

Stanley A. Plotkin<sup>1</sup>, Johannes Liese<sup>2</sup>, Shabir A. Madhi<sup>3</sup>, Esteban Ortiz<sup>4</sup><sup>1</sup> Компания Ваксонсалт (Vaxconsult), Пенсильвания, США<sup>2</sup> Детский университетский госпиталь, Вюрцбург, Германия<sup>3</sup> Университет Витватерсранда, Йоханнесбург, ЮАР<sup>4</sup> Санофи Пастер, Лион, Франция

## Вакцина АБКДС-ИПВ//PRP~T: обзор 16-летнего опыта клинического применения

### Контактная информация:

Стенли Плоткин, Почетный профессор Университета Пенсильвании, США

Адрес: Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur, 2 Avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon,

тел.: +33 437 377 258, fax: +33 437 377, e-mail: 171esteban.ortiz@sanofipasteur.com

Статья поступила: 29.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

Благодаря низкой реактогенности, подтвержденной эффективности и включенным в состав ацеллюлярному (бесклеточному) коклюшному компоненту и инактивированной полиовакцине, многокомпонентные комбинированные вакцины в настоящее время широко используют в национальных программах иммунизации по всему миру. Мы представляем обзор 16-летнего опыта клинического применения комбинированной вакцины Пентаксим (АБКДС-ИПВ//PRP~T; Санофи Пастер, Франция), содержащей бесклеточный коклюшный компонент, дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, инактивированную полиовакцину и очищенный капсульный полисахарид (PRP) гемофильной палочки типа b (*Haemophilus influenzae* type b, Hib), конъюгированный со столбнячным протеином (Т). Исследования продемонстрировали высокую иммуногенность первичной вакцинации Пентаксимом независимо от этнических характеристик популяции и схемы введения. Ревакцинация на втором году жизни также приводила к выраженному иммунному ответу на каждый из антигенов. Кроме того, результаты 10-летнего национального исследования в Швеции продемонстрировали эффективность исследуемой вакцины в контроле заболеваемости коклюшем. Как и другие комбинированные вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный компонент, вакцина хорошо переносится, при этом ее характеристики безопасности при первичной вакцинации и ревакцинации лучше, чем у комбинированных вакцин, содержащих цельноклеточный коклюшный компонент.

**Ключевые слова:** эффективность, иммуногенность, детская комбинированная вакцина, пятикомпонентная, Пентаксим, общественное здоровье, безопасность.

Вакцины в целом являются экономически эффективным средством профилактики и контроля инфекционных болезней на популяционном уровне [1]. Их повсеместное применение позволило взять под контроль такие болезни, как дифтерия, столбняк, коклюш

(используя цельноклеточные или бесклеточные коклюшные вакцины), полиомиелит (оральная полиовакцина [ОПВ] или инактивированная полиовакцина [ИПВ]) и инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae* тип b (ХИБ) [2–6].

Stanley A. Plotkin<sup>1</sup>, Johannes Liese<sup>2</sup>, Shabir A. Madhi<sup>3</sup>, Esteban Ortiz<sup>4</sup><sup>1</sup> Vaxconsult, PA, USA<sup>2</sup> University Children's Hospital, Wurzburg, Germany<sup>3</sup> Department of Science and Technology/National Research Foundation: Vaccine Preventable Diseases and Medical Research Council: Respiratory & Meningeal Pathogens Research Unit, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa<sup>4</sup> Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur, 2 Avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon, France

## A DTaP–IPV//PRP~T vaccine: a review of 16 years' clinical experience

Owing to their low reactogenicity, confirmed efficacy and availability in combination vaccines, acellular pertussis (aP)-inactivated poliovirus (IPV) combined vaccines are now included in various national immunization programs worldwide. We provide an overview of 16 years of clinical experience with a diphtheria (D), tetanus (T), aP, IPV and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) polysaccharide conjugated to tetanus protein (PRP~T) combined vaccine (DTaP–IPV//PRP~T — Pentaxim, Sanofi Pasteur, France). Good immunogenicity has been demonstrated after primary vaccination with Pentaxim, regardless of the population ethnicity and primary vaccination schedule. A booster vaccination in the second year of life also resulted in a high immune response for each antigen. Furthermore, 10 years of national surveillance in Sweden has demonstrated the effectiveness of Pentaxim in controlling pertussis. As is the case for other aP-containing combined vaccines, Pentaxim is well tolerated, with the safety profile being better than for whole-cell pertussis-containing combination vaccines for primary and booster vaccinations.

**Key words:** efficacy, immunogenicity, pediatric combined vaccine, pentacomponent Pentaxim, public health, safety.

В соответствии с Глобальным видением и стратегией иммунизации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) основные трудности реализации программ иммунизации заключаются в необходимости вакцинации большего числа людей с помощью существующих и новых вакцин, особенно в регионах, в которых система здравоохранения и инфраструктура слабо развиты, а также в удовлетворении растущих потребностей в иммунизации [7]. Тем не менее, главным препятствием для повсеместного применения жизненно важных вакцин остается неравенство в доступе к медицинской помощи.

За прошедшее десятилетие увеличилось число зарегистрированных вакцин, рекомендуемых для применения у младенцев и более старших детей. Существующие программы иммунизации должны быть усилены путем повышения приверженности населения к иммунизации, своевременности проведения вакцинации, а также повышения безопасности и эффективности вакцин [1].

Разработка комбинированных вакцин привлекла активное внимание и стала одним из приоритетных вопросов здравоохранения. Кроме того, их использование в настоящее время рекомендуется ВОЗ. Такие вакцины позволяют уменьшить затраты на иммунизацию и повысить приверженность населения к вакцинации [8, 9], а также позволяют расширить программы иммунизации у детей первого года жизни [8, 10]. Комбинированные вакцины, включающие цельноклеточные антигены *Bordetella pertussis*, дифтерийный и столбнячный анатоксины (АцКДС-вакцины), занимают центральное место в Расширенной программе иммунизации ВОЗ. Кроме того, включение новых антигенов в существующие комбинированные вакцины обеспечивает ранний и высокий охват населения иммунизацией за счет соблюдения установленных календарей прививок [11–13]. Тем не менее, важно быть уверенным, что безопасность, иммуногенность и эффективность комбинированного введения нескольких вакцинных антигенов выгодно отличается от их введения по отдельности. Другие преимущества комбинированных вакцин заключаются в сокращении числа необходимых инъекций и сопутствующем уменьшении эпизодов боли, испытываемой детьми [11–14].

В данной статье приводится обзор мирового клинического опыта применения комбинированной вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т; DTaP-IPV//PRP~Т; производство Санофи Пастер (выпускается на рынок под названиями Пентавак в Западной Европе и Пентаксим в остальной части мира). Кроме того, в ней обсуждаются выгоды для здравоохранения и экономики, связанные с включением этой вакцины в национальные программы иммунизации детей.

#### **Ущерб от детских болезней и разработка вакцин**

Дифтерия, столбняк, коклюш и ХИБ-инфекции по-прежнему являются основными причинами заболеваний и смертей, предотвращаемых вакцинацией, среди детей в возрасте младше 5 лет, хотя благодаря плановой вакцинации удалось значительно снизить бремя этих болезней во всем мире [15–17]. Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита, предложенная ВОЗ, позволила достичь значительного прогресса в предотвращении распространения дикого полиовируса на глобальном уровне [18]. В результате массовой вакцинации в настоящее время три основных региона мира объявлены свободными от полиомиелита, хотя глобальная его ликвидация пока не достигнута [19].

Использование оральной полиовакцины Сэбина привело к большому успеху в борьбе за искоренение полиомиелита, однако мутации живых ослабленных вакцинных

полиовирусов, входящих в ОПВ, в ходе их репликации в организме привитых приводят к появлению полиовирусов с повышенной нейровирулентностью. В этой связи вакцино-ассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) и полиовирусы вакцинного происхождения (ПВВП) представляют собой риски, связанные с дальнейшим использованием оральной полиовакцины [18, 20–25]. В 2004 г. ВОЗ в докладе, посвященном Глобальной инициативе по ликвидации полиомиелита, подчеркнула необходимость использования соответствующих стратегий, позволяющих «гарантировать, что ни один ребенок никогда больше не будет парализован диким или вакцинным полиовирусом» [26]. ВОЗ рекомендовала прекратить использование оральной полиовакцины в эпоху после искоренения этой болезни [18, 24]. В этой связи большое значение имеет переход на инактивированную полиовакцину [27], которому будет способствовать широкое включение этого компонента в комбинированные вакцины. Отдельные страны смогут принять свое собственное решение о том, прекратить ли вакцинацию против полиомиелита или перейти на инактивированную полиовакцину [18], чтобы обеспечить постоянную защиту от полиомиелита. В США, Канаде и большинстве европейских стран ОПВ уже заменена на ИПВ без какого-либо ухудшения уровня охвата населения вакцинацией против полиомиелита [28]. Другие страны, такие как Мексика, Республика Коста-Рика, Турция, Республика Корея, Южная Африка, Австралия и Новая Зеландия также включили инактивированную полиовакцину в свои национальные программы иммунизации [29]. Применение инактивированной полиовакцины не связано с рисками появления вакцино-ассоциированного паралитического полиомиелита или полиовируса вакцинного происхождения, характерными для использования оральной полиовакцины.

Вакцины, сочетающие цельноклеточные коклюшные антигены с дифтерийным и столбнячным анатоксинами (АцКДС-вакцины), эффективны в снижении заболеваемости коклюшем и смертности от него. Тем не менее, озабоченность по поводу побочных реакций и в целом высокая реактогенность после введения традиционных цельноклеточных коклюшных вакцин (особенно после ревакцинирующей дозы или в старших возрастных группах) привели к разработке бесклеточных вакцин.

Бесклеточные вакцины против коклюша менее реактогенны, чем цельноклеточные [30, 31]. Так, Pichichero и соавт. [31] показали, что лихорадка после введения бесклеточной АцКДС-вакцины возникала у 15,7% детей, тогда как после введения цельноклеточной АцКДС-вакцины — у 31,3% детей; другие симптомы, включая покраснение и отек, также указывали на меньшую реактогенность бесклеточной АцКДС-вакцины. Более низкая реактогенность приводит к уменьшению расходов, связанных с нежелательными явлениями после применения АцКДС-вакцин. Таким образом, вакцинация с помощью бесклеточной коклюшной вакцины потенциально экономически эффективна и даже позволяет снизить расходы, увеличивая охват населения благодаря лучшим характеристикам безопасности по сравнению цельноклеточными коклюшными вакцинами [32–34].

Компания Санофи Пастер разработала комбинированную вакцину АбКДС-ИПВ//PRP~Т (антиген PRP~Т — это полисахарид Hib, конъюгированный со столбнячным анатоксином). Состав вакцины приводится в табл. 1. Поскольку данная вакцина не содержит поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), это дает возможность использовать вакцину против гепатита В у детей в воз-

Таблица 1. Состав вакцины Пентаксим

Компонент	Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит
Очищенный дифтерийный токсин	Минимум 30 МЕ
Очищенный столбнячный токсин	Минимум 40 МЕ
Адсорбированный очищенный коклюшный токсин	25 мг
Адсорбированный очищенный филаментозный гемагглютинин	25 мг
Инактивированный вирус полиомиелита Тип 1 (штамм Mahoney) Тип 2 (штамм MEF-1) Тип 3 (штамм Saukett)	40 D ед 8 D ед 32 D ед
Полисахарид <i>Haemophilus influenzae</i> типа b, конъюгированный со столбнячным анатоксином	10 мг
Алюминия гидроксид (адъювант)	0,3 мг
2-феноксиэтанол в этаноле (консервант)	2,5 мл
Формальдегид (консервант)	12,5 мг
Трометамол (вспомогательное вещество)	0,6 мг
Сахароза (вспомогательное вещество)	42,5 мг
Среда Хенкса 199 (не содержит фенолового красного) (растворитель)	0,05 мл
Вода для инъекций (растворитель)	До 0,5 мл

Примечание. Единица D — уровни D-антигена; ME — международные единицы.

расте до 1 и 6 мес по плану иммунизации национальных календарей, при этом введение первой дозы сразу же после рождения имеет большое значение в плане минимизации риска неонатальной инфекции в результате вертикальной передачи вируса от матери к ребенку [35].

#### Описание препарата

Комбинированная вакцина АбКДС-ИПВ//PRP~Т компании Санофи Пастер поставляется в виде лиофилизированного компонента PRP~Т, который непосредственно перед введением вакцины подлежит восстановлению путем смешивания с суспензией АбКДС-ИПВ в шприце. Компоненты PRP~Т и инактивированной полиовакцины также зарегистрированы как моновалентные вакцины под торговыми названиями Акт-ХИБ (Санофи Пастер) и Имовакс Полио (Санофи Пастер), соответственно; обе вакцины сертифицированы ВОЗ [36].

Впервые вакцина АбКДС-ИПВ//PRP~Т компании Санофи Пастер была зарегистрирована в 1997 г. в Швеции и в настоящее время применяется более чем в 100 странах; за этот период во всем мире было распространено более 87 млн доз вакцины. Вакцина соответствует требованиям фармакопеи Европейского Союза, касающимся состава и качества вакцины, производится в соответствии с нормами Надлежащей практики производства (GMP).

