**Сочетанное введение детских вакцин: важное направление в политике здравоохранения, отличающееся безопасностью и эффективностью[[1]](#footnote-1)**

Гейл Е. Кинг, д-р мед., канд. наук по организации здравоохранения, Стивен К.Хадлер, д-р мед.

Безопасность и иммуногенность детских вакцин, вводимых одновременно - это важные вопросы, поскольку появляются новые антигены и возрастают усилия, направленные на то, чтобы прививать дошкольников при первой же возможности. Родители и работники медико - санитарной помощи озабочены возможностью увеличения побочных эффектов и снижения эффективности при одновременном введении различных вакцин. В данной статье мы касаемся этих волнующих вопросов посредством анализа имеющихся данных. Эти данные показывают, что одновременное введение самых распространённых детских вакцин - это безопасная и действенная практика. Это также и политика, имеющая решающее значение для достижения национальной цели 90%-ного охвата прививками 2-летних детей к 1996г.[[2]](#endnote-1)1

Введение нескольких вакцин обычно рекомендуется почти для всех возрастов в рамках календаря прививок, рекомендуемых Консультативным комитетом по практической иммунизации (ККПИ)[[3]](#endnote-2)2 и Американской академии педиатрии (ААП)[[4]](#endnote-3)3 (Таблица 1). С добавлением конъюгатной вакцины против инфекции, вызванной Haemophilus influenzae (Hib) для младенцев в 1990г. и вакцины против гепатита В в 1991г., существующие в настоящее время календари прививок как в ККПИ, так и в ААП рекомендуют давать одновременно от двух до четырёх вакцин при каждом приходе на прививку в течение первого года жизни. Более того, ККПИ рекомендует давать всем детям в возрасте 15 месяцев по три-четыре вакцины, содержащие в целом восемь антигенов.

Как ККПИ, так и ААП призывают медработников вводить все предписанные вакцины при любой возможности для того, чтобы завершить иммунизацию к окончанию 2-го года жизни. Однако календари детских прививок остаются гибкими и позволяют выполнять прививки в различное время с тем, чтобы не делать несколько уколов за одно посещение. В особенности это касается тех детей, чьи родители (или попечители), судя по всему, добросовестно приведут их на последующие прививки.

Таблица 1.

Рекомендованный ККПИ и ААП календарь прививок для нормальных младенцев и детей

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возраст на момент вакцинации | | | | | | | | | |
| Рождение | 2 мес. | 4 мес. | 6 мес. | 12 мес. | 15 мес. | 18 мес. | 4-6 лет | 11-12 лет | |
|  | АКДС | АКДС | АКДС |  | АКДС\* | АКДС\*\* | АКДС |  | |
|  | Полио | Полио | Полио |  |  |  | Полио |  | |
|  |  |  |  | КПК\*\*\* | КПК\*\* |  | КПК\* | КПК\*\* | |
|  | HbOК | HbOК | HbOК |  | HbOК |  |  |  | |
|  | АКДС-HbOК | АКДС-HbOК | АКДС-HbOК |  | АКДС-HbOК |  |  |  | |
|  | PRP-T | PRP-T | PRP-T |  | PRP-T |  |  |  | |
|  | PRP-OMP | PRP-OMP |  | PRP-OMP | |  |  |  | |
| Геп. В | Геп. В |  |  | Геп. В¤¤ | |  |  |  | |
|  | Геп. В¤ | Геп. В |  | Геп. В¤¤ | |  |  |  | |

HbOК = олигосахаридный конъюгат Haemophilus influenzae типа b.

PRP-T = капсулярный полисахарид Haemophilus influenzae типа b, конъюгированный со столбнячным анатоксином.

PRP-OMP = капсулярный полисахарид Haemophilus influenzae типа b, конъюгированный с комплексом белка наружной мембраны N.meningitidis.

\* Рекомендовано ККПИ.

\*\* Рекомендовано ААП.

\*\*\*Рекомендовано ККПИ в любое время в возрасте от 12 месяцев до 15 месяцев.

¤ Факультативный график прививок против гепатита В можно начинать в возрасте от 1 до 2 месяцев.

¤¤Рекомендовано ККПИ в любое время в возрасте от 6 до 18 месяцев.

