фенотипических методов охарактеризовать спектр антибиотикорезистентности штаммов *A. baumannii*, изолированных от пациентов хирургических и реанимационных отделений в городе Москва, и определить молекулярно-генетические механизмы устойчивости их карбапенем-резистентных форм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были штаммы *A. baumannii*, изолированные из патологических локусов у детей и взрослых пациентов из 8 реанимационных и хирургических отделений 3 лечебно-профилактических учреждений города Москва в 2012 — 2014 годах. Видовая идентификация штаммов проводилась при помощи рутинных методов, на MALDI-TOF масс-спектрометре Biotyper MicroFlex (Bruker) и на автоматическом анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux). Фенотипическое исследование антибиотикорезистентности дублировалось двумя способами — на автоматическом анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux) и диффузионным спо-

собом при помощи E-тестов (BioMerieux). Оценка результатов фенотипического тестирования проводилась при помощи программного обеспечения для Vitek 2 Compact и на основе критериев Европейского комитета по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST) — для E-тестов. При помощи фенотипических способов была протестирована резистентность к карбапенемам (имипенем, меропенем), ципрофлоксацину, гентамицину, нетилмицину и колистину, которые входят в список антибиотиков с валидированными оценочными критериями EUCAST для тестирования ацинетобактерий (данные с сайта EUCAST, режим доступа: <http://www.eucast.org>). Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотика для 50% исследованных штаммов приведены в табл. Фенотипическое выявление продукции металло-β-лактамаз (МБЛ) осуществляли по описанной ранее методике [6].

При оценке результатов использовали терминологию EUCAST, описывая штаммы как резистентные, чувствительные или штаммы с промежуточной чувствительностью. Под термином нечувствительные подразумевали объединенные в одну группу резистентные и промежуточные штаммы.

Все штаммы были протестированы молекулярно-генетическим методом для выявления генов карбапенемаз. Исследование было основано на использовании в одной реакции двух пар праймеров к внутренним участкам bla-генов. Метод был реализован при помощи мультиплексной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) на платформе амплификатора BioRad CFX1000 (BioRad). Протокол подготовки включал выделение бактериальной ДНК с помощью наборов «ГК-экспресс» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). В качестве целевых генов были выбраны VIM, IMP, OXA-23, OXA-40, OXA-48, OXA-58 — гены, вносящие наиболее весомый вклад в формирование резистентности к карбапенемам [13, 17]. Кроме перечисленных генов был проведен поиск NDM — редкого для ацинетобактерий, но интересного с позиции эволюции резистентности гена [13, 17]. Гены определялись с помощью коммерческих наборов «АмплиСенс MDR MBL-FL», «АмплиСенс MDR Ab-OXA-FL», «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL», включающих соответствующие праймеры и реакционные растворы, согласно рекомендациям фирмы-изготовителя (ЦНИИ эпидемиологии).

Каждый штамм был протестирован не менее трех раз. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи стандартных приемов. Для сравнения результатов двух методов оценки чувствительности к антибиотикам (фенотипического и молекулярно-генетического) применяли стандартный статистический критерий, направленный на определение степени парной согласованности результатов — каппу Коэна. Значения каппы Коэна >0,75 считали подтверждением достаточной степени согласованности результатов [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В работе было исследовано 95 штаммов. Фенотипические характеристики их чувствительности к антибиотикам, отражены в табл. Фенотипическая оценка отношения штаммов *A. baumannii* к карбапенемам показала абсолютное соответствие между чувствительностью/резистентностью исследуемых изолятов к имипенему и меропенему. Нечувствительными к карбапенемам оказались 86,3% (82/95) штаммов, среди которых было 84,2% (80/95) резистентных штам-

Спектр антибиотикорезистентности исследованных штаммов *A. baumannii* (n=95)

Антибиотик	МПК (мкг/мл) для нечувств. шт.	Доля нечувств. шт., % (абс.)	МПК ₅₀ (мкг/мл)
Имипенем	2	86,3 (82)	>32
Меропенем	2	86,3 (82)	>32
Гентамицин	4	80,0 (76)	16
Нетилмицин	4	80,0 (78)	>32
Ципрофлоксацин	1	94,7 (90)	4
Колистин	2	2,1 (2)	0,3

мов и 2,1% (2/95) штаммов с промежуточной чувствительностью. Все штаммы, нечувствительные к имипенему, были нечувствительны к меропенему, и наоборот, МБЛ не были обнаружены ни у одного из исследованных штаммов.