#### Обзор мирового опыта применения

АбКДС-ИПВ//PRP~Т — одна из первых 5-валентных вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом, доступная в мировом масштабе; вначале была зарегистрирована в Европе, а затем по всему миру. Вакцина разрешена для применения по схеме трехкратной первичной вакцинации в течение первого года жизни и/или ревакцинации на втором году жизни. В отдельных странах график вакцинации может быть адаптирован к местным программам иммунизации. В этом отношении безопасность и иммуногенность вакцины были подтверждены при введении в возрасте 6, 10 и 14 нед (рекомендуемый график для Расширенной программы иммунизации ВОЗ) [37–40], 2, 3 и 4 мес [41, 42], 2, 3 и 4 мес с введением ревакцинирующей

щей дозы [43–45], 2, 4 и 6 мес [46, 47], 2, 4 и 6 мес с введением ревакцинирующей дозы [44, 48–51], а также 3, 5 и 12 мес [48, 49]. В табл. 2 представлены данные о клинических исследованиях вакцины, которые проводились в соответствии с международными и локальными правилами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и требованиями, предъявляемыми к проведению клинических исследований. Эти исследования рассматриваются в данной статье, хотя следует отметить, что ряд факторов, таких как этнические различия между популяциями и разные графики введения, могут ограничивать сопоставимость данных между разными исследованиями. По этой причине мы не проводили формальный мета-анализ и принимаем эти различия во внимание в нашем обсуждении и обзоре имеющихся данных.

#### Общая безопасность вакцины

Обеспокоенность по поводу эффективности и реактогенности вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом привела к разработке очищенных бесклеточных коклюшных вакцин [3]. Такие вакцины, содержащие очищенные антигены *B. pertussis*, лучше переносятся, чем комбинированные АцКДС-вакцины, причем как при первичной вакцинации, так и при ревакцинации, при этом частота нежелательных реакций при их применении значительно меньше [3, 30, 31, 52, 53]. Так, Программа активного мониторинга иммунизации (Immunization Monitoring Program Active — IMPACT) в Канаде продемонстрировала снижение частоты развития фебрильных судорог, приведших к госпитализации, после внедрения вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом (бК) по сравнению с вакцинами с цельноклеточным коклюшным компонентом (цК) на 79% (с 1,21 случая в мес за период 1995–1996 гг. до 0,25 случаев в мес за период 1998–2001 гг.;  $p = 0,0000084$ ), а также снижение частоты развития коллаптоидного (гипотоническо-гипореактивного) синдрома (который может возникнуть в ответ на любую вакцинацию) на 60–67% (с 1,29 случаев госпитализации в мес за период 1995–1996 гг. до 0,42 случаев госпитализации в мес за период 1998–2001 гг.;  $p = 0,0012$ ) [54].

**Таблица 2.** Обзор клинических исследований вакцины АбКДС-ИВП или Пентаксима с оценкой серий первичной вакцинации и ревакцинации

Исследование	Страна (год)/номер клинического исследования†	Фаза	Дозы	График	Тип исследования	Вакцины	Дети грудного/раннего возраста (n)	Возраст на момент включения	Ссылка
1	Франция (1989)	III	Три дозы и/или бустерная доза	3, 4, 5, 17–20 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ АцКДС-ИПВ	108 56	3 мес	[Неопубл. данные, Sanofi Pasteur]
2	Франция (1994)	III	Три дозы и бустерная доза	2, 3, 4, 15 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ АбКДС-ИПВ + отдельно Акт-ХИБ™	224 224	2 мес	[43]
3	Франция (1995)	III	Три дозы и бустерная доза	2, 3, 4, 18 мес	Безопасность	АбКДС-ИПВ//ХИБ АбКДС-ИПВ + отдельно Акт-ХИБ	1090 1105	2 мес	[45]
4	Чили (1994)	III	Три дозы	2, 4, 6 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ АбКДС-ИПВ + отдельно Акт-ХИБ АбКДС-ИПВ	144 141 140	2 мес	[46]
5	Франция (1994)	III	Три дозы и бустерная доза	2, 3, 4, 15 мес против 2, 4, 6, 15 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ	212	2 мес	[44]
6	Швеция (1996)	III	Две или три дозы и бустерная доза	2, 4, 6, 13 мес против 3, 5, 12 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ	236	2 мес	[48, 49]
7	Франция (1998)	III	Три дозы	2, 4, 6 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ + гепатит В АбКДС-ГВ-ИПВ-ХИБ	423 425	2 мес	[47]
8	Турция (1996)	IV	Три дозы	2, 3, 4 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ + гепатит В	162	2 мес	[41]
9	Филиппины (2006)/ NCT00254917	III	Три дозы и бустерная доза	6, 10, 14 нед; бустерная доза в возрасте 18–19 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ + рекомбинантная вакцина против гепатита В в возрасте 0, 6, 14 нед (группа А) или 6, 10, 14 нед (группа В)	424	6 нед	[37] Бустерная доза: [Неопубл. данные, Sanofi Pasteur]
10	ЮАР (2008)/ NCT00254969	III	Три дозы и бустерная доза	6, 10, 14 нед; бустерная доза в возрасте 18–19 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ + рекомбинантная вакцина против гепатита В в возрасте 0, 6, 14 нед	212	6 нед	[39, 40]

Таблица 2. Продолжение

Исследование	Страна (год)/номер клинического исследования†	Фаза	Дозы	График	Тип исследования	Вакцины	Дети грудного/раннего возраста (n)	Возраст на момент включения	Ссылка
11	Индия (2008)/NCT00259337	III	Три дозы и бустерная доза	6, 10, 14 нед; бустерная доза в возрасте 18–19 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ + рекомбинантная вакцина против гепатита В в возрасте 0, 6, 14 нед или 6, 10, 14 нед	226	6 нед	[38, 63]
12	Таиланд (2008)/NCT00255021	IV	Три дозы и бустерная доза	2, 4, 6 мес; бустерная доза в возрасте 18–19 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ + рекомбинантная вакцина против гепатита В в возрасте 0, 2, 6 мес	186	2 мес	[51, 66]
13	Китай (2008)/NCT00453570	III	Три дозы и бустерная доза	2, 3, 4 мес против 3, 4, 5 мес; бустерная доза в возрасте 18–20 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ АбКДС + Акт-ХИБ + Имовакс Полио™ моновалентная вакцина	528 264	2 мес	[42, 64]
14	Франция	II	Бустерная доза	14–16 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ против АбКДС-ИПВ//ХИБ + отдельно ККП	426		[Неопубл. данные, Sanofi Pasteur]
15	Вьетнам	III	Бустерная доза	16–19 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ + отдельно гепатит А	131		[Неопубл. данные, Sanofi Pasteur]
16	Таиланд	IV	Бустерная доза	18–20 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ//ХИБ	136		[50]
17	Южная Корея	IV	Три дозы	2, 4, 6 мес	Безопасность и иммуногенность	АбКДС-ИПВ АбКДС + Имовакс Полио™	219 223	56–70 дней	[98]

Примечание. † — номер клинического исследования приводится, только если был установлен ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

БК — бесклеточная коклюшная вакцина; цК — цельноклеточная коклюшная вакцина; Д — дифтерия; ХИБ — инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae* тип b; ИПВ — инактивированная полиовакцина; ККП — корь, краснуха, паротит; ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина; С — столбняк, ГВ — вакцина против гепатита В.

### **Безопасность первичного курса иммунизации**

Было проведено 14 клинических исследований в 9 странах мира с целью оценки иммуногенности и реактогенности исследуемой вакцины или вакцины АбКДС-ИПВ при использовании графика трехкратной вакцинации в качестве первичного курса у детей (исследования № 1–13, 17; табл. 2). Во всех клинических исследованиях обе вакцины хорошо переносились, при этом частота развития покраснения и уплотнения в месте инъекции, а также других общих ожидаемых реакций была низкой (табл. 3, 4 — для графика введений в возрасте 2, 3 и 4 мес во Франции; табл. 5\* — для графика введений в возрасте 6, 10 и 14 нед вместе с вакциной против гепатита В на Филиппинах, в ЮАР и Индии; в возрасте 2, 4 и 6 мес вместе с вакциной против гепатита В в Таиланде; табл. 6\* — для графиков введения в возрасте 2, 3 и 4 мес и 3, 4 и 5 мес в Китае).

Крупное исследование безопасности во Франции (исследование № 3, табл. 2) [45] показало, что вакцина отличается низкой частотой развития симптомов, требующих обращения к врачу или медицинского наблюдения. В частности, симптомы, потребовавшие обращения к врачу или медицинского наблюдения и связанные с вакцинацией, возникали при введении всего 0,8% из 3211 доз. Большинство симптомов были обычными и предсказуемыми. Частота развития этих симптомов, потребовавших обращения к врачу или медицинского наблюдения, была примерно такой же, как и при введении контрольных вакцин (АбКДС-ИПВ и ХИБ-вакцины при одновременном введении, но в разные места). Что касается других частых нежелательных явлений, при проведении курса первичной иммунизации тремя дозами вакцины покраснение в месте инъекции наблюдалось после введения 9,5% от общего числа введенных доз, лихорадка ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) — после введения 9,3% доз, высокая лихорадка ( $\geq 39^\circ\text{C}$ ) — после введения 0,9% доз, раздражительность — после введения 15,1% доз. Частота этих обычных нежелательных явлений была такой же, как и после введения контрольных вакцин [45].

В двух других исследованиях во Франции оценивали безопасность курса первичной иммунизации вакциной у детей при введении в возрасте 2, 3 и 4 мес (исследования № 2 и 5, табл. 2) [43, 44]. В этих трех французских исследованиях более 2800 детей получили три дозы вакцины АбКДС-ИПВ или вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т. Показатели частоты местных и общих реакций после иммунизации по этому графику в данных исследованиях приводятся в табл. 3 и 4 и свидетельствуют о более низкой реактогенности первой дозы по сравнению со второй и третьей дозами курса первичной вакцинации.

В исследовании в Швеции сравнивали первичные серии иммунизации с введением исследуемой вакцины в возрасте 2, 4 и 6 мес (352 дозы), либо в возрасте 3 и 5 мес (225 доз) (исследование № 6, табл. 2) [48]. В этом исследовании не отмечалось случаев развития гипотоническо-гипореактивного синдрома, судорог или необычного плача, и ни одно из серьезных нежелательных явлений не было расценено как связанное с вакцинацией.

В более поздних исследованиях первичную вакцинацию проводили в соответствии с рекомендуемым расширенной Программой иммунизации графиком вакци-

наций в возрасте 6, 10 и 14 нед (исследования № 9–11, табл. 2) и в возрасте 2, 4 и 6 мес (исследование № 12, табл. 2). Результаты оценки безопасности суммарно представлены в табл. 5\*. Реактогенность исследуемой вакцины в каждом из исследований была приемлемой (местные или общие реакции возникали приблизительно у 60% участников), случаев развития гипотоническо-гипореактивного синдрома не было.

В некоторых из недавних исследований, описанных ранее, детям во время курса первичной вакцинации исследуемой вакциной, состоявшей из 3 доз, одновременно вводили рекомбинантную вакцину против гепатита В, но в другой участок тела (исследования № 9–12, табл. 2). Эти исследования продемонстрировали приемлемую реактогенность по уровням ожидаемых реакций, когда вакцины вводили одновременно, независимо от графика вакцинации (табл. 5\*), при этом реактогенность вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т была примерно такой же, как и моновалентной рекомбинантной вакцины против гепатита В.

Во время исследования вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т в Китае, препарат вводившийся трехкратно в ходе курса первичной вакцинации, сравнивали с АбКДС (производство Института биологических препаратов, Вухан, Китай), ИПВ и конъюгированной ХИБ-вакциной (исследование № 13, табл. 2). И вновь Пентаксим хорошо переносился при введении по двум разным схемам (табл. 6\*).

### **Безопасность ревакцинации при использовании вакцины**

Препарат вводили с целью ревакцинации детям на втором году жизни в трех исследованиях фазы III во Франции (исследования № 2, 3 и 5, табл. 2), в Южной Африке (исследование № 10, табл. 2), Индии (исследование № 11, табл. 2), Китае (исследование № 13, табл. 2), Вьетнаме (исследование № 15, табл. 2), в исследовании фазы II во Франции (исследование № 14, табл. 2), а также в двух исследованиях фазы IV в Таиланде (исследования № 12 и 16, табл. 2).

В каждом из исследований переносимость вакцины при ревакцинации была хорошей (соответствующие результаты недавно проведенных исследований в Южной Африке, Индии, Таиланде и Китае приводятся в табл. 7\*; данные из более ранних исследований не приводятся в связи с небольшими отличиями в определениях нормальных вакцинальных реакций), тем не менее, по сравнению с первичным курсом (табл. 5\*) введение ревакцинирующей дозы ассоциировалось с более высокой частотой развития реакций в месте введения (как и предполагалось в работе [55]).