**Важность сочетанного введения вакцин**

Сочетанное введение всех вакцин, положенных ребёнку - это важная стратегия, призванная обеспечить выполнение прививок по календарю. Чем больше раз членам семьи приходится водить ребёнка на прививки к медработнику, тем больше вероятность того, что ребёнок пропустит какие-то прививки и останется незащищённым. Сочетанное введение вакцин также является важной стратегией вакцинации, пусть и с опозданием, тех детей, которые вовремя не получили вакцин. Последние исследования показывают, что для тех детей, которые поздно - в возрасте старше 3-х месяцев - начинают свой график прививок, вероятность получения надлежащих прививок к моменту достижения ими 2-летнего возраста в три раза меньше, чем для детей, которым вводить серии вакцин начинают своевременно.[[5]](#endnote-4)4,5

Важность своевременной вакцинации была графически продемонстрирована в ходе эпидемии кори 1989 - 1991гг. в США, поразившей главным образом дошкольников, которые оказались уязвимыми, поскольку не получили коревой вакцины в надлежащем возрасте.[[6]](#endnote-5)6 Исследования вспышек показали, что многие случаи заболевания корью можно было бы предотвратить, если бы коревая - паротитно - краснушная (КПК) вакцина вводилась при введении другой вакцины.[[7]](#endnote-6)7,8

Низкие показатели охвата по всем вакцинам среди детей дошкольного возраста, в частности не достигших 2-х лет, остаются проблемой в программах иммунизации в Соединённых Штатах.[[8]](#endnote-7)9 Данные исследований, посвящённых охвату прививками, неоднократно показывают, что неполучение детьми всех вакцин, которые им положены - это серьёзная причина низкого охвата прививками. Обследования отчётной документации в 21 городе Соединённых Штатов показали, что лишь от 42 до 65% детей, поступающих в школу, имели все необходимые прививки к своему первому дню рождения, и лишь от 10 до 42% имели эти прививки к своему второму дню рождения (B.Zell, готовится к печати). Эти исследования также показали, что при введении 4-й дозы коклюшно - дифтерийно - столбнячной вакцины (АКДС) одновременно с КПК показатели охвата прививками АКДС - вакцины можно поднять на 9 - 17%, и если бы были использованы все возможности для сочетанных вакцинаций, то число детей, надлежащим образом привитых к 2-летнему возрасту, возросло бы примерно на 20% (V.Dietz, личное сообщение, 1992г.). Исследование, проведённое недавно в штате Небраска, показало, что 77% детей, отставших от своих календарей прививок в возрасте 24 месяцев, могли бы иметь все прививки своевременно, если бы надлежащие вакцины им вводили сочетанно.5 Регистрационные данные по прививкам, взятые из отчётов при проведении аудиторских проверок в штате Джорджия, показали, что охват вакцинацией значительно повышается при сокращении числа упущенных возможностей для сочетанного введения вакцин.[[9]](#endnote-8)10

**Методы анализа**

В настоящем анализе мы рассматриваем данные о безопасности и иммуногенности, касающиеся сочетанного введения детских вакцин. Сюда включены исследования только по тем вакцинам, которые в настоящее время рекомендуются ККПИ и ААП для первых 2-х лет жизни.Наиболее актуальные исследования рассматриваются применительно к группам, соответствующим классификациям календарей прививок. В тексте кратко рассмотрены некоторые другие исследования, а в Таблицах 2 и 3 собраны сведения по всем рассмотренным исследованиям.

**АКДС и полиомиелитная вакцины**

Большинство исследований, посвящённых введению АКДС-вакцины в сочетании только с трёхвалентной оральной полиомиелитной вакциной (ТОПВ) были завершены до 1970г., т.е. до того, как в графики детских прививок были включены конъюгатные вакцины Haemophilus influenzae и вакцина против гепатита В. О безопасности и клинической эффективности этого сочетания серьёзно свидетельствуют результаты научных исследований и почти 30-летняя практика регулярного применения, при которой число новых случаев этих заболеваний значительно уменьшилось. Читатель может посмотреть работы Parkman et al.55 и Halsey and Galazka56, которые суммировали данные множества таких научных исследований.

Данные по сочетанному применению АКДС-вакцины и инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) менее объёмны. Обычно они показывают хорошую реакцию на ИПВ, но изменчивую реакцию на коклюшные антигены. Несмотря на хорошую эффективность при практическом применении, недавние исследования указывают на то, что разные цельноклеточные коклюшные вакцины вызывают различный антительный ответ и что такой ответ может быть ослаблен, если давать АКДС в сочетании с инактивированной полиомиелитной вакциной. Однако же нет ясности по поводу клинической значимости этих выводов, поскольку титры коклюшных антител обычно плохо коррелируют с защитой от болезни.13, 39, 57, 58

При проведении испытаний вакцин в Соединённых Штатах и Канаде Baker et al.13 обнаружили пониженный ответ на каждый из пяти коклюшных антигенов при введении АКДС совместно с ИПВ (как в виде четырёхвалентной вакцины, так и как две вакцины по отдельности в различные места) по сравнению с ответом при сочетанном введении АКДС (той же фирмы-изготовителя) и ОПВ. У пятидесяти восьми детей, привитых тремя дозами АКДС и ИПВ, имелись филаментозные гемагглютинины в количестве 14,3 (ассоциированная вакцина) и 30,6 (при одновременном введении в разные места) единиц ферментного иммуноанализа (ФИА) по сравнению с 69,7 единиц ФИА у детей, сочетанно привитых вакцинами АКДС и ОПВ.