К гентамицину были нечувствительны 80,0% (76/95) штаммов, к нетилмицину — 80,0% (76/95) штаммов, к ципрофлоксацину — 94,7% (90/95) штаммов. Два штамма (2,1%) были резистентны к колистину с МПК 3 мкг/мл, они составляли группу панрезистентных штаммов. Нечувствительными к представителям двух и более классов антибиотиков были 91,6% (87/95) штаммов. Нечувствительностью к представителям трех классов антибиотиков обладали 78,9% (75/95) штаммов, а 4,2% (4/95) изолятов были чувствительны ко всем классам антибиотиков.

Результаты, отражающие наличие у *A. baumannii* генов карбапенемаз, показали следующее: гены карбапенемаз были обнаружены у 85,3% (81/95) штаммов *A. baumannii*, причем все эти штаммы относились к категории нечувствительных к карбапенемам. Кроме того, у одного штамма, который фенотипически характеризовался как нечувствительный к карбапенемам (МПК имипенема — 4 мкг/мл, МПК меропенема — 6 мкг/мл), не было выявлено ни одного из исследованных генов, включая *ВІМ*, *ІМР*, *ОХА-23/40/48/58* и *NDM*. У всех карбапенем-чувствительных изолятов гены карбапенемаз отсутствовали. Большинство карбапенем-нечувствительных штаммов (84,1%; 69/82) были носителями генов *ОХА-40*, у 18,3% (15/82) карбапенем-нечувствительных штаммов определялся ген *ОХА-23*. У 3 штаммов (3,7%) было выявлено присутствие одновременно двух генов карбапенемаз — *ОХА-40* и *ОХА-23*. Степень согласованности результатов, полученных двумя методами определения чувствительности ацинетобактерий к карбапенемам (фенотипическая оценка и выявление генов карбапенемаз), была очень высокой — значение каппы Коэна составило 0,957 ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, вызывают тревогу: среди исследованных изолятов из инфекционно-воспалительных локусов лишь около 5% штаммов были чувствительны к антибиотикам из всех групп, тестирование с которыми рекомендуется EUCAST. Более 95% изолятов демонстрировали нечувствительность к представителям одного или более классов антибиотиков. Несмотря на то, что феномен множественной резистентности является весьма распространенным среди госпитальных ацинетобактерий, его выявление должно сопровождаться существенной корректировкой лечебно-профилактических мероприятий. Это обусловлено значительным (до 68%) возрастанием смертности при инфекциях, вызванных мультирезистентными штаммами ацинетобактерий [9, 14]. Наши результаты показали значительное нарастание резистентности по сравнению с данными межрегиональных исследований, проведенных в России в 2002 — 2004 годах, когда количество выявляемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии карбапенем-резистентных ацинетобактерий составляло около 2%, устойчивых к ципрофлоксацину — 73,9% [3]. Более поздние исследования, проведенные Горбичем Ю.Р. и др. в Республике Беларусь в 2010 году [1], говорят о росте уровня карбапенем-резистентности: устойчивость к имипенему составляла 53,5%, к меропенему — 60,6%. В нашей работе изучаемые штаммы были изолированы только от реанимационных и хирургических больных, тогда как Горбич Ю.Р. и др. анализировали все нозокомиальные штаммы. Именно с этим может быть связан полученный нами более высокий уровень карбапенем-резистентности (около 85%).

В целом, рост числа карбапенем- и мультирезистентных штаммов *A. baumannii*, изолированных от пациентов московских госпиталей, соответствует мировым тенденциям [13].

В ходе исследования не было обнаружено ни одного штамма, продуцирующего МБЛ, что было подтверждено фенотипическими и молекулярно-генетическими методами. Отсутствие МБЛ-штаммов является позитивным признаком, потому что VIM-, IMP- и NDM-карбапенемазы обладают более высокой каталитической активностью, расширенным спектром субстратной специфичности, охватывающей практически все β -лактамы, и индифферентностью к ингибиторам β -лактамаз [7]. Все перечисленные свойства говорят о большей клинической и эпидемиологической опасности МБЛ-продуцирующих бактерий.