Клинические исследования, проведенные у детей в возрасте 4–7 лет во Франции и Великобритании, продемонстрировали хорошую переносимость комбинированной вакцины АбКДС-ИПВ (Тетраксим; Санофи Пастер), которая содержит те же дифтерийные, столбнячные, БК и ИВП антигены, что и исследуемая вакцина. Большинство нежелательных реакций относились к нормальным поствакцинальным реакциям, были преходящими и имели легкую или умеренную степень тяжести. Частота нежелательных явлений была выше, чем в ходе первичного курса вакцинации, как и ожидалось (см. выше), при этом случаев развития серьезных нежелательных явлений, связанных с вакциной, не отмечалось [55–57].

\* Таблицы, помеченные звездочкой, не приведены в данной статье, но будут опубликованы на сайте журнала по адресу spr-journal.ru

Таблица 3. Частота развития местных реакций после проведения серий первичной вакцинации Пентаксимом в возрасте 2, 3 и 4 мес у детей во Франции

	Исследование	Доза 1				Доза 2				Доза 3				Любая доза				Всего (любая вакцина)	
		АБКДС-ИПВ		АБКДС-ИПВ//ХИБ		АБКДС-ИПВ		АБКДС-ИПВ//ХИБ		АБКДС-ИПВ		АБКДС-ИПВ//ХИБ		АБКДС-ИПВ		АБКДС-ИПВ//ХИБ			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Любая	2	224	13,8	221	19,5	222	15,3	220	28,2	221	13,6	220	20,9	667	14,2	661	22,8	1328	18,5
	3	1081	15,3	1099	15,2	1071	17,0	1082	20,1	1050	16,2	1067	20,5	3202	16,1	3248	18,6	6450	17,4
	5	–	–	106	19,8	–	–	105	24,8	–	–	105	22,9	–	–	316	22,5	316	22,5
	Всего	1305	15,0	1426	16,2	1293	16,7	1407	21,7	1271	15,7	1392	20,8	3896	15,8	4225	19,6	8094	17,8
	95% ДИ		[13,1–17,0]		[14,3–18,1]		[14,7–18,7]		[19,6–23,9]		[13,7–17,7]		[18,6–22,9]		[14,7–17]		[18,4–20,7]		[16,9–18,6]
Покраснение (> 2 см)	2	224	6,7	221	7,2	222	5,4	220	16,4	221	7,2	220	15,0	667	6,4	661	12,9	1328	9,6
	3	1081	7,2	1099	7,0	1071	11,3	1082	12,8	1050	10,1	1067	13,7	3202	9,5	3248	11,1	6450	10,3
	5	–	–	106	6,6	–	–	105	11,4	–	–	105	7,6	–	–	316	8,5	316	8,5
	Всего	1305	7,1	1426	7,0	1293	10,3	1407	13,2	1271	9,6	1392	13,4	3896	9,0	4225	11,2	8094	10,1
	95% ДИ		[5,8–8,7]		[5,7–8,5]		[11,4–15,0]		[11,4–15,0]		[8,0–11,5]		[11,6–15,2]		[8,1–10,0]		[10,2–12,1]		[9,5–10,8]
Уплотнение (> 2 см)	2	224	8,5	221	14,5	222	12,6	220	20,9	221	10,0	220	16,4	667	10,3	661	17,2	1328	13,8
	3	1081	11,4	1099	12,2	1071	13,0	1082	16,1	1050	12,8	1067	15,0	3202	12,4	3248	14,4	6450	13,4
	5	–	–	106	16,0	–	–	105	19,0	–	–	105	17,1	–	–	316	17,4	316	17,4
	Всего	1305	10,9	1426	12,8	1293	12,9	1407	17,1	1271	12,3	1392	15,4	3896	12,0	4225	15,1	8094	13,6
	95% ДИ		[9,2–12,6]		[11,1–14,6]		[11,1–14,7]		[15,1–19,0]		[10,5–14,1]		[13,5–17,3]		[11,0–13,0]		[14,0–16,2]		[12,9–14,4]

Примечание. Исследования № 2, 3 и 5 взяты из табл. 2. Данные собирали в течение 3 дней после каждой вакцинации.

n — число введенных доз; % — процент реакций по отношению к общему числу введенных доз; БК — бесклеточная коклюшная вакцина; цК — цельноклеточная коклюшная вакцина; Д — дифтерия; ХИБ — инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae* тип b; ИПВ — инактивированная полиоэвакцина; ККП — корь, краснуха, паротит; ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина; С — столбняк. Данные взяты из публикаций [43–45].

**Таблица 4.** Частота развития общих реакций после проведения серий первичной вакцинации Пентаксимом в возрасте 2, 3 и 4 мес у детей во Франции

	Исследование	Доза 1				Доза 2				Доза 3				Любая доза				Всего (любая вакцина)	
		АБКДС-ИПВ		АБКДС-ИПВ//ХИБ		АБКДС-ИПВ		АБКДС-ИПВ//ХИБ		АБКДС-ИПВ		АБКДС-ИПВ//ХИБ		АБКДС-ИПВ		АБКДС-ИПВ//ХИБ			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Раздражительность	2	224	37,1	221	14,9	222	18,9	220	17,7	221	13,6	220	10,0	667	23,2	661	14,2	1328	18,8
	3	1083	25,6	1099	17,2	1073	19,1	1086	15,7	1055	14,0	1069	12,3	3211	19,6	3254	15,1	6465	17,3
	5	–	–	106	18,9	–	–	105	21,9	–	–	105	15,2	–	–	316	18,7	316	18,7
	Всего	1307	27,5	1426	17,0	1295	19,1	1411	16,5	1276	13,9	1394	12,1	3878	20,2	4231	15,2	8109	17,6
	95% ДИ		[25,1–30,0]		[15,0–18,9]		[16,9–21,2]		[14,6–18,5]		[12,0–15,9]		[10,4–13,8]		[19,0–21,5]		[14,1–16,3]		[16,8–18,5]
Плач	2	224	0,9	221	0	222	0	220	0	221	0	220	0	667	0,3	661	0	1328	0
	3	1083	0,1	1099	0,3	1073	0	1086	0	1055	0,2	1069	0,2	3211	0,09	3254	0,15	6465	0,12
	5	–	–	106	0	–	–	105	0	–	–	105	0	–	–	316	0	316	0
	Всего	1307	0,23	1426	0,21	1295	0	1411	0	1276	0,16	1394	0,14	3878	0,13	4231	0,12	8109	0,12
	95% ДИ		[0,05–0,67]		[0,04–0,61]		[0–0,28]		[0–0,26]		[0,02–0,57]		[0,02–0,52]		[0,04–0,30]		[0,04–0,28]		[0,06–0,23]
Сонливость	2	224	12,1	221	14,5	222	9,0	220	10,0	221	4,5	220	5,5	667	8,5	661	10,0	1328	8,9
	3	1083	14,3	1099	14,3	1073	8,7	1086	8,9	1055	6,7	1069	5,9	3211	9,9	3254	9,7	6465	9,8
	5	–	–	106	12,3	–	–	105	9,5	–	–	105	4,8	–	–	316	8,9	316	8,9
	Всего	1307	13,9	1426	14,2	1295	8,7	1411	9,1	1276	6,3	1394	5,7	3878	9,7	4231	9,7	8109	9,7
	95% ДИ		[12,0–15,8]		[12,4–16,0]		[7,2–10,5]		[7,6–10,9]		[5,0–7,9]		[4,6–7,1]		[8,7–10,7]		[8,8–10,7]		[9,0–10,4]
Лихорадка 38–39°C	2	224	11,6	221	4,5	222	10,8	220	14,1	221	10,9	220	11,8	667	11,1	661	10,1	1328	10,6
	3	1024	7,7	1034	6,2	1006	7,8	1006	9,6	970	10,2	986	9,5	3000	8,5	3026	8,4	6026	8,5
	5	–	–	106	8,5	–	–	105	8,6	–	–	105	6,7	–	–	316	7,9	316	7,9
	Всего	1286	8,4	1361	6,1	1228	8,3	1331	10,3	1191	10,3	1311	9,7	3667	9,0	4003	8,7	7670	8,8
	95% ДИ		[6,9–10,2]		[4,9–7,6]		[8,7–10,1]		[8,7–11,9]		[8,6–12,1]		[8,1–11,5]		[8,1–10,0]		[7,8–9,6]		[8,2–9,5]
Лихорадка > 39°C	2	224	0	221	0	222	0	220	0,5	221	0,9	220	0,9	667	0,3	661	0,5	1328	0,4
	3	1024	0,6	1034	0,3	1006	0,9	1006	1,2	970	1,4	986	1,1	3000	1,0	3026	0,9	6026	0,9
	5	–	–	106	0	–	–	105	0	–	–	105	1,0	–	–	316	0,3	316	0,3
	Всего	1286	0,5	1361	0,2	1228	0,7	1331	1,0	1191	1,3	1311	1,1	3667	0,8	4003	0,7	7670	0,8
	95% ДИ		[0,2–1,0]		[0–0,6]		[0,3–1,4]		[0,5–1,7]		[0,8–2,2]		[0,6–1,8]		[0,6–1,2]		[0,5–1,1]		[0,6–1,0]

Примечание. Исследования № 2, 3 и 5 взяты из табл. 2. Данные собирали в течение 3 дней после каждой вакцинации.

n — число введенных доз; % — процент реакций по отношению к общему числу введенных доз; БК — бесклеточная коклюшная вакцина; цК — цельноклеточная коклюшная вакцина; Д — дифтерия; ХИБ — инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae* тип b; ИПВ — инактивированная полиовакцина; ККП — корь, краснуха, паротит; ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина; С — столбняк.

Данные взяты из публикаций [43–45].



## Иммуногенность вакцины

### Анализ иммуногенности

Иммунологические оценки проводили с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) (при анализе антител против дифтерийного, столбнячного, коклюшного [КТ] токсинов и филаментного гемагглютинаина [ФГА]), серонейтрализации (при анализе антител против полиовирусов типа 1, 2 и 3) и радиоиммунного анализа (РИА) (при анализе антител против PRP). Серопротективными считали титры антител против дифтерии  $\geq 0,01$  МЕ/мл, столбняка  $\geq 0,01$  МЕ/мл, трех серотипов инактивированного полиовируса  $\geq 1:5$  или  $\geq 1:8$  (1/разв. [разведение]; в более ранних исследованиях  $\geq 1:5$ ; затем был заменен титром  $\geq 1:8$ , в соответствии с новыми рекомендациями, хотя эти два порога, как было показано, хорошо коррелируют между собой, что исключает необходимость повторного анализа исследований, в которых использовали порог  $\geq 1:5$ ) и полисахарида PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл как показателя кратковременного иммунитета и  $\geq 1$  мкг/мл как показателя долговременного иммунитета против ХИБ-инфекции [58]. Поскольку зависимость между уровнем иммунного ответа на антигены и защитой от заболевания коклюшем в настоящее время недостаточно хорошо установлена, в исследованиях, включенных в данную статью, приводились уровни сероконверсии (увеличение титра антител после вакцинации более чем в 4 раза) как при первичной вакцинации против коклюша, так и при ревакцинации [58]. Хотя опубликованные данные свидетельствуют о том, что пороговый уровень 5 Ед ИФА/мл является защитным против коклюша [58], большое значение имеют данные клинической эффективности вакцины (см. далее); в целом, зарегистрированные в настоящее время вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом продемонстрировали эффективность в профилактике и контроле коклюша [44, 59, 60].

Образцы сыворотки для измерения уровней антител после первичной вакцинации или ревакцинации обычно получали перед вакцинацией и примерно через 1 мес после введения последней дозы первичного курса или ревакцинирующей дозы. Также вычисляли уровни серопротекции (т.е. процент детей с титрами антител выше установленных защитных уровней против дифтерии, столбняка, полиомиелита и ХИБ-инфекции) и сероконверсии (т.е. процент детей с 4-кратным увеличением титра антител против коклюша [анти-КТ, анти-ФГА]) вместе с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ). Титры антител суммировали с помощью среднего геометрического титра путем вычисления антилогарифма среднего значения логарифмически трансформированных титров с их 95% доверительными интервалами. В недавних контролируемых исследованиях анализ проводили с использованием критериев не меньшей эффективности (non-inferiority).

Все образцы хранили и анализировали в референтной лаборатории Санофи Пастер во Франции или США, за исключением исследования в Китае (исследование № 13, табл. 2), в котором анализы проводили в Китайской Национальной Лаборатории с соблюдением местных требований. Отдельные методы оценки иммунного ответа были тщательным образом проверены.

### Иммуногенность комплекса первичной вакцинации

В нескольких клинических исследованиях (табл. 2) [31–48, 51] была продемонстрирована иммуногенность вакцины при проведении первичного курса вакцинации. Результаты показали, что через 1 мес после трехдозового курса первичной вакцинации серопротективные

уровни антител против дифтерии ( $\geq 0,01$  МЕ/мл) столбняка ( $\geq 0,01$  МЕ/мл), полиовирусов типа 1, 2 и 3 ( $\geq 1:5$  или  $\geq 1:8$  [1/разв.]) и *H. influenzae* типа b ( $\geq 0,15$  мкг/мл) были достигнуты у 92,2–100% детей [31–48, 51]. Уровень сероконверсии в отношении коклюшных антигенов (коклюшного токсина — КТ и филаментного гемагглютинаина — ФГА) составил 83,9–100%. Показатели иммуногенности через 1 мес после серии первичной вакцинации суммированы и отражены в табл. 8–12\*.