Qureshi et al.39 обнаружили небольшое уменьшение величины среднегеометрического титра (СГТ) коклюшных агглютининов при сочетанном введении АКДС и ИПВ, однако не было отмечено значительных различий в численности детей, у которых были достигнуты титры, считающиеся защитными. Однако же, поскольку коклюшные вакцины могут значительно различаться по иммуногенности, а рандомизированных испытаний с аналогичными АКДС-вакцинами, вводимыми как вместе с ИПВ, так и без ИПВ, было проведено немного, нет ясности по поводу того, имеет ли место негативное влияние, а также по поводу значимости ослабленного ответа.

**АКДС, полиомиелитная и КПК вакцины**

Сочетанное введение КПК, АКДС и ТОПВ вакцин в возрасте 15 месяцев рекомендуется ККПИ с 1986г. Ни в одном из исследований, посвящённых изучению этого сочетания вакцин (хотя таких исследований опубликовано мало), нет указаний на то, что одновременное введение вакцин может вызывать какие-то проблемы.

Наиболее полное проспективное исследование, которое напрямую оценило безопасность и иммуногенность вакцин КПК, АКДС и ТОПВ при их сочетанном введении, провели Deforest et al.49 Они изучили 776 детей в возрасте от 14 до 23 месяцев, которые ранее уже получили 3 дозы АКДС и 2 дозы ТОПВ. Из субъектов исследования методом случайного отбора были сформированы экспериментальная группа, которая получала одновременно КПК, АКДС и ТОПВ, и контрольная группа, которая получала КПК плюс плацебо, при этом АКДС и ТОПВ давали спустя 2 месяца. Не было отмечено значительных различий в возникновении местных или общих реакций в какой-то из групп. Местные реакции на КПК регистрировались значительно чаще, когда в другую руку одновременно вводили не плацебо, а АКДС (39% против 6%). Титры антител, обеспечивающие защиту от кори, паротита, краснухи, дифтерии, столбняка и полиомиелита вырабатывались более чем у 96% субъектов исследования в обеих группах. Минимальные защитные титры антител к коклюшу не были установлены, однако более чем у 98% детей уровень выработанных коклюшных антител составил 16 (прямая реакция цельноклеточной агглютинации).

Таблица 2.

Изучение сочетанного введения АКДС, полиомиелитной, Haemophilus influenzae типа B и гепатитной В вакцин