Полученные нами данные о контроле устойчивости к имипенему и меропенему лишь двумя генами (OXA-23 и OXA-40) не противоречат информации о распространенности генов, определяющих карбапенем-резистентность госпитальных штаммов *A. baumannii*. OXA-23- и OXA-40-подобные гены являются характерными для нозокомиальных изолятов ацинетобактерий во многих регионах мира, включая европейские страны [12].

В трех случаях нами установлены интересные факты наличия у одного штамма одновременно двух генов (bla_{OXA-23} и bla_{OXA-40}). Хотя такие случаи и являются редкими, они были описаны ранее. Исследования, проводившиеся в Мексике, выявили наличие у одного штамма одновременно генов OXA-58 и OXA-239 (OXA-23-подобный ген) [16].

Исследование подтвердило высокую степень соответствия между результатами фенотипического тестирования чувствительности к карбапенемам и ПЦР-определением генов карбапенемаз.

Был зарегистрирован лишь один случай расхождения между результатами молекулярно-генетического и фенотипического исследования, когда у штамма с промежуточной чувствительностью к имипенему и меропенему отсутствовали гены карбапенемаз. Такие случаи нечасты, но возможны. Они могут быть обусловлены двумя причинами. Первая связана с продукцией штаммом карбапенемазы, ген которой не тестировался в настоящем исследовании. Подобные карбапенемазы встречаются редко, но их перечень включает достаточное количество разновидностей [15]. Во-вторых, отсутствие гена при наличии фенотипической нечувствительности может объясняться нелактамазными механизмами, например, эффлюкс-активностью, которая может осуществляться у ацинетобактерий в отношении представителей любых классов антибиотиков [5]. Таким образом, полученные результаты позволяют обосновать перспективность внедрения технологий молекулярно-генетического тестирования антибиотикорезистентности. Конечно, идентификация генов не может рассматриваться как абсолютная альтернатива общепринятым способам. Однако применение этого метода имеет одно важное достоинство: метод существенно ускоряет процесс тестирования резистентности, что может быть крайне важно для выбора антибиотиков в неотложных клинических случаях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (соглашение № 14.607.21.0064, уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI60714X0064).

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбич Ю.Р., Карпов И.А., Мартинович А.А., Левшина Н.Н. Особенности резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам в Республике Беларусь. Здравоохранение. 2011, 5: 25-30.
2. Дьячкова В.С., Бажукова Т.А. Механизмы резистентности микроорганизмов к β -лактамам антибиотикам. Журн. микробиол. 2014, 4: 101-109.
3. Решедько Г. К., Рябкова Е. Л., Кречикова О. И., Сухорукова М. В., Шевченко О. В., Эйдельштейн М. В., Козлов Р.С. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных

- возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2008, 10: 96-112.
4. Руднов В. А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2011, 13: 4: 294-304.
 5. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., Михайлович В.М., Маянский Н.А. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. *Вестн. РАМН.* 2014, 9-10: 39-50.
 6. Шевченко О. В., Эйдельштейн М. В., Степанова М. Н. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2007, 1: 211-218.
 7. Cornaglia G., Giamarellou H., Rossolini G. M. Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactams? *Lancet Infect. Dis.* 2011, 11 (5): 381-393.
 8. Custovic A., Smajlovic J., Hadzic S. et al. Epidemiological surveillance of bacterial nosocomial infections in the surgical intensive care unit. *Materia socio-medica.* 2014, 26 (1): 7-11.
 9. Falagas M.E., Koletsi P.K., Bliziotis I.A. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *J. Med. Microbiol.* 2006, 55 (12): 1619-1629.
 10. Fleiss J.L. Statistical methods for rates and proportions. John Wiley & Sons Inc., New York, 1981.
 11. Fritsche T.R., Sader H.S., Toleman M.A. et al. Emerging metallo-β-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 41 (Suppl. 4): S276-S278.
 12. Higgins P.G., Dammhayn C., Hackel M., Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65 (2): 233-238.
 13. Kempf M., Rolain J.M. Emergence of resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012, 39 (2): 105-114.
 14. Maragakis L.L., Perl T.M. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin. Infect. Dis.* 2008, 46 (8): 1254-1263.
 15. Perez F., Hujer A. M., Hujer K. M. et al. Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Antimicrob. Agents Chemotherapy.* 2007, 51 (10) : 3471-3484
 16. Tamayo-Legorreta E.M., Garza-Ramos U., Barrios-Camacho H. et al. Identification of OXA-23 carbapenemases: novel variant OXA-239 in Acinetobacter baumannii ST758 clinical isolates in Mexico. *New Microbes New Infect.* 2014, 2 (6): 173-174.
 17. Zarrilli R., Pournaras S., Giannouli M., Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii clonal lineages. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013, 41 (1): 11-19.