В целом, вакцина АбКДС-ИПВ//PRP~Т вызывала примерно такой же иммунный ответ, как и после отдельного введения вакцин АбДКС, ОПВ, ИПВ и Акт-ХИБ.

Иммунный ответ на специфические антигены при использовании различных схем первичной вакцинации подробно обсуждается в соответствующих разделах.

### Иммунный ответ против дифтерии и столбняка

Независимо от исследуемой популяции и схемы первичной вакцинации, во всех исследованиях после курса первичной иммунизации исследуемой вакциной, состоящей из 3 доз, у значительного числа детей отмечались достаточные уровни серопротекции против дифтерии и столбняка, при этом титры антител  $\geq 0,01$  МЕ/мл наблюдались у 96,1–100% детей. Средние геометрические титры антител в этих исследованиях варьировали от 0,05 до 1,21 МЕ/мл для антител против дифтерии и от 0,54 до 3,02 МЕ/мл для антител против столбняка (табл. 8\*).

В исследовании № 6 (Швеция) (табл. 2) вакцинацию назначали в возрасте 2, 4, 6 и 13 мес, либо 3, 5 и 12 мес. Серопротекция против дифтерии и столбняка наблюдалась у 100% детей, вакцинированных по любой из схем, при этом средние геометрические титры были выше у детей, прошедших вакцинацию по схеме 2–4–6 мес, чем у детей с вакцинацией по схеме 3–5 мес.

В исследовании № 13 (Китай) (табл. 2) отмечался высокий уровень серопротекции против дифтерии и столбняка ( $\geq 0,01$  МЕ/мл) практически у 100% детей, которым вводили исследуемую или контрольную вакцину (АбКДС, производство Института биологических препаратов, Вухан) по схеме 3–4–5 или 2–3–4 мес. В исследовании № 17 (Южная Корея) (табл. 2) после введения комбинированной вакцины АбКДС-ИПВ Тетраксим или отдельно АбКДС-вакцины (производство Бикен, Япония) серопротекция против дифтерии была достигнута у 99,1–100% детей.

Введение вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т по графику Расширенной программы иммунизации ВОЗ в возрасте 6, 10 и 14 нед также привело к высокому уровню серопротекции; титры антител против дифтерии  $\geq 0,01$  МЕ/мл наблюдались у 96,1–100% детей (исследования № 9–11, табл. 2), что было сопоставимо с предыдущими данными, полученными в Европе при вакцинации в возрасте 2, 4 и 6 мес [47]. Важно отметить, что несмотря на выявление до вакцинации титров антител против дифтерии или столбняка в ряде стран (например, в исследовании № 11 (Индия), табл. 2), уровень серопротекции был высоким через 1 мес после введения третьей дозы вакцины. Высокие титры антител против столбняка до начала вакцинации, вероятно, отражают наличие материнских антител: как правило, беременные женщины получают вакцинацию против столбняка с целью профилактики столбняка новорожденных [61].

### Иммунный ответ против полиомиелита

Во всех исследованиях был выявлен высокий уровень серопротекции против полиовирусов, при этом титры антител против 1, 2 и 3 типов полиовируса  $\geq 1:5$  или  $\geq 1:8$  (в зависимости от того, когда было проведено

исследование) обнаруживались у 99,0–100% детей после первичной иммунизации вакциной (3 дозы), независимо от исследуемой популяции и схемы первичной вакцинации. Средние геометрические титры антител против полиовируса варьировали для серотипа 1 от 118,0 до 2405,0 (выражено в величинах обратных к разведению [1/разв.]), для серотипа 2 — от 85,0 до 1768,0 (1/разв.) и для серотипа 3 — от 177,0 до 3003,9 (1/разв.) (табл. 11\*).

В исследовании № 6 (Швеция) (табл. 2) 100% детей были защищены от любого из серотипов после введения вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т в возрасте 2, 4 и 6 мес и не менее 99,1% были защищены после двукратного введения данной вакцины в возрасте 3 и 5 мес. Средние геометрические титры антител против полиовирусов были выше у детей, прошедших трехкратную вакцинацию в возрасте 2, 4 и 6 мес, чем двукратную вакцинацию в возрасте 3 и 5 мес. Уровень серопротекции перед ревакцинацией (в возрасте 13 мес, примерно через 6–7 мес после первичной вакцинации в возрасте 2, 4 и 6 мес) также был высоким (не менее 93,0% к каждому из серотипов).

В исследовании № 13 (Китай) (табл. 2) уровень серопротекции против полиовирусов всех трех серотипов был высоким: серопротекция была отмечена у 99,6–100% детей, которым вводили исследуемую вакцину в возрасте 3, 4 и 5 мес или в возрасте 2, 3 и 4 мес. В контрольной группе с введением моновалентной инактивированной полиовакцины серопротекция против каждого из серотипов полиовируса отмечалась у 99,6% детей.

Исследования вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т также проводились в тропических странах (Филиппины, Таиланд и Индия — исследования № 9, 11 и 12, табл. 2). Иммунный ответ после первичной вакцинации в этих исследованиях был высоким. У тайских детей после первичной вакцинации в возрасте 2, 4 и 6 мес уровень серопротекции составил 100% по каждому из серотипов [51]. После первичной вакцинации средние геометрические титры антител также были высокими: 1206,83; 1553,34 и 3003,92 (1/разв.) для полиовирусов 1, 2 и 3 типа, соответственно. На Филиппинах у всех детей титры антител против полиовирусов 1, 2 и 3 типа превысили 1:8 после первичной вакцинации в возрасте 6, 10 и 14 нед [37]. Средние геометрические титры антител достоверно увеличились по сравнению с уровнями до вакцинации для серотипа 1 с 9,2 до 569,0 (1/разв.), для серотипа 2 — с 16,5 до 769,0 (1/разв.) и для серотипа 3 — с 10,3 до 1788,0 (1/разв.). В исследовании в Индии были продемонстрированы схожие результаты [38].

Два из трех исследований с использованием графика Расширенной программы иммунизации ВОЗ (введение в возрасте 6, 10 и 14 нед; исследования № 9 и 11, табл. 2) были проведены в тропических странах (на Филиппинах и в Индии), как отмечалось ранее. Третье исследование в стране, использующей график Расширенной программы иммунизации ВОЗ (ЮАР, исследование № 10, табл. 2), подтвердило высокий уровень иммунитета против вируса полиомиелита после введения исследуемой вакцины.

#### **Иммунный ответ против ХИБ-инфекции**

В исследованиях, проведенных к настоящему времени, через 1 мес после курса первичной вакцинации АбКДС-ИПВ//PRP~Т, состоящей из 3 доз, доля привитых с концентрацией антител против PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл варьировала от 92,2 до 100%, что сопоставимо с уровнями серопротекции, полученными в случае, когда конъюгированная вакцина против ХИБ-инфекции вводилась отдельно (табл. 10\*). Уровень серопротекции был высоким, независимо от схемы вакцинации. После первичной

вакцинации доля детей с титрами антител  $\geq 1,0$  мкг/мл варьировала от 67,2 до 97,2%, а средние геометрические титры антител варьировали от 1,53 до 9,53 мкг/мл в зависимости от исследования. Хотя высокий уровень серопротекции достигается после первичной вакцинации (как отмечалось выше), в ряде исследований, в которых сравнивали комбинированные вакцины с моновалентными ХИБ-вакцинами, при анализе средних геометрических титров были выявлены различия по ответу на ХИБ-антиген. Тем не менее, такие различия не имеют клинического значения в том случае, если после курса первичной вакцинации проводится ревакцинация (см. раздел по эффективности).

В рандомизированном контролируемом исследовании № 2 (Франция) (табл. 2) у детей в возрасте 2, 3 и 4 мес проводили курс первичной иммунизации с введением АбКДС-ИПВ-вакцины и конъюгированной ХИБ-вакцины (PRP~Т) в один, либо в разные участки тела. В этом исследовании через 1 мес после проведения серии первичной вакцинации титры антител против PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл были достигнуты у 97,6% человек. В группах с применением вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т или моновалентной ХИБ-вакцины средние геометрические титры антител против PRP увеличились с 0,09 до 1,95 мкг/мл и с 0,08 до 5,18 мкг/мл, соответственно. В другом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном во Франции (исследование № 5, табл. 2), назначение вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т в возрасте 2, 4 и 6 мес, либо в возрасте 2, 3 и 4 мес, привело к одинаково высоким уровням серопротекции (не менее 98,0%) по титрам антител против PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл. В этом исследовании титры антител против PRP  $\geq 1,0$  мкг/мл наблюдались у 89,3 и 70,0% детей после курса вакцинации в возрасте 2, 4 и 6 мес и 2, 3 и 4 мес, соответственно. Средние геометрические титры антител против PRP составили 4,68 и 1,66 мкг/мл после курса вакцинации в возрасте 2, 4 и 6 мес и в возрасте 2, 3 и 4 мес, соответственно.

Исследование № 4 (Чили) (табл. 2) наглядно демонстрирует, что исследуемая вакцина позволяет достичь высокого уровня серопротекции после курса первичной вакцинации в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Среди детей, которым вводили комбинированную вакцину, титры антител против PRP  $\geq 0,15$  и  $\geq 1,0$  мкг/мл были выявлены у 99,3 и 97,1% привитых, соответственно, по сравнению с 99,3 и 96,3% в группе детей, которым моновалентную ХИБ-вакцину вводили отдельно, в другой участок тела; среднегеометрические титры антител в группах, получавших вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т и моновалентную ХИБ-вакцину, составили 7,46 и 14,1 мкг/мл, соответственно.

Исследование № 13 (Китай) (табл. 2) включало три группы детей; в двух группах вводили Пентаксим детям в возрасте 2, 3 и 4 мес или 3, 4 и 5 мес, а в третьей группе вводили АбКДС, ИПВ и конъюгированную ХИБ-вакцину путем отдельных инъекций, в разные участки тела. Данное исследование продемонстрировало высокий уровень серопротекции в отношении ХИБ-инфекции при введении вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т в возрасте 2, 3 и 4 мес или 3, 4 и 5 мес: титры антител против PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл отмечались у 97,6 и 99,1% детей, соответственно; титры антител против PRP  $\geq 1,0$  мкг/мл — у 92,1 и 95,6% детей, соответственно. Средние геометрические титры антител против PRP в группах с введением вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т в возрасте 2, 3 и 4 мес или 3, 4 и 5 мес увеличились с 0,06 до 4,31 мкг/мл и с 0,05 до 6,32 мкг/мл, соответственно. У детей, которым вводили контрольную конъюгированную моновакцину против ХИБ, также была достигнута серопротекция, при этом титры антител про-

тив PRP  $\geq 0,15$  и  $\geq 1,0$  мкг/мл отмечались у 100 и 99,6% детей, соответственно.

Введение вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т детям в возрасте 6, 10 и 14 нед также позволило достичь высокого уровня серопротекции, при этом титры антител против PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл были достигнуты у 94,6–99,0% детей (исследования в ЮАР, Индии и на Филиппинах) [37, 38, 40]. Уровни антител против PRP  $\geq 1,0$  мкг/мл были достигнуты у 67,2–90,0% детей.

#### **Иммунный ответ против коклюша**

Независимо от изучаемой популяции и схемы первичной вакцинации, во всех исследованиях после курса первичной вакцинации препаратом АбКДС-ИПВ//PRP~Т, включавшего 3 дозы, выявлялись высокие уровни сероконверсии (повышение титра антител после окончания первичного курса вакцинации по сравнению с уровнем до начала первичного курса в 4 раза или более) в отношении коклюшного анатоксина и филаментозного (нитчатого) гемагглютинина (82,9–100 и 83,9–95,9%, соответственно). Среднегеометрические титры варьировали от 54,8 до 382,6 МЕ/мл для антител против КТ и от 95 до 229,0 МЕ/мл для антител против ФГА после первичной вакцинации, в зависимости от исследования (табл. 9).

В исследовании № 6 (табл. 2) сероконверсия наблюдалась у 91,3% грудных детей, которым вводили АбКДС-ИПВ//PRP~Т в возрасте 2, 4 и 6 мес, а также у 93,2% детей, получивших данную вакцину в возрасте 3 и 5 мес.

В исследовании № 13 (Китай) (табл. 2) сероконверсия против КТ и ФГА наблюдалась у 100% и не менее чем у 98% детей, которым вводили АбКДС-ИПВ//PRP~Т компании Санофи Пастер в возрасте 3, 4 и 5 мес и 2, 3 и 4 мес, соответственно. В контрольной группе с введением АбКДС (производство Института биологических препаратов, Вухан) уровни сероконверсии против КТ и ФГА составили 97,4 и 89,1%, соответственно.

В исследовании № 17 (Южная Корея) (табл. 2) после введения вакцины Тетраксим частота сероконверсии в отношении коклюшных антигенов была высокой и превышала частоту сероконверсии, наблюдавшейся после введения контрольной АбКДС-вакцины, произведенной Институтом Бикен (Япония) и распространяемой в Южной Корее.

Введение вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т в возрасте 6, 10 и 14 нед (исследования № 9–11, табл. 2) также привело к высокому уровню сероконверсии — не менее 93,7% по антителам против коклюшного токсина и не менее 83,9% по антителам против филаментного гемагглютинина [37, 38, 40]. Среднегеометрические титры антител против КТ после вакцинации достоверно увеличились.