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Автор (Список | Год | Место проведения | Структура исследования | | | | Безопасность | Сероконверсия/Эффективность |
| литературы) | опублик. | исследования | Группы / антигены | N | Возраст | Выборка |  | (Изучаемая группа) |
| Avendano et al.11 | 1993 | Чили | (1) АКДС/PRP-T (смешанные в одном шприце) + растворитель / плацебо  (2) АКДС/плацебо + растворитель? PRP-T  (3) АКДС/плацебо + растворитель/плацебо | 94  92  91 | 2, 4, 6 месяцев | Рандомизированная | См. Ferreccio et al.12 | После 3-х доз:  Анти-PRP (мкг/мл): (1) 6,94, (2) 9,93  Анти-Д (МЕ/мл) (1) 0,66, (2) 0,50, (3) 0,53  Анти-С (МЕ/мл) (1) 0,21, (2) 0,27, (3) 0,23  Коклюшный анатоксин (единиц/мл): (1) 4,6, (2) 7,2, (3) 7,9  Коклюш анти-ФГА (единиц/мл): (1) 6,2, (2) 7,2, (3) 7,9 |
| Baker et al.13 | 1992 | Соединённые Штаты, Канада | (1) АКДС/ИПВ Канада (комбинированная)  (2) АКДСКанада+ ИПВ  (3) АКДСКанада+ ОПВ  (4) АКДС США + ОПВ  (5) АКДС США + ОПВ | 42  16  29  16  9 | 2, 4, 6 месяцев | Рандомизированная. | Не сообщается. | После 3-х доз:  Анти-коклюшный токсин (единицы иммуноферментного анализа, ЕИА: (1) 5,6, (2) 5,4, (3) 30,8, (4) 137, (5) 458  Анти-ФГА (единицы ЕИА): (1) 14,3, (2) 30,6, (3) 69,7, (4) и (5) нет отличий от (3)  Анти-69-kDa OMP (единицы ЕИА):  (1) 4688, (2) 6209, (3) 11 092, (4) 4207, (5) 8995  Анти-бахромки 2 и 3 (единицы ЕИА): (1) 653, (2) 542, (3) 2931, (4) 378, (5) 1132  Анти-WB (единицы ЕИА): (1) 198, (3) 984, (4) и (5) нет отличий от (3) |
| Barone et al.14 | 1991 | Италия | (1) Геп В, Геп В + АКДС + ОПВ  (2) Геп В, Геп В + АКДС + ОПВ  (3) АКДС + ОПВ | 27  21  21 | При рождении, 3, 4, 10 месяцев | Не указано. | Не сообщается. | Сероконверсия 2 после Дозы 4 Геп В: (1) 96%, (2) 100%  Нет различий между группами по ответу на Д, С и К |
| Black et al.15 | 1991 | Соединённые Штаты | (1) АКДС + ОПВ + HbOC  (2) АКДС + ОПВ | 20800  30680 | 2, 4, 6 месяцев | Систематическая по датам рождения. В Группу 2 включены отклонения по HbOC. | Не сообщается. | 100% клинич. эффективность для HbOC  95% CI (68, 100) (см. Black15) |
| Black et al.15 | 1991 | Соединённые Штаты | Эффективность вакцины  (1) АКДС + ОПВ + HbOC  (2) АКДС + ОПВ  Безопасность вакцины  (1) АКДС + HbOC (? + ОПВ)  (2) АКДС (? + ОПВ)  (3) HbOC | 20800  30680  4047  2337  503 | 2, 4, 6 месяцев | Не указано.  Выборка по принципу удобства для Групп 2 и 3. | Отсутствие различий в соматических реакциях между Группами 1, 3. Нет различий в госпитализации или обращениях за неотложной помощью получивших HbOC, в течение 30 дней после прививки, между привитыми HbOC и непривитыми HbOC в другое время. Более низкие уровни СВСД среди получавших HbOC по сравнению с обычным населением в изучаемом районе. | У 97% получивших HbOC (n = 144) имелись анти-PRP антитела ≥ 1,0 мкг/мл спустя 15 - 45 дней после введения третьей дозы. |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Black et al.16 | 1992 | Соединённые Штаты | (1) АКДС/HbOC (комбинированная)  (2) АКДС + HbOC  (3) АКДС | 6447  Неизв.  Неизв. | 2, 4, 6 месяцев | Выборка по принципу удобства для Групп 2 и 3. | Отсутствие различий между группами в отношении местных и соматич. эффектов. Нет различий в обращениях за неотложной помощью в течение 30 дней или в стационировании в течение 60 дней. Показатель СВСД для АКДС/HbOC такой же, как и обычно в прошлом. | Иммуногенность всех антигенов у 123 испытуемых ”одинаковая” для (1) как и для (2). | |
| Booy et al.17 | 1992 | Великобритания | (1) АКДС + ОПВ + PRP-T  (2) АКДС + ОПВ | 26 600  Неизвестно | 2, 3, 4 мес. | Последовательный подбор из экспериментальн. и контрольн. районов | Серьёзных реакций не отмечено. | Отсутствие случаев Haemophilus influenzae в (1); было 12 случаев во (2) | |
| Booy et al.18 | 1992 | Великобритания | (1) АКДС + HbOC  (2) АКДС + PRP-T | 103  107 | 3,5,9 мес.  2,3,4 мес. | Не указано. | Нет сообщений. | Коклюшный агглютинин 760 в (1) и 620 в (2). У 100% были анти-Д и анти-С ≥0.01 мкг/мл. | |
| Bulkow et al.19 | 1993 | Соединённые Штаты | (1) АКДС + ОПВ + PRP-D  (2) АКДС + ОПВ + HbOC  (3) АКДС + ОПВ + PRP-T (жидкая)  (4) АКДС + ОПВ + PRP-T (лиофилиз.)  (5) АКДС + ОПВ + PRP-OMP  Геп. В также вводили 89% всех явившихся в возрасте 2 и 6 мес. | 60  72  50  45  50 | 2, 4, 6 мес. (ОПВ в возрасте 2, 4 мес.) | Не указано. | Серьёзных реакций не отмечено.  Меньше случаев сонливости и рвоты в Группе 5, чем в других группах. Побочные эффекты ”несколько меньше” в группе из 25 привитых только вакциной Hib, чем в исследуемых группах. Две смерти от СВСД (Группы 1 и 3). | В возрасте 15, 18 мес. процент субъектов, у которых среднегеометрический титр составил ≥ 0,15 мкг/мл: (1) 44%; (2) 91%; (3) 86%; (4) 88%; (5) 71%. | |