Поступила 10.05.15

Контактная информация: Чеботарь Игорь Викторович, д.м.н.,
119991, Москва, Ломоносовский пр., 2, р.т. (495)967-14-20

*И.В.Фельдблюм¹, А.М.Николаева², К.А.Павроз¹, Т.В.Данилина²,
О.Ю.Соснина², Т.В.Вязникова², А.Е.Ершов², Д.М.Трофимов², А.В.Полушкина¹*

БЕЗОПАСНОСТЬ И ИММУНОГЕННОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ, СТОЛБНЯКА, ГЕПАТИТА В И Hib-ИНФЕКЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ БЕСКЛЕТОЧНЫЙ КОКЛЮШНЫЙ КОМПОНЕНТ, ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ВЗРОСЛЫХ

¹Пермский государственный медицинский университет; ²НПО «Микроген», Москва

Цель. Изучение безопасности, реактогенности и иммунологической эффективности отечественной комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша (ацеллюлярный компонент), столбняка, гепатита В и Hib-инфекции при иммунизации добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет. *Материалы и методы.* Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и требованиями, регламентированными Хельсинской декларацией и Надлежащей клинической практикой (ICHGCP). В простом нерандомизированном клиническом исследовании приняли участие 20 взрослых добровольцев, средний возраст которых составил 46,9 лет. *Результаты.* Зарегистрированные поствакцинальные реакции (как местные, так и системные) были слабой и средней степени выраженности, купировались самостоятельно на 2 — 3 сутки без применения медикаментозной терапии. Поствакцинальных осложнений отмечено не было. Показатели общего и биохимического анализов крови, мочи, содержание IgE в динамике иммунизации находились в пределах нормы. Однократное введение вакцины аАКДС-ГепВ+Hib лицам от 18 до 60 лет обусловило выработку антител ко всем компонентам препарата. Фактор сероконверсии колебался от 6,9 до 53,5. *Заключение.* Полученные результаты позволяют рекомендовать данную вакцину для оценки ее безопасности, реактогенности, иммунологической и профилактической эффективности в рандомизированных клинических исследованиях в наблюдениях на детях.

Журн. микробиол., 2016, № 1, С. 46—51

Ключевые слова: комбинированная вакцина аАКДС-ГепВ+Hib, иммунизация, взрослые 18 — 60 лет, безопасность, иммуногенность

*I.V.Feldblyum¹, A.M.Nikolaeva², K.A.Pavroz¹, T.V.Danilina²,
O.Yu.Sosnina², T.V.Vyaznikova², A.E.Ershov², D.M.Trofimov², A.V.Polushkina¹*

SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF A NATIONAL COMBINED VACCINE AGAINST PERTUSSIS, DIPHTHERIA, TETANUS, HEPATITIS B AND Hib-INFECTION, CONTAINING ACELLULAR PERTUSSIS COMPONENT, DURING IMMUNIZATION OF ADULTS

¹Perm State Medical University; ²«Microgen», Moscow, Russia

Aim. Study safety, reactogenicity and immunologic effectiveness of a national combined vaccine against diphtheria, pertussis (acellular component), tetanus, hepatitis B and Hib-infection during immunization of volunteers aged 18 — 60 years. *Materials and methods.* The study was carried out in accordance with ethical standards and requirements, regulated by Helsinki declaration and Good clinical practice (ICHGCP). In a simple non-randomized clinical trial 20 adult volunteers took part, the mean age of those was 46.9 years. *Results.* Registered post-vaccination reactions (both local and systemic) were mild and of moderate degree of severity, stopped independently after 2 — 3 days without administration of drug treatment. Postvaccinal complications were not noted. Parameters of general and biochemical analysis of blood, urine, IgE content in dynamics of immunization were within normal limits. A single administration of aAPDT-HepB+Hib to individuals aged 18 — 60 years resulted in development of antibodies against all the components of the preparation. Seroconversion factor fluctuated from 6.9 to 53.5. *Conclusion.* The results obtained allow to recommend the vaccine for evaluation of its safety, reactogenicity,