В дополнение к перечисленным выше исследованиям, иммуногенность двухкомпонентной бК-вакцины, включенной в вакцину АбКДС-ИПВ//PRP~Т, была всесторонне изучена приблизительно у 10 тыс. человек с использованием различных графиков вакцинации (в возрасте 6, 10 и 14 нед; 2, 3 и 4 мес; 2, 4 и 6 мес; 3, 4 и 6 месяцев; 3, 5 и 9 мес; 3, 5 и 12 мес) [62]. В недавно опубликованном обзоре клинических данных, полученных для этой двухкомпонентной бК-вакцины (75 изучавшихся групп из 36 клинических исследований) [62], авторы сделали вывод, что данная вакцина высокоэффективна в отношении контроля заболеваемости коклюшем в регионах, где она была внедрена в широких масштабах с высоким охватом вакцинацией, и что такие вакцины соответствуют современным стандартам профилактики коклюша. Данные, суммированные в данной статье, подтверждают иммуногенность подобных двухкомпонентных коклюш-

ных вакцин, что обуславливает их клиническую эффективность в отношении профилактики заболеваемости коклюшем.

#### **Длительность сохранения антител и иммуногенность ревакцинирующей дозы**

Как и для других детских вакцин, с целью достижения длительного иммунитета необходимо введение ревакцинирующих (бустерных) доз. Иммуногенность вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т, применявшейся для ревакцинации на втором году жизни, была изучена в ходе клинических исследований с участием детей, получивших курс первичной иммунизации в соответствии с разными графиками вакцинации (табл. 2). Данные этих исследований приводятся в статьях и абстрактах [39, 48, 50, 63, 64]. Показатели иммуногенности указанной вакцины через 1 мес после ревакцинации, продемонстрированные в клинических исследованиях, суммарно представлены в табл. 13\*, за исключением показателей уровней антител против дифтерии и столбняка, которые в таблице не приводятся, но обсуждаются далее и опубликованы в соответствующих статьях, на которые даны библиографические ссылки.

Через 1 мес после введения вакцины уровни серопротекции в отношении дифтерии, столбняка, полиовирусов 1, 2 и 3 типов и PRP составили от 96,8 до 100%, а уровни сероконверсии в отношении коклюшных антигенов составили 86,0–100%. Среднегеометрические титры антител после ревакцинации увеличились по сравнению с уровнями до ревакцинации (табл. 13\*).

Персистенцию антител и иммунную память оценивали в группе более чем из 350 детей во Франции, которые прошли курс первичной вакцинации АбКДС-ИПВ (исследование № 1, табл. 2) или вакциной АбКДС-ИПВ//PRP~Т (исследование № 5, табл. 2) и получили ревакцинацию той же вакциной в возрасте от 13 до 18 мес. Эти результаты показывают, что иммуногенность четырех доз вакцины АбКДС-ИПВ или АбКДС-ИПВ//PRP~Т, назначавшихся в возрасте до 2 лет, была примерно такой же, как и после введения четырех доз цельноклеточной вакцины Тетракок (Санофи Пастер). Стойкость иммунитета против столбняка и полиовирусов через 7–11 мес после введения третьей дозы курса первичной вакцинации препаратом АбКДС-ИПВ//PRP~Т была очевидной: высокие титры антител против полиовирусов 1, 2 и 3 типов имелись более чем у 75% детей, а титры антител против столбняка  $\geq 0,01$  МЕ/мл сохранялись более чем у 97% детей. Через 11 мес после первичной вакцинации защитный титр антител против PRP ( $\geq 0,15$  мкг/мл) выявлялся более чем у 80% детей, прошедших первичную вакцинацию в возрасте 2, 4 и 6 мес (табл. 13\*). Эти результаты показывают, что вакцина АбКДС-ИПВ//PRP~Т обладает высокой иммуногенностью при введении в качестве ревакцинирующей дозы на втором году жизни у детей, ранее прошедших курс первичной вакцинации препаратом АбКДС-ИПВ, либо этой вакциной в сочетании с АктХИБ (исследования № 1, 5 и 14, табл. 2), либо комбинированной вакциной на основе АцКДС (исследование № 1, табл. 2).

Другие данные также объективно подтверждают длительное сохранение антител на протяжении многих лет после ревакцинации. В исследовании № 6 (Швеция) (табл. 2) персистенцию антител оценивали у детей в возрасте 5,5 лет [44]. Исследование показало, что через 5,5 лет после ревакцинации 89,0–97,0% детей оставались серозащищенными против дифтерии, столбняка, полиовирусов 1, 2 и 3 типов и PRP, а титры антител против КТ и ФГА  $\geq 4$  Ед ИФА/мл имелись у 91,0–94,0% детей.

**Таблица 9.** Иммунный ответ на коклюшный токсин и филаментозный гемагглютинин через 1 мес после курса первичной вакцинации (3 дозы)

Исследование	Вакцина	Лот №	График	n	Антитела против дифтерии		Антитела против столбняка	
					СГТ (95% ДИ)	≥ 0,01 МЕ/мл, % (95% ДИ)	СГТ (95% ДИ)	≥ 0,01 МЕ/мл, % (95% ДИ)
1	АБҚДС-ИПВ	S2307	3, 4, 5 мес	108	27,9 (24,4; 31,8)	86,7	29,1 (25,7; 32,9)	93,5
	АцҚДС-ИПВ	D0785	3, 4, 5 мес	56	5,4 (4,0; 7,2)	33,3	2,6 (2,0; 3,3)	44,9
2	АБҚДС-ИПВ	S3028	2, 3, 4 мес	72	58,0	88,7	148	91,0
	Акт-ХИБ	S2956		72	54,8	90,1	124	89,9
		S2965		72	57,2	82,9	118	86,8
		Всего		216	56,7 (52,7; 60,9)	87,3	129 (119; 140)	89,2
	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	S3028	2, 3, 4 мес	72	55,9	89,7	142	92,4
	S2956		72	51,3	92,5	96	85,3	
	S2965		72	60,5	97,0	95	87,7	
	Всего		216	55,7 (51,9; 59,9)	93,0	109 (98; 121)	88,4	
4	АБҚДС-ИПВ †	S3028	2, 4, 6 мес	129	107,0 (96,0; 119)	95,4	229 (201; 261)	93,7
	АБҚДС-ИПВ + Акт-ХИБ	S3028	2, 4, 6 мес	129	93,4 (83; 102)	88,3	188 (164; 215)	93,9
	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	S3028	2, 4, 6 мес	134	94,8 (85; 106)	92,3	201 (176; 228)	93,8
	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	S3028	2, 4, 6 мес	102	69,7 (62,8; 77,4)	90,8	156,7 (135,6; 181,1)	92,5
	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	S3028	2, 3, 4 мес	102	56,7 (50,1; 64,2)	89,6	117,6 (102,5; 135,0)	89,5
6	АБҚДС	S3028	2, 4, 6 мес	118	75,1 (67,0; 84,1)	91,3 (83,6; 96,0)	149,2 (131,1; 169,8)	93,6 (85,7; 97,9)
	АБҚДС	S3028	3,5 мес	118	48,5 (43,4; 54,2)	93,2 (86,0; 97,3)	73,8 (64,5; 84,4)	91,0 (82,4; 96,3)
7	АБҚДС	Z3099	2, 4, 6 мес	423	87,4 (82,1; 93,1)	100 (98,9; 100)	118 (110; 128)	88,6 (84,6; 92,0)
	АБҚДС-ГВ-ИПВ-ХИБ	S3128	2, 4, 6 мес	425	64,7 (61,1; 68,6)	100 (98,9; 100)	141 (132; 151)	90,5 (86,7; 93,6)
8	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	S2965	2, 4, 6 мес	162	87,1 (80,4; 94,3)	93,9 (88,4; 97,2)	166,6 (149,6; 185,5)	95,9 (91,1; 98,5)
9	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	W1538	6, 10, 14 нед	212	134 (120; 149)	94,7 (90,2; 97,6)	116 (105; 128)	91,2 (86,1; 94,9)
	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	W1538	6, 10, 14 нед	212	149 (136; 164)	95,9 (91,4; 98,5)	113 (102; 125)	86,5 (80,3; 91,3)
10	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	Z2044-1	6, 10, 14 нед	212	382,6 (353,1; 414,6)	97,5 (94,2; 99,2)	161,0 (145,9; 177,6)	83,9 (78,1; 88,7)
11	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	Z2044-01	6, 10, 14 нед	226	321,1 (294,0; 350,8)	93,7 (89,5; 96,6)	91,9 (83,2; 101,6)	85,7 (80,2; 90,1)
12	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	Z2044-1	2, 4, 6 мес	226	175,8 (158,5; 194,9)	94,1 (89,4; 97,1)	118,8 (108,2; 130,4)	93,0 (88,1; 96,3)
13	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	20060506-2	2, 3, 4 мес	264	98,4 (93,7; 103,4)	100 (98,5; 100)	92,9 (87,8; 98,3)	98,0 (95,4; 99,4)
	АБҚДС-ИПВ//ХИБ	20060506-2	3, 4, 5 мес	264	101,5 (96,3; 107,0)	100 (98,4; 100)	103,6 (97,9; 109,5)	99,6 (97,6; 100,0)
	АБҚДС + ИПВ	Z1103-1	3, 4, 5 мес	264	37,4 (34,9; 40,1)	97,4 (94,4; 99,0)	47,1 (44,0; 50,4)	89,1 (84,3; 92,8)
17	АБҚДС-ИПВ	Z0156-3	2, 4, 6 мес	205	203 (178; 233)	96,6 (93,1; 98,6)	132 (120; 146)	92,2 (87,6; 95,5)
	АБҚДС + ИПВ		2, 4, 6 мес	213	201 (174; 231)	94,4 (90,4; 97,1)	44,5 (40,8; 48,5)	78,4 (72,3; 83,7)

*Примечание.* † — Акт-ХИБ вводили в возрасте 3, 5 и 7 мес; ‡ — антитела к дифтерийному токсину ≥ 0,1 МЕ/мл. Похожие исследования были проведены в разных странах в соответствии с требованиями к регистрации вакцины для применения в рамках национальных календарей прививок; рекомендации по серопротекции и сероконверсии изменились за тот период, пока эти исследования проводились; БК — бесклеточный коклюшный компонент; Д — дифтерия; СГТ — среднегеометрический титр; ХИБ — *Haemophilus influenzae* тип b; ИПВ — инактивированная полиовакцина; С — столбняк. Данные взяты из публикаций [37, 38, 40–44, 46–48, 51, 98].

Среднегеометрические титры антител против КТ составили 12,8 Ед ИФА/мл (по методу серонейтрализации), а среднегеометрические титры антител против ФГА составили 24,8 Ед ИФА/мл (по методу ИФА). Введение ревакцинирующей дозы через 5–7 лет было недавно внедрено в практику в Швеции в связи с небольшим повышением заболеваемости коклюшем, которое наблюдалось среди 7–8-летних детей и указывало на снижение вакцинального иммунитета против этой болезни [65].

В Китае (исследование № 13, табл. 2) у всех детей, первично вакцинированных одной и той же вакциной, после ревакцинации в возрасте 18–20 мес с помощью АбКДС-ИПВ//PRP~Т или контрольных отдельных вакцин были достигнуты высокие уровни серопротекции против дифтерии, столбняка, полиомиелита и ХИБ-инфекции. С точки зрения персистенции антител, примерно через 1 год после окончания курса первичной вакцинации (непосредственно перед введением ревакцинирующей дозы), титры антител против дифтерии и столбняка  $\geq 0,01$  МЕ/мл наблюдались у всех детей, прошедших первичную вакцинацию АбКДС-ИПВ//PRP~Т. Титры антител против PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл сохранялись у 99,6% детей, при этом среднегеометрический титр составил 2,39 мкг/мл и возрос до 81,9 мкг/мл после введения ревакцинирующей дозы вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т.

В исследованиях, проведенных в тропических странах (на Филиппинах, в Индии и Таиланде — исследования № 9, 11 и 12, табл. 2), иммунный ответ после ревакцинации также был высоким. Приблизительно через 1 год после окончания курса первичной вакцинации у тайских детей уровень серопротекции составил не менее 95,0% в отношении полиомиелита и 94,4% в отношении уровня антител против PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл. Среднегеометрические титры антител против PRP увеличились с 1,2 (перед ревакцинацией) до 62,2 мкг/мл (после ревакцинации). Среднегеометрические титры антител против полиомиелита также увеличились после ревакцинации с 166 до 4621, с 250 до 6087 и с 156 до 5597 (1/разв.) для серотипов 1, 2 и 3, соответственно [66]. Столь же высокий иммунный ответ наблюдался и в другом клиническом исследовании в Таиланде с оценкой ревакцинации с помощью той же комбинированной вакцины [66].