| Campbell et al.20 | 1990 | Гамбия | (1) БЦЖ + ОПВ + PRP-OMP  АКДС + ОПВ + PRP-OMP  (2) АКДС + ОПВ + PRP-OMP  (3) АКДС + ОПВ | 85  56  90 | 1 мес.  3 мес.  2, 4 мес.  2,3,4 мес. | Рандомизированная | Только лёгкие реакции. Больше лихорадки в Группах 1 и 2. Больше диареи, рвоты, стридора в Группе 3. | У 83,5% (1) и у 83,9% (2) >0,15 мкг/мл анти-PRP спустя 1 месяц после второй дозы. У 25% (3) > 0,15 мкг/мл анти-PRP в 5 мес. У 54% (1) и 60,7% (2) >1,0 мкг/мл спустя 1 месяц после второй дозы. Не было в (3) уровней анти-PRP >1,0 мкг/мл. | |
| Coursaget et  al. 22 | 1986 | Сенегал | (1) Геп. В 3 дозы с интервалом 6 мес.  (2) АПКДС + БЦЖ  АПКДС спустя 6 и 12 мес. после первой дозы  (3)АПКДС+БЦЖ+ГепВ  АПКДС + ГепВ спустя 6 и 12 мес. после 1-й дозы | 48  29  108 | 3 - 24 мес. | Не указано. | Не отмечено каких-либо общих или тяжёлых нежелательных побочных эффектов. | После 3-х доз СГТ для (2) по сравн. с (3) (МЕ/мл): анти-С, 1,775 против 1,622; анти-Д, 1,34 против 0,90; коклюшные агглютинины, 35,2 против 25,8;  95,8% (1) и 89,9% (2) с анти-ГепВ - позитивн. после 2-х доз. | |
| Dashefsky et  al. 23 | 1990 | Соединённые Штаты | (1) АКДС + ОПВ + PRP-OMP  (2) АКДС + ОПВ, HbOC 1 мес. спустя | 22  24 | 14 - 23 мес. | Рандомизированная. | Нет различий в реакциях при раздельном или совместном введении вакцин. | | Анти-PRP ≥ 0,15 мкг/мл 95% (1), 100% (2) после одной дозы. Нет значительных различий между группами в отношении анти-дифтерийного или анти-столбнячного ответа. |
| Eskola et al. 24 | 1990 | Финляндия | (1) АКДС + PRP-D  АКДС  ИПВ + PRP-D  ИПВ  КПК + PRP-D  АКДС +ИПВ  (2) АКДС  ИПВ  КПК  АКДС + ИПВ + PRP-D | Всего  114 000 | 3, 4 мес.  5 мес.  6 мес.  12 мес.  14-18 мес.  24 мес.  3,4,5 мес.  6,12 мес.  14-18 мес.  24 мес. | Рандомизированная. | Отсутствие анафилаксии, смертей или стойких последствий в течение 2-летнего последующего наблюдения. | | 90% клиническая эффективность (95% CI (70, 96) у PRP-D после 3-х доз; 94% после бустерной дозы.  В подгруппах из 113 детей у 70% были анти-PRP ≥ 0,15 мкг/мл после 3-х доз; у 100% были PRP > 1,0 мкг/мл после 4-й дозы. |
| Eskola et al. 25 | 1988 | Финляндия | (1) АКДС/PRP-D (смеш. в шприце)  АКДС/PRP-D + ИПВ  PRP-D + ИПВ  (2) АКДС  АКДС + ИПВ  ИПВ | 25  25 | 3, 4 мес.  6 мес.  12 мес.  3, 4 мес.  6 мес.  12 мес. | Не указано. | Несколько повышенные уровни местных и общих реакций в  Группе 1. | | Нет различий между группами в иммунном ответе на Д, С и полио. Анти-PRP 4,87 мкг/мл после 4-х доз. |
| Eskola et al. 26 | 1987 | Финляндия | (1) АКДС  ИПВ  КПК  АКДС + ИПВ + PRP-D  (2) АКДС + PRP-D  АКДС  ИПВ + PRP-D  ИПВ  КПК + PRP-D  АКДС + ИПВ | 30 000  30 000 | 3, 4, 5 мс.  6, 12 мес.  14 мес.  24 мес.  3, 4 мес.  5 мес.  6 мес.  12 мес.  14 мес.  24 мес. | Рандомизированная. | Один случай (3 мес., Группа 1) судорог, один случай (3 мес., Группа 1) гипотензии-гипореактивности. Прочие реакции малочисленны. О результатах сравнения между собой групп не сообщается. | | Серология проведена у 99 испытуемых. СГТ для анти-PRP = 0,42 мкг/мл спустя один месяц после третьей дозы PRP-D. У 62% и 34% уровни анти-PRP составили > 0,15 мкг/мл и >1,0 мкг/мл после третьей дозы PRP-D. |
| Ferrecchio et al.12 (см. Clemens et al.21 и Avendano et al.11) | 1991 | Чили | (1) АКДС/PRP-T (комбинированная) + плацебо  (2) АКДС/плацебо + PRP-T  (3) АКДС/плацебо + плацебо | 77  82  78 | 2, 4, 6 мес. | Рандомизированная. | Больше случаев лихорадки в Группе 1. Нет различий в местных реакциях. | | У 100% (1) и (2) имелись анти-PRP ≥ 0,15 мкг/мл. У 89% (1) были анти-PRP ≥ 1,0 мкг/мл, по сравнению с 98% (2).  (См. результаты по Д, С и коклюшу в работе Clemens et al 21). |
| Greenberg et al.27 (См. Vadheim et al.28) | 1991 | Соединённые Штаты | (1) PRP-T + АКДС + ОПВ  (2) Геп. В + АКДС + ОПВ | 5212  5104 | 2, 4, 6 мес. | Рандомизированная, слепая, с контролем на плацебо. | Нет различий в реакциях между группами. | | У 100% уровень анти-PRP ≥ 0,15 мкг/мл в возрасте 12 мес.  71% имели анти-PRP > 1,0 мкг/мл в возрасте 12 мес. |