Введение вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т в возрасте 6, 10 и 14 нед также привело к стойкому сохранению защитных титров антител против всех серотипов полиовируса: титры  $\geq 8$  (1/разв.) имелись не менее чем у 96,5% детей в возрасте 18–19 мес (примерно через 1 год после завершения курса первичной вакцинации) [39, 63]. В ЮАР, на Филиппинах и в Индии титры антител против PRP  $\geq 0,15$  мкг/мл (перед ревакцинацией) наблюдались у 65,7; 74,7 и 90,0% детей в возрасте 18–19 мес, соответственно. В ЮАР, на Филиппинах и в Индии среднегеометрические титры, наблюдавшиеся перед ревакцинацией, достоверно увеличились после ревакцинации с 0,35 до 47,0; с 0,54 до 37,6 и с 1,75 до 70,6 мкг/мл, соответственно.

#### **Клиническая эффективность вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т, продемонстрированная в ходе клинических исследований и при практическом применении**

Экспериментальную и эпидемиологическую эффективность при практическом применении детских комбинированных вакцин сложно установить, поскольку каждый компонент обладает доказанной эффективностью, в связи с чем проведение плацебоконтролируемых клинических исследований было бы неэтичным. Тем не менее, важна уверенность в эффективности программы вакцинации.

Недавний обзор проведенных рандомизированных клинических исследований, выполненный Zhang и соавт. (впервые опубликован в 2008 г., обновлен в 2011 г., но с прежними выводами), подверг сомнению эффективность двухкомпонентных вакцин против коклюша по сравнению с вакцинами с тремя или более компонентами [67]. Важно отметить, что в этой работе для проведения метаанализа используется сходный набор исследований, что и в более раннем метаанализе 2003 г. [68], который был подвергнут критике [69, 70] в связи с недостатками его проведения, в числе которых было включение данных по эффективности двухкомпонентных бК-вакцин, которые никогда не были зарегистрированы [71]. Авторы оригинального метаанализа 2003 г. признали, что в случае исключения данных по эффективности незарегистрированных двухкомпонентных бК-вакцин из анализа (что и должно было быть сделано) он продемонстрировал бы «отсутствие значимых различий в клинической эффективности вакцин с разным числом (коклюшных) компонентов».

Результаты наблюдения за эпидемиологической ситуацией по коклюшу в Швеции, Австрии и Франции демонстрируют, что двухкомпонентная бК-вакцина, включенная в АбКДС-ИПВ//PRP~Т клинически эффективна [59, 72–74]. Эффективность сходной двухкомпонентной комбинированной коклюшной вакцины была продемонстрирована в других исследованиях в Германии [75, 76]. Вакцины, содержащие бК, были включены в шведскую программу вакцинации в 1996 г., спустя 19 лет после отказа от использования цК вакцины в 1977 г. Охват иммунизацией с введением вакцины в возрасте 3, 5 и 12 мес в течение нескольких мес достиг уровня 98–99%, как отмечалось ранее для АДС-вакцин [59, 73]. В этой стране, имеющей давнюю традицию добровольного (необязательного) сообщения о случаях коклюша, подобные сообщения с октября 1997 г. стали обязательными с занесением их в компьютерную систему регистрации. С этого времени и на момент написания данной статьи все сообщения о коклюше, подтвержденные культуральным методом или ПЦР у детей в Швеции, родившихся в 1996 г. или позднее, были выявлены посредством компьютерной системы регистрации; клинические исходы и подробный статус вакцинации были изучены путем структурированных телефонных опросов [59]. С 1996 г. только две коклюшных вакцины используются в Швеции — двухкомпонентная вакцина компании Санофи Пастер и трехкомпонентная вакцина компании ГлаксоСмитКляйн. Спустя всего 3 года после введения в практику бК-вакцин, зарегистрированная заболеваемость коклюшем резко снизилась на 80–90%, до уровней, сходных с самыми низкими, наблюдавшимися в 1960-х годах, когда еще действовала шведская программа иммунизации цК коклюшной вакциной. Общая заболеваемость лабораторно-подтвержденным коклюшем резко снизилась с 113–150 на 100 тыс. в 1993–1995 гг. до 11–16 на 100 тыс. в 2001–2004 гг. и до 6–16 на 100 тыс. в 2001–2007 гг. [65, 73]. Когорту привитых только вакциной АбКДС-ИПВ//PRP~Т анализировали отдельно. На протяжении 10 лет использования вакцины заболеваемость коклюшем составила 26 на 100 тыс. и 12 на 100 тыс. человек в год после второй и третьей доз, соответственно, по сравнению с 232 на 100 тыс. человек в год перед первой дозой и 209 на 100 тыс. человек в год перед второй дозой [77]. В Австрии, где плановые вакцинации с помощью бК-вакцин проводят по графику 3–4–5 мес, заболеваемость коклюшем среди детей в возрасте от 1 до 6 лет

за период 2000–2005 гг. составила 7,31 на 100 тыс. человек [74, 78]. Переход с ЦК на БК не привел к увеличению частоты сообщений о коклюше, и как отмечалось ранее, вакцины с БК характеризуются более низкой реактогенностью, чем вакцины с ЦК [65, 73, 79–81].

Аналогично, исследования в странах с использованием других зарегистрированных двухкомпонентных вакцин с БК подтвердили высокую и долгосрочную (на протяжении 5–7 лет) эффективность вакцины в профилактике коклюша после первичной вакцинации и введения первой ревакцинирующей дозы у детей в Германии [75, 76, 82], США [83] и Японии [60].

Вакцина АбКДС-ИПВ//PRP~Т включает в себя БК коклюшный компонент и ХИБ-компонент, который обеспечивает высокие уровни серопротекции против ХИБ-инфекции после проведения серии первичной иммунизации с достижением серопротекции у 100% детей после третьей дозы [37, 38, 41, 42, 46, 48]. Тем не менее, при таком совместном использовании имеет место некоторое снижение иммунного ответа на антиген ХИБ, что приводит к более низким среднегеометрическим титрам антител по сравнению с моновалентными ХИБ-вакцинами [46]. В исследованиях с использованием вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т введение в одном шприце вакцины против ХИБ-инфекции и АбКДС-ИПВ не влияло на долю детей с защитным титром антител против ХИБ-инфекции (анти-PRP  $\geq$  0,15 мкг/мл) после вакцинации, однако комбинированная вакцина приводила к более вариабельному иммунному ответу в отношении доли детей с титром антител против PRP  $\geq$  1,0 мкг/мл: данный титр достигался у 67,2–97,1% детей после введения комбинированной вакцины, тогда как после раздельного введения двух вакцин он отмечался у 88,9–96,3% детей. Несмотря на уменьшение выраженности гуморального иммунного ответа против ХИБ-инфекции, было показано, что его качество и функциональность остаются такими же; наблюдавшиеся различия в иммунном ответе при введении ХИБ-вакцины отдельно или в составе комбинированной вакцины не считаются клинически значимыми [84, 85] или значимыми с точки зрения отдаленных результатов [86–88]. Иммунный ответ на ревакцинацию на втором году жизни свидетельствует о том, что первичная иммунизация комбинированными вакцинами обеспечивает формирование иммунитета в той же степени, что и конъюгированные ХИБ-вакцины, вводимые отдельно, при этом более низкие уровни антител не связаны с нарушением выработки первичного иммунитета или функции иммунной памяти. Тем не менее, опыт Великобритании и Чили показал, что при отсутствии введения ревакцинирующей дозы наблюдается рост заболеваемости инвазивными ХИБ-инфекциями на втором году жизни [89, 90]. Таким образом, несмотря на наличие иммунной памяти, привитые дети, которым не проводили ревакцинацию, подвергались повышенному риску развития ХИБ-инфекции [91–93]. В отличие от Великобритании и Чили в Швеции (где ревакцинирующую дозу вводят в возрасте 12 мес жизни) заболеваемость ХИБ-инфекцией оставалась низкой [94] (0,5 на 100 тыс. в 1997 г. и 0,16 на 100 тыс. в 2008 г.) [89, 90]. Сейчас, согласно современному британскому календарю прививок, рекомендуется введение вакцины, содержащей ХИБ-компонент, в возрасте 2, 3 и 4 мес, а затем настоятельно рекомендуется проведение ревакцинации в возрасте 12 мес [92], как это делается во многих других странах. Ревакцинирующая доза ХИБ-вакцины имеет большое значение на втором году жизни, когда титры антител снижаются, независимо от выбранной вакцины и схемы, используемой для пер-

вичной иммунизации. В других странах, в которых использовали схему первичной вакцинации из 3 доз с последующим введением ревакцинирующей дозы после 12 мес жизни, вспышек ХИБ-инфекции не наблюдалось. В отличие от Великобритании, где использовали график вакцинации против ХИБ-инфекции в возрасте 2, 3 и 4 мес без ревакцинации и где после вспышки ХИБ-инфекции стали рекомендовать введение ревакцинирующей дозы после 12 мес жизни, Консультативный совет по вакцинации Германии (German Vaccine Advisory Board) рекомендовал график вакцинации против ХИБ-инфекции в возрасте 2, 3 и 4 мес и ревакцинацию, начиная с 12 мес жизни. При этом вспышек ХИБ-инфекции в Германии не отмечалось. В одном из исследований в Германии оценивали эффективность ХИБ-вакцины в АбКДС-вакцинах, содержащих ХИБ-компонент, на основании расширенного наблюдения за случаями заболеваний в популяции и оценки уровня охвата вакцинацией. По результатам исследования был сделан вывод, что комбинированные ХИБ-вакцины, содержащие БК антигены, эффективны в Германии [87, 88]. У всех обследованных имелся анамнестический иммунный ответ на ХИБ-антиген после введения ревакцинирующей дозы на втором году жизни [39, 48, 50, 63, 64]. Дополнительный эффект проведения программы иммунизации, включающей ревакцинацию в возрасте старше 11 мес жизни, был очевидным: с учетом числа полученных первичных доз относительный риск инвазивной ХИБ-инфекции для тех, кто не получил ревакцинирующей дозы, составил 6,1 (95% ДИ: 1,8–20,4) [81]. Общая оценка эффективности комбинированных вакцин, содержащих АбКДС и ХИБ-компонент, в профилактике инвазивной ХИБ-инфекции составила 89,6% (95% ДИ: 67,0–96,7) для незавершенного первичного курса вакцинации и 96,7% (95% ДИ: 87,7–99,1) для завершенного первичного курса. После введения ревакцинирующей дозы, независимо от схемы первичной вакцинации, эффективность вакцины составила 98,5% (95% ДИ: 94,5–99,6) [87].

#### Опыт здравоохранения

Поскольку потребности программ глобальной вакцинации становятся более комплексными, современные комбинированные вакцины становятся стандартом педиатрии. В этом отношении АбКДС-ИПВ//PRP~Т обладает значительной ценностью для программ по охране здоровья населения, поскольку он защищает детей против 5 детских инфекционных болезней независимо от графика первичной вакцинации, что позволяет адаптировать его к программе иммунизации в отдельных странах.

Было подтверждено, что дифтерийный, столбнячный и полиомиелитный компоненты в составе вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т обладают высокой иммуногенностью, коклюшные и ХИБ-компоненты являются эффективными, а в целом препарат обладает хорошими характеристиками безопасности и переносимости. Более низкая реактогенность БК по сравнению с ЦК, описанная ранее в этой статье, может улучшить уровни охвата прививками и приверженность к вакцинации, а также уменьшить частоту госпитализаций. Таким образом, вакцинация против коклюша с помощью БК-вакцин одновременно уменьшает расходы с точки зрения социальной перспективы и является экономически эффективной с точки зрения организаторов здравоохранения [32–34]. АцКДС-вакцины по сравнению с АбКДС дороже, что, однако, может быть компенсировано другим фактором — повышением доверия к вакцинации против коклюша, связанным со снижением числа нежелательных явлений

[34, 95, 96]. После включения АбКДС-вакцин в национальные календари прививок охват прививками удалось поддерживать на постоянно высоком уровне. Как отмечалось ранее, выгоды перехода с ОПВ на ИПВ для общественного здравоохранения включают устранение риска развития ВАПП и вспышек полиомиелита, вызванного полиовирусами вакцинного происхождения.

#### **Одновременное введение Пентаксима с другими вакцинами**

Во многих исследованиях приводились данные по безопасности и иммуногенности одновременно введения (в разные участки тела) вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т и нескольких других вакцин, которые в плановом порядке используются в детском возрасте. К примеру, было показано, что первичная иммунизация, проводимая одновременно с введением вакцин против гепатита В, не влияет на безопасность или иммуногенность вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т [37, 40, 41, 47, 51].

Аналогично не было различий в иммуногенности вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т или частоте развития обычных (нормальных) побочных реакций после его одновременного введения с вакцинами против кори, краснухи и паротита в течение второго года жизни по сравнению с введением только вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т (неопубликованные данные компании Санофи Пастер).

Хотя ни в одном из исследований не сравнивали отдельное введение вакцины АбКДС-ИПВ//PRP~Т с одновременным его введением совместно с конъюгированными пневмококковыми вакцинами, недавно было опубликовано исследование, в котором описывается одновременное введение Гексаксима (АбКДС-ИПВ-Гепатит В-PRP~Т; шестикомпонентная вакцина Санофи Пастер в настоящее время находится в стадии клинических испытаний и включает тот же набор основных антигенов АбКДС-ИПВ-PRP~Т, что и Пентаксим) и пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной вакцины Превенар в Таиланде [97]. Результаты этого исследования не выявили каких-либо проблем, связанных с безопасностью или иммуногенностью антигенов, входящих в АбКДС-ИПВ-PRP~Т.

#### **Заключение**

Вакцина АбКДС-ИПВ-PRP~Т компании Санофи Пастер была всесторонне изучена в клинических исследованиях в отношении ее безопасности и иммуногенности при первичной вакцинации, состоящей из 3 доз, так и при ревакцинации на втором году жизни, а также при использовании самых разных графиков вакцинации. Препарат хорошо переносится и может вызывать предсказуемые реакции, которые, как правило, являются легкими или умеренными по выраженности. Какой бы график вакцинации не использовался, для каждого из антигенов была подтверждена хорошая иммуногенность после проведения курса первичной вакцинации. Кроме того, было продемонстрировано сохранение антител на протяжении 1–5 лет, а ревакцинация на втором году жизни также характеризовалась высокой иммуногенностью и безопасностью. Было показано, что будучи включенным в национальные календари прививок, Пентаксим обеспечивает хороший контроль заболеваемости коклюшем.

#### **Комментарий экспертов**

В настоящее время во всем мире доступен широкий ряд детских многокомпонентных вакцин, основанных на АКДС. Комбинирование все большего числа валентностей в составе одной вакцины позволяет повысить

приверженность населения ко все более сложным графикам вакцинации и приносит пользу как привитым детям (в т.ч. за счет уменьшения числа посещений врача, госпитализаций), так и обществу в целом (за счет улучшения контроля инфекционных болезней). В большинстве стран такие комбинированные вакцины в настоящее время являются стандартом педиатрии, хотя сохраняются различия по широте использования бК и цК коклюшных вакцин, а также ОПВ и ИПВ. Пентаксим — признанная пятикомпонентная вакцина с доказанной безопасностью, а также документально подтвержденной высокой иммуногенностью каждого из компонентов. Включение бК компонента вместо цК позволяет обеспечить лучшее соблюдение графика первичной вакцинации за счет улучшения характеристик безопасности вакцины. Включение ИПВ компонента является важным в контексте прекращения использования ОПВ в связи с опасениями по поводу рисков развития ВАПП и появления ПВВП.

#### **Пятилетняя перспектива**

Ввиду роста числа производителей современных многокомпонентных вакцин и снижения их стоимости можно ожидать, что такие вакцины будут становиться все более доступными во всем мире. Это позволит уменьшить число инъекций, необходимых для иммунизации, а также обеспечит высокую приверженность к вакцинации и уменьшит глобальное бремя детских инфекционных болезней.

Более того, вероятно, что в ближайшие годы станут доступными все более сложные многокомпонентные вакцины. Как известно, некоторые шестикомпонентные вакцины, содержащие компонент против гепатита В, недавно уже были зарегистрированы, тогда как другие, в т.ч. семикомпонентные комбинации, включающие менингококковые антигены в дополнение к гепатиту В, в настоящее время только разрабатываются. Проблема в их разработке и внедрении в значительной степени касается потенциального взаимодействия антигенов, которое может снизить иммуногенность и/или эффективность некоторых валентностей по сравнению с менее сложными комбинациями или моновалентными вакцинами. Тем не менее, на сегодняшний день доказанный успех вакцин, позволяющих ввести множество антигенов путем лишь нескольких инъекций, повышает вероятность того, что проблемы с взаимодействием будут преодолены и что более сложные комбинированные вакцины станут нормой.

#### **Благодарности**

Авторы благодарят Дэвида Джонсона (David Johnson), Эммануэля Видора (Emmanuel Vidor) и Филиппа Андре (Philippe Andre) за их неоценимый вклад в рецензирование данной статьи; все они являются сотрудниками компании Санофи Пастер. Кроме того, авторы благодарят Роберто Тапия-Коньер (Roberto Tapia-Conyer) из Института Carso de la Salud (Мексика) за его вклад в написание первых версий данной статьи.

#### **Раскрытие финансовых и других конкурирующих интересов**

Стенли Плоткин (Stanley Plotkin) получал оплату за консультативные услуги для компании Санофи Пастер, касающиеся разработки широкого ряда вакцин. Шабир Мадхи (Shabir Madhi) выступал в роли исследователя в клинических испытаниях, которые спонсировались Санофи Пастер, хотя не получал прямого вознаграждения от компании за эту работу. Все авторы получали гонорары от компании Санофи Пастер за участие в международных конгрессах, презентации результатов клинических иссле-

# ПЕНТАКСИМ®

Вакцина против коклюша (бесклеточная), дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции типа b

## НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ОТ 5 ИНФЕКЦИЙ ВОЗРАСТНОЙ ВАКЦИНЫ

- Обладает высокой безопасностью и хорошей переносимостью
- Снижает инъекционную нагрузку
- Разработан с учётом требований современного Календаря прививок
- Удобная схема вакцинации в 3 – 4,5 – 6 и 18 месяцев



[www.rglivka.ru](http://www.rglivka.ru)  
горячая линия (495) 937-7007

Reg. номер ЛСР-005121/08 от 01.07.08

Для получения дополнительной информации и полной инструкции по применению обращайтесь по адресу:  
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00.  
Факс: (495) 721-14-11. Отдел фармаконадзора: (495) 935-86-91.



дований, спонсируемых Санофи Пастер, либо в семинарах, спонсируемых Санофи Пастер.

В дополнение к этому, Шабир Мадхи (Shabir Madhi) и Йоханнес Лиезе (Johannes Liese) получили исследовательский грант от компании ГлаксоСмитКляйн (GSK) и Пфайзер (Wyeth); они входили в группу лекторов и получали гонорары от компаний Pfizer (Wyeth) и GSK, Novartis (только Йоханнес Лиезе). Оба получали оплату за консультации от компаний GSK; Шабир Мадхи также получал оплату за консультации от компаний Merck и Novartis, а Йоханнес Лиезе — также от компании AstraZeneca. Стенли Плоткин получал оплату за консультации от всех основных производителей вакцин.

Стенли Плоткин, Йоханнес Лиезе и Шабир Мадхи не получали оплаты от Санофи Пастер за их вклад в написание этой статьи. Эстебан Орtiz в настоящее время является сотрудником Санофи Пастер. Авторы заявляют об отсутствии каких-либо финансовых интересов или финансовых конфликтов, связанных с рассматриваемыми исследованиями или обсуждаемыми материалами в этой статье, кроме тех, что раскрыты выше.

Оплачиваемая помощь в написании статьи была использована на ранних стадиях подготовки рукописи. Авторы хотели бы поблагодарить Мелани Ли из компании Диантус Медикал и Эндрю Лейна из компании Санофи Пастер за ценную помощь при подготовке рукописи в соответствии с требованиями Европейской ассоциации медицинских авторов (European Medical Writers Association) и практикой качественных публикаций (Good Publication Practice).

#### Ключевые выводы

- Детские комбинированные вакцины, такие как Пентаксим™, дают возможность повысить приверженность к вакцинации и снизить глобальное бремя детских инфекционных болезней.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Bank for Reconstruction and Development. World Development Report 1993: Investing in Health <http://files.dcp2.org/pdf/WorldDevelopmentReport1993>.
2. Chandran A., Watt J.P., Santosham M. Haemophilus influenzae vaccines. In: Vaccines. 5th edition. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. (Eds). USA, Saunders Co., PA, 2008. — P. 157–175.
3. Edwards K., Decker M. Pertussis vaccines. In: Vaccines. 5th edition. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. (Eds). USA, Saunders Co., PA, 2008. — P. 467–517.
4. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st Century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates // Clin. Microbiol. Rev. — 2000; 13 (2): 302–317.
5. Vitek C.R., Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Vaccines. 5th edition. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. (Eds). USA, Saunders Co., PA, 2008. — P. 139–155.
6. Wassilak S.G., Roper M.H., Kretsinger K., Orenstein W.A. Tetanus toxoid. In: Vaccines. 5th edition. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. (Eds). USA, Saunders Co., PA, 2008. — P. 139–155.
7. World Health Organization. Global Immunization Vision and Strategy [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS\\_Final\\_EN.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS_Final_EN.pdf)
8. Edwards K.M., Decker M.D. Combination vaccines: hopes and challenges // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1994; 13 (5): 805–839.
9. Pichichero M.E. New combination vaccines // Pediatr. Clin. North. Am. — 2000; 47 (2): 407–426.
10. Obaro S.K., Palmer A. Vaccines for children: policies, politics and poverty // Vaccine. — 2003; 21 (13–14): 1423–1431.
11. Andre F.E., Booy R., Bock H.L. et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide // Bull. World Health Organ. — 2008; 86 (2): 140–146.
12. Aristegui J., Usonis V., Coovadia H. et al. Facilitating the WHO expanded program of immunization: the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae type b vaccine // Int. J. Infect. Dis. — 2003; 7 (2): 143–151.
13. Decker M.D. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2001; 20 (11 Suppl.): S10–S18.
14. Decker M., Bogaerts H., Edwards K. Combination vaccines. In: Vaccines. 5th edition. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. (Eds). USA, Saunders Co., PA, 2008. — P. 1069–1101.
15. Watt J.P., Wolfson L.J., O'Brien K.L. et al. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates // Lancet. — 2009; 374 (9693): 903–911.
16. World Health Organization. Diphtheria position paper // Wkly Epidemiol. Rec. — 2006; 81 (3): 24–32.
17. World Health Organization. Tetanus position paper // Wkly Epidemiol. Rec. — 2010; 81 (20): 198–208.
18. World Health Organization. Inactivated poliovirus vaccine following oral poliovirus vaccine cessation // Wkly Epidemiol. Rec. — 2006; 81 (15): 137–144.
19. Global Polio Eradication Initiative. Wild poliovirus weekly update [www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx](http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx)
20. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule // MMWR. — 2001; 50 (1): 1–3.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses — worldwide // MMWR. — 2007; 56 (38): 996–1001.
22. Heymann D.L., Sutter R.W., Aylward R.B. A global call for new polio vaccines // Nature. — 2005; 434 (7034): 699–700.
23. Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M. et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication // Annu. Rev. Microbiol. — 2005; 59: 587–635.

- Двухкомпонентная бесклеточная коклюшная вакцина обладает высокой защитной иммуногенностью, доказанной в клинических исследованиях, эффективностью, доказанной в ходе крупномасштабных эпидемиологических исследований, а также более низкой реактогенностью по сравнению с цельноклеточными коклюшными вакцинами.
- Включение инактивированной полиомиелитной вакцины в комбинированные вакцины имеет большое значение в плане постепенного прекращения использования оральной живой полиовакцины в эпоху после ликвидации полиомиелита, поскольку продолжение применения оральной полиовакцины связано с риском циркуляции ПВВП и случаями вакциноассоциированного паралитического полиомиелита.
- Графики вакцинации детей против гепатита В являются предметом широких дискуссий на протяжении многих лет. Исключение компонента против гепатита В из вакцины Пентаксим обеспечивает гибкость в назначении моновалентной вакцины против гепатита В в соответствии с национальным календарем.
- Ревакцинация ребенка на втором году жизни важна для формирования стойкого иммунитета против основных детских инфекционных болезней. Это особенно важно для коклюша и инфекции, вызванной *H. influenzae* типа b, уровень антител против которых со временем снижается.
- Улучшение своевременного выполнения календаря вакцинации, предусматривающее применение комбинированных вакцин, таких как Пентаксим, приводит к увеличению экономической эффективности с точки зрения общественной перспективы.
- Пентаксим обладает обширным мировым опытом клинического применения и с успехом используется в различных схемах вакцинации и в разных этнических популяциях.