| Greenberg et al.29 | 1991 | Соединённые Штаты | (1) АКДС + ОПВ + Геп. В (Engerix B®, SKB)  (2) АКДС + ОПВ + Геп. В (Recombivax®, MSD)  (3) АКДС + ОПВ + PRP-T | 5057  47  ? | 2, 4, 6 мес. | Не указано. | ”Отсутствуют серьёзные реакции, связываемые с вакцинами против гепатита В.” Незначительные реакции одинаковы во всех 3-х группах. | | В возрасте 12 мес. у 99% из (1) уровень анти-гепат. В ≥ 10 мМЕ. |
| Hogerman et al.30 | 1992 | Соединённые Штаты | (1) АКДС + HbOC  (2) АКДС/HbOC (комбинированная) | Всего 378 | 2, 4, 6 мес. | Рандомизированная. | Нет различий в реакциях между группами. | | Значительный повышенный ответ на Д, С, коклюш., HbOC в Группе 2 по сравнению с Группой 1. |
| Kaplan et al. 31 | 1992 | Соединённые Штаты | (1) АКДС + PRP-T  (2) АКДС/PRP-T (смесь в шприце) | 117  119 | 2, 4, 6 мес. | Не указано. | Несколько повышенные местные реакции для (1). | | 99% общих анти-PRP ≥ 0,15 мкг/мл после 3-х доз. Нет различий в ответе на Д, С и коклюш. |
| King et al. 32 | 1993 | Соединённые Штаты | (1) АКДС/HbOC (комбинированная)  (2) АКДС + HbOC | Всего 71 | 2, 4, 6, 18 мес. | Рандомизированная. | Только слабые реакции при отсутствии статистически значимых различий между группами. | | Средние уровни антител после 4-х доз, (1) в сравнении с (2): анти-Д, 32 против 48 МЕ/мл; анти-С, 16,6 против 18,9 МЕ/мл; анти-коклюшн., 256 против 256 (титр); анти-Hib, 37,9 против 31,1 мкг/мл. |
| Kovel et al.33 | 1992 | Соединённые Штаты | (1) АаКДС/PRP-D (комбинированная) + плацебо + ОПВ  (2) АаКДС + PRP-D+ ОПВ | 30  33 | 18 мес. | Рандомизированная. Двойная слепая. | Отсутствие значимых различий в общих или местных реакциях. | | Нет различий между группами в ответе на аП или на PRP-Д, 91% (1) и 93% (2) с анти-PRP ≥ 0,15 мкм/мл. |
| Mulholland et al.34 | 1993 | Гамбия | (1) АКДС/PRP-OMP (смесь в шприце)  (2) АКДС + PRP-OMP (7,5 мкг PRP-OMP применяли в обеих группах) | 60  66 | 2, 3, 4 мес. | Рандомизированная. | Отсутствие значимых различий в местных или общих реакциях между группами, за исключением большего числа случаев рвоты после Дозы 3 в Группе 1. | | СГТ (МЕ/мл) после 3-х доз, (1) в сравнении с (2); Анти-Д, 0,74 против 0,93; анти-С; 0,65 против 0,92; коклюшный агглютинин, 203 против 230; анти-PRP, 1,13 против 1,10. |
| Paradiso35 | 1992 | Соединённые Штаты | (1) АКДС + HbOC  (2) АКДС | 28  37 | 2,4,6 мес. | Не указано. | Не сообщается. | | Несколько повышенный ответ на Д, С и К в (1) по сравнению с (2). |
| Paradiso et al.36 | 1992 | Соединённые Штаты | АаКДС/HbOC (комбинированная) бустерная 4-я доза | 163 | 15 - 21 мес. | Не указано. | Не сообщается. | | У 96- 97% анти-HbPs ≥ 1,0 мкг/мл, независимо от того, вводили первую серию в виде комбинированной вакцины или в виде отдельных вакцин. |
| Prikazsky et al.37 | 1993 | Бельгия | АКДС/Геп. В (комбинированная) | Свыше 100 | 3, 4, 5 мес. | Не указано. | Небольшие реакции, аналогичные наблюдаемым при применении только АКДС. | | После 3-х доз, у 100% были анти-Геп В. ≥ 10 мМЕ/мл, анти-D ≥ 0,1 МЕ/мл и анти-С ≥ 0,1 МЕ/мл. Коклюшные антитела ”сравнимы” с антителами на одну только вакцину АКДС. |
| Petola et al.38 | 1992 | Финлянгдия | (1) АКДС + ИПВ+PRP-D  КПК + PRP-D  (2) АКДС + ИПВ + HbOC  КПК + HbOC | 60 700  56 500 | 4, 6 мес.  14-18 мес.  2, 4, 6 мес.  14-18 мес. | Не указано. | Серьёзных реакций не отмечено до возраста 24 месяца. | | После 3-х доз: анти-PRP: (1) 33,7 мкг/мл; (2) 58,3 мкг/мл; Клиническая эффективность: (1) 87%; (2) 94%. |
| Qureshi et al.39 | 1989 | Пакистан | (1) АКДС/ИПВ (комбинированная)  Дни 0, 60  АКДС, день 90  (2) АКДС + ОПВ  Дни 0, 60  ОПВ, День 30  АКДС, День 90 | 101  104 | 2 -24 мес. | Рандомизированная. | Не сообщается. | | Нет различий между группами в сероконверсии для Д, С, полио или коклюшного агглютинина на 90-й день. |
| Rennels et al.40 | 1992 | Соединённые Штаты | (1) АбКДС + PRP-OMP или АКДС + PRP-OMP  (2) АКДС, PRP-OMP (отдельно) | 337  825 | 2, 4, 6 мес. | Не указано. | Несколько повышенная нервозность и сниженный аппетит в Группе 1 по сравнению с Группой 2 в пределах 48 часов. | | Нет различий между группами в коклюшном ответе после 3-х доз. |
| Santosham et al.41 | 1991 | Соединённые Штаты | (1)АКДС + ОПВ + PRP-OMP  (2)АКДС+ОПВ + плацебо  Две дозы каждой группе, с интервалом ≥ 28 дней в возрасте 40 - 90 и 70 - 176 дней | 2588  2602 | 6 - 21  недель | Блок-рандомизированная. Двойная слепая. | Больше местных реакций на PRP-OMP, чем на плацебо. Нет различий в общих реакциях. | | Клиническая эффективность 93%  95% СI (53, 98)  у 91% из (1) было анти-PRP ≥0,15 мкг/мл через 2 месяца после 2-й дозы. |