24. World Health Organization. Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2003; 78 (28): 241–252.
25. World Health Organization. Vaccine-derived polioviruses — update // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2006; 81 (42): 398–404.
26. World Health Organization. Global polio eradication initiative strategic plan 2004–2008 [www.polioeradication.org/content/publications/2004stratplan.pdf](http://www.polioeradication.org/content/publications/2004stratplan.pdf)
27. Vashishtha V.M., Kalra A., John T.J. et al. Recommendations of 2nd National Consultative Meeting of Indian Academy of Pediatrics (IAP) on polio eradication and improvement of routine immunization // *Indian Pediatr.* — 2008; 45 (5): 367–378.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR.* — 2000; 49: 1–22.
29. Bonnet M.C., Dutta A. World wide experience with inactivated poliovirus vaccine // *Vaccine.* — 2008; 26 (39): 4978–4983.
30. Decker M.D., Edwards K.M., Steinhoff M.C. et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions // *Pediatrics.* — 1995; 96 (3 Pt 2): 557–566.
31. Pichichero M.E., Deloria M.A., Rennels M.B. et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15-to 20-month-old children // *Pediatrics.* — 1997; 100 (5): 772–788.
32. Beutels P., Bonanni P., Tormans G. et al. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy // *Vaccine.* — 1999; 17 (19): 2400–2409.
33. Ekwueme D.U., Strelbel P.M., Hadler S.C. et al. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997 // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2000; 154 (8): 797–803.
34. Tormans G., Van Doorslaer E., Van Damme P., Clara R., Schmitt H.J. Economic evaluation of pertussis prevention by whole-cell and acellular vaccine in Germany // *Eur. J. Pediatr.* — 1998; 157 (5): 395–401.
35. Thisyakorn U., Montellano M., Ortiz E., Lane A. A review of hepatitis B vaccine administration schedules in infants. Presented at: 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases. Taipei, Taiwan, 2010.
36. World Health Organization. United Nations pre-qualified vaccines [www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_vaccine\\_list\\_en/en/index.html](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/index.html)
37. Capeding M.R., Cadorna-Carlos J., Book-Montellano M., Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP–IPV // PRPT combination vaccine given with hepatitis B vaccine: a randomized open-label trial. *Bull. World Health Organ.* — 2008; 86 (6): 443–451.
38. Dutta A.K., Verghese V.P., Pemde H.K. et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type B conjugate combination vaccine (Pentaxim) with hepatitis B vaccine // *Indian Pediatr.* — 2009; 46 (11): 975–982.
39. Madhi S.A., Cutland C., Jones S., Ortiz E. Post-primary vaccination antibody persistence and immunogenicity/safety of a DTaP–IPV // PRPT booster vaccine in South African infants aged 18 to 19 months/Programs and Abstracts of the 26th International Pediatric Association Congress of Pediatrics. Johannesburg, South Africa, 2010.
40. Madhi S.A., Cutland C., Jones S., Ortiz E. Immunogenicity and safety of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim™) and monovalent hepatitis B vaccine at 6, 10 and 14 months of age in infants in South Africa // *S. Afr. Med. J.* — 2011; 101: 126–131.
41. Kanra G., Silier T., Yurdakok K. et al. Immunogenicity study of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis vaccine used to reconstitute a freeze-dried Haemophilus influenzae type b vaccine (DTaP–IPV // PRP–T) administered simultaneously with a hepatitis B vaccine at two, three and four months of life // *Vaccine.* — 1999; 18 (9–10): 947–954.
42. Li R.C., Li F.X., Li Y.P. et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated Haemophilus influenzae type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China // *Vaccine.* — 2011; 29 (10): 1913–1920.
43. Langue J., David T., Roussel F. et al. Safety and immunogenicity of DTaP–IPV and Act-Hib vaccines administered either combined or separately to infants at 2, 3, and 4 months of age / Programs and Abstracts of the 15th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Paris, France, 1997.
44. Mallet E., Hoffenbach A., Salomon H. et al. Primary immunization with combined, acellular DTaP–IPV–Act-HIB vaccine given at 2–3–4 or 2–4–6 months of age/Programs and Abstracts of the 14th European Societies for Paediatric Infectious Diseases. Elsinore, Denmark, 1996.
45. Reinert P., Boucher J., Pines E. et al. Primary or booster immunization with DTaP–IPV vaccine administered either in combination or in association with Haemophilus influenzae type b vaccine (Act-Hib): a large-scale safety study / Programs and Abstracts of the 15th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Paris, France, 1997.
46. Lagos R., Kotloff K., Hoffenbach A. et al. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998; 17 (4): 294–304.
47. Mallet E., Fabre P., Pines E. et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000; 19 (12): 1119–1127.
48. Carlsson R.M., Claesson B.A., Selstam U. et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria–tetanus–acellular pertussis–inactivated polio vaccine–Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2–4–6–13 or 3–5–12 months of age // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1998; 17 (11): 1026–1033.
49. Carlsson R.M., Claesson B.A., Fagerlund E. et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002; 21 (6): 535–541.
50. Thisyakorn U., Pancharoen C., Chuenkitmongkol S., Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP–IPV // PRP–T vaccine (Pentaxim) booster during the second year of life in Thai children primed with an acellular pertussis combined vaccine // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* — 2009; 40 (2): 282–294.
51. Thisyakorn U., Chotpitayasonondh T., Pancharoen C. et al. Evaluation of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) at 2, 4, and 6 months of age plus hepatitis B vaccine at birth, 2, and 6 months of age in infants in Thailand // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* — 2010; 41 (2): 450–462.
52. Englund J.A., Decker M.D., Edwards K.M. et al. Acellular and whole-cell pertussis vaccines as booster doses: a multicenter study // *Pediatrics.* — 1994; 93 (1): 37–43.
53. World Health Organization. Pertussis position paper // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2010; 85 (40): 385–400.
54. Le Saux N., Barrowman N.J., Moore D.L. et al. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT // *Pediatrics.* — 2003; 112 (5): 348.
55. Collins C.L., Salt P., Mc Carthy N. et al. Immunogenicity and safety of a low-dose diphtheria, tetanus and acellular pertussis combination vaccine with either inactivated or oral polio vaccine as a pre-school booster in UK children // *Vaccine.* — 2004; 22 (31–32): 4262–4269.
56. Langue J., Matisse N., Pacoret P. et al. Persistence of antibodies at 5–6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5–6 years of age // *Vaccine.* — 2004; 22 (11–12): 1406–1414.
57. Mallet E., Matisse N., Mathieu N. et al. Antibody persistence against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b (Hib) in 5–6-year-old children after primary vaccination and first booster with a pentavalent combined acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of a tetravalent combined acellular pertussis vaccine given as a second booster // *Vaccine.* — 2004; 22 (11–12): 1415–1422.
58. Plotkin S.A. Correlates of protection induced by vaccination // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2010; 17 (7): 1055–1065.
59. Carlsson R.M., Trollfors B. Control of pertussis — lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden // *Vaccine.* — 2009; 27 (42): 5709–5718.

60. Okada K., Ohashi Y., Matsuo F. et al. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study // *Epidemiol. Infect.* — 2009; 137 (1): 124–130.
61. World Health Organization. Validation of neonatal tetanus elimination in selected states — India // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2008; 83 (21): 185–192.
62. Vidor E., Plotkin S.A. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations // *Hum. Vaccine.* — 2008; 4 (5): 328–340.
63. Dutta A., Verghese V.P., Pemde H.K. et al. Post-primary vaccination antibody persistence and immunogenicity and safety of a DTaP-IPV // PRPT booster vaccination at 18 to 19 months of age in Indian infants / Programs and Abstracts of the 3rd Asian Pacific Congress of Pediatrics. Shanghai, China, 2009.
64. Li R.C., Li F.X., Li Y.P. et al. Antibody persistence at 18–20 months of age following primary vaccination of healthy infants with a combined DTaP-IPV // PRPT vaccine compared to separate vaccines (DTaP, PRPT and IPV) and immunogenicity and safety of booster vaccination in the Peoples' Republic of China/Programs and Abstracts of the 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases. Taipei, Taiwan, 2010.
65. Gustafsson L., Hessel L., Storsaeter J., Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age // *Pediatrics.* — 2006; 118 (3): 978–984.
66. Thisyakorn U., Chotpitayasunondh T., Pancharoen C. et al. Post-primary vaccination antibody persistence and immunogenicity / safety of a DTaPIPv // PRPT booster at 18 to 19 months of age in Thai infants/Programs and Abstracts of the 6th Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases. Buenos Aires, Argentina, 2009.
67. Zhang L., Prietsch S.O.M., Axelsson I., Halperin S. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011; 1: CD001478.
68. Jefferson T., Rudin M., Di Pietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children // *Vaccine.* — 2003; 21 (17–18): 2003–2014.
69. Desauziers E., Hessel L., Decker M.D. et al. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children // *Vaccine.* — 2004; 22 (21–22): 2681–2684.
70. Simondon F. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children // *Vaccine.* — 2004; 22 (23–24): 2965.
71. Gustafsson L., Hallander H.O., Olin P. et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine // *N. Engl. J. Med.* — 1996; 334 (6): 349–355.
72. Bonmarin I., Levy-Bruhl D., Baron S. et al. Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period // *Euro Surveill.* — 2007; 12 (1): 6.
73. Olin P., Hallander H.O. Marked decline in pertussis followed reintroduction of pertussis vaccination in Sweden // *Euro Surveill.* — 1999; 4 (12): 128–129.
74. Rendi-Wagner P., Paulke-Korinek M., Stanek G. et al. Impact of a pertussis booster vaccination program in adolescents and adults on the epidemiology of pertussis in Austria // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2007; 26 (9): 806–810.
75. Liese J.G., Stojanov S., Peters A. Duration of efficacy after primary immunisation with Biken acellular pertussis vaccine (Tripedia)/Programs and Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapeutics. Chicago, IL, USA, 2003.
76. Liese J.G., Meschievitz C.K., Harzer E. et al. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997; 16 (11): 1038–1044.
77. Swedish Institute for Infectious Disease Control. Pertussis surveillance in Sweden with enhanced follow-up of cohorts immunized with acellular pertussis vaccines 2009. Appendix 2 to Eleven-year Report [www.smittskyddsinstytutet.se/upload/Publikationer/11-y-report-app202-SPMSD.pdf](http://www.smittskyddsinstytutet.se/upload/Publikationer/11-y-report-app202-SPMSD.pdf)
78. Rendi-Wagner P., Kundi M., Mikolasek A. et al. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine // *Vaccine.* — 2006; 24 (33–34): 5960–5965.
79. Hviid A., Stellfeld M., Andersen P.H. et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark // *Vaccine.* — 2004; 22 (27–28): 3530–3534.
80. Hviid A. Post-licensure epidemiology of childhood vaccination: the Danish experience // *Expert Rev Vaccines.* — 2006; 5 (5) 641–649.
81. Watanabe M., Nagai M. Acellular pertussis vaccines in Japan: past, present and future // *Expert Rev. Vaccines.* 2005; 4 (2): 173–184.
82. Liese J.G., Stojanov S., Froeschle J. et al. Long term efficacy of Biken acellular pertussis vaccine (Tripedia) / Programs and Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapeutics. Toronto, Canada, 2000.
83. Bisgard K.M., Rhodes P., Connelly B.L. et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998–2001 // *Pediatrics.* — 2005; 116 (2): e285–e294.
84. Eskola J., Ward J., Dagan R. et al. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria–tetanus–pertussis containing acellular pertussis // *Lancet.* — 1999; 354 (9195): 2063–2068.
85. Hoppenbrouwers K., Kanra G., Roelants M. et al. Priming effect, immunogenicity and safety of an Haemophilus influenzae type b–tetanus toxoid conjugate (PRP–T) and diphtheria–tetanus–acellular pertussis (DTaP) combination vaccine administered to infants in Belgium and Turkey // *Vaccine.* — 1999; 17 (7–8): 875–886.
86. Greenberg D.P., Doemland M., Bettinger J.A. et al. Epidemiology of pertussis and Haemophilus influenzae type b disease in Canada with exclusive use of a diphtheria–tetanus–acellular pertussis–inactivated poliovirus–Haemophilus influenzae type b pediatric combination vaccine and an adolescent–adult tetanus–diphtheria–acellular pertussis vaccine: implications for disease prevention in the United States // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2009; 28 (6): 521–528.
87. Kalies H., Verstraeten T., Grote V. et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria–tetanus toxoids–acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria–tetanus toxoids–acellular pertussis–inactivated poliovirus / H. influenzae type b combination vaccines in Germany // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004; 23 (10): 944–950.
88. Schmitt H.J., von Kries R., Hassenpflug B. et al. Haemophilus influenzae type b disease: impact and effectiveness of diphtheria–tetanus toxoids–acellular pertussis (–inactivated poliovirus) / H. influenzae type b combination vaccines // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001; 20 (8): 767–774.
89. Cruces R.P., Donoso F.A., Camacho A.J. et al. Invasive infections caused by Haemophilus influenzae type b after the institution of the conjugated vaccine on the expanded programme on immunization // *Chile. Rev. Chilena. Infectol.* — 2006; 23 (1): 50–54.
90. Kelly D.F., Moxon E.R., Pollard A.J. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines // *Immunology.* — 2004; 113 (2): 163–174.
91. Cameron C., Pebody R. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunisation programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules // *Euro Surveill.* — 2006; 11 (3): E060302.
92. Ladhani S., Heath P.T., Slack M.P. et al. Haemophilus influenzae serotype b conjugate vaccine failure in twelve countries with established national childhood immunization programmes // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2010; 16 (7): 948–954.
93. World Health Organization. Haemophilus influenzae type b conjugated vaccines — WHO position paper // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2006; 81 (47): 445–452.
94. Garpenholt O., Hugosson S., Fredlund H. et al. Invasive disease due to Haemophilus influenzae type b during the first six years of general vaccination of Swedish children // *Acta Paediatr.* — 2000; 89 (4): 471–474.
95. Edmunds W.J., Brisson M., Melegaro A., Gay N.J. The potential cost–effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales // *Vaccine.* — 2002; 20 (9–10): 1316–1330.
96. Iskedian M., De Serres G., Einarson T.R. et al. Economic impact of the introduction of an acellular pertussis vaccine in Canada: a 6-year analysis // *Vaccine.* — 2010; 28 (3): 714–723.
97. Kosalaraska P., Thisyakorn U., Benjapontak S. et al. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B // PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, 6 months of age in Thai infants // *Int. J. Infect. Dis.* — 2011; 15: e249–e256.
98. Lee S.Y., Hwang H.S., Kim J.H. et al. Immunogenicity and safety of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, and inactivated poliovirus vaccine (DTaP-IPV) compared to separate administration of standalone DTaP and IPV vaccines: A randomized, controlled study in infants in the Republic of Korea // *Vaccine.* — 2011; 29 (8): 1551–1557.