Berger and Just48 сообщили об исследовании с привлечением 242 швейцарских детей, которые были разделены на две равные группы. Одна группа получала КПК одновременно с АКДС и ТОПВ, а другая группа получала сначала КПК, а уже впоследствии - АКДС и ТОПВ. Реакции были слабо выражены и наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах. Аналогичным образом отсутствовали различия между двумя группами в показателях сероконверсии по отношению к кори, паротиту и краснухе.

Krugman et al.52 обнаружили удовлетворительный серологический ответ

и не выявили серьёзных побочных эффектов при введении моновалентных коревой, паротитной и краснушной вакцин совместно с ТОПВ. Также два небольших исследования, проведённых в Индии Symoes54 и John51 с применением моновалентной коревой вакцины, смешанной в одном шприце либо с АКДС-вакциной, либо с АКДС в сочетании с инактивированной полиомиелитной вакциной (АКДСП-ИПВ), продемонстрировали удовлетворительную сероконверсию по коревым антителам, при этом не было отмечено различий в отношении побочных эффектов.

**Система ЦББ по надзору за побочным действием иммунизации.**

Поскольку известно, что вакцины КПК и АКДС вызывают местные реакции и повышение температуры, существует озабоченность по поводу того, что при сочетанном введении этих вакцин их совокупное воздействие может вызвать более тяжёлые реакции. Результаты клинических исследований,49, 59-61 а также данные Системы мониторинга побочного действия иммунизации62 показывают, что большинство сообщений о лихорадке и судорогах после введения вакцины АКДС отдельно от КПК - это реакции, происходящие в течение 3-х дней после вакцинации, тогда как лихорадка и судороги, связанные с вакциной КПК, вводимой отдельно от АКДС - это события, наступающие спустя 4 - 14 суток после прививки. Поэтому нам не следует ожидать совокупного (взаимодополняющего) эффекта после одновременного введения обеих вакцин.

Другие данные Системы мониторинга побочного действия иммунизации62, полученные до появления первых рекомендаций ККПИ по сочетанной иммунизации вакцинами АКДС, ТОПВ и КПК в возрасте 15 месяцев, также указывают на то, что реакции не усиливаются при сочетанном введении вакцин АКДС, КПК и ТОПВ.63 В период с 1982 по 1985гг. в штате Айдахо, где в 2-х районах эти вакцины вводились по отдельности, а в 5 районах они вводились одновременно, мониторинг побочного действия после применения свыше 100 000 доз этих вакцин выявил у детей, получавших вакцины КПК и АКДС по отдельности, показатели неблагоприятных реакций, аналогичные наблюдавшимся у детей, которым эти вакцины вводились одновременно. Также сообщения о побочных действиях в период с 1982 по 1985гг. из штата Луизиана, где вакцины АКДС и КПК вводились сочетанно уже с 1970-х годов и где речь шла о более 360 000 введённых доз вакцины, указывают на то, что показатели побочных реакций сходны с теми, которые регистрируются по всей стране, где по большей части дозы вакцин АКДС и КПК вводятся по отдельности. Опыт штата Теннесси, где в 1985г. было рекомендовано проводить сочетанную вакцинацию и где вводили ежегодно свыше 50 000 доз вакцин КПК и АКДС 15-месячным детям, показал, что число общих реакций или судорог не возросло за период с 1982 по 1985гг., т.е. за срок, в течение которого, как считалось, происходил стабильный рост числа доз вводимых одновременно вакцин КПК и АКДС в результате интенсивного проведения такой схемы Департаментом здравоохранения штата.

**АКДС, полиомиелитные и конъюгатные вакцины**

Дифтерийно - столбнячно - коклюшная, тривалентная оральная полиомиелитная и Hib вакцины - это группа наиболее часто применяемых вакцин. В настоящее время в США лицензированы четыре конъюгатные вакцины H. influenzae, три из которых предназначены для детей. Большинство исследований, посвящённых этому сочетанию, были выполнены в США или в Финляндии, и они сосредоточены преимущественно на безопасности и эффективности Hib вакцин в рамках до- или послелицензионных испытаний, при которых Hib-вакцину вводили в возрасте 2, 4 и 6 месяцев одновременно с вакцинами АКДС и ТОПВ. Несмотря на то, что некоторые из этих исследований не включали в себя отдельную сравнительную группу, их результаты полезны в качестве показателя видов и тяжести побочных реакций, возникающих при совместном введении трёх вакцин. Этот большой массив данных серьёзно говорит в пользу сочетанного введения вакцин Hib, АКДС и ТОПВ как безопасной и эффективной процедуры.

H. influenzae типа b капсулярный олигосахарид конъюгированный с CRM197 мутантным дифтерийным токсином (HbOC). Black et al.15, 64 изучили несколько тысяч детей, которым была введена вакцина HbOC; большинство детей также получали одновременно вакцины АКДС и ТОПВ. Клиническая эффективность для HbOC составила 100%; 97% проверенных вакцин вызывали выработку защитных титров анти-PRP антител. Они осуществляли последующее наблюдение за 6887 субъектами посредством телефонных опросов для сравнения частоты возникновения побочных реакций, которые происходили с детьми, получавшими вакцины HbOC и АКДС в разное время или одновременно. Соматические реакции у детей, получавших вакцины одновременно, регистрировались реже, чем у детей, получавших их в разное время, однако эти различия не были статистически значимыми. Они также показали, что частота случаев госпитализации изучаемых детей в течение 2-летнего периода последующего наблюдения была аналогична данным для контрольной группы. В дополнение к этому, частота случаев синдрома внезапной смерти детей (СВСД) была меньше среди детей, входящих в изучаемый контингент, по сравнению со всеми детьми во всех трёх странах, из которых отбирали обследуемых.

Капсулярный полисахарид Haemophilus influenzae типа b, конъюгированный с комплексом белка наружной мембраны N.meningitidis (PRP-OMP). Проведённое Santosham et al.41 исследование вакцины PRP-OMP, вводимой по графику двумя дозами грудным детям из племени навахо, дало результаты, аналогичные полученным Black et al. Исследуемая группа, которая получала PRP-OMP одновременно с АКДС и ТОПВ, сравнивалась с группой, которая получала плацебо вместе с АКДС и ТОПВ в одинаковых возрастах. Клиническая эффективность для детей, получавших две дозы вакцины PRP-OMP, составила 93%; у 91% грудных детей после двух доз вырабатывались антитела в количестве 0,15 мкг/мл. Местные реакции в месте введения PRP-OMP встречались чаще, чем в месте введения плацебо, однако наблюдение за побочными эффектами, включая 30-суточное последующее медицинское наблюдение с составлением диаграммы не показало никаких значительных различий между группами.

Капсулярный полисахарид Haemophilus influenzae типа b, конъюгированный со столбнячным анатоксином (PRP-T). Vadheim et al.28 сравнивали свыше 5000 детей, получавших вакцины PRP-T, АКДС и ТОПВ, с более чем 5000 детей, получавших вакцины против гепатита В, АКДС и ТОПВ в тех же возрастах. Использованные в ходе последующего наблюдения почтовые открытки, опросы на дому, анализы медицинских регистрационных записей, сообщения родителей и врачей - всё это продемонстрировало отсутствие значительных различий между этитми двумя группами в отношении побочных эффектов. В возрасте 12 месяцев у всех, кто получал вакцину PRP-T, титры антител составляли 0,15 мкг/мл.27 В ходе крупных испытаний в Великобритании с участием почти 30 000 детей Booy et al.17 не обнаружили серьёзных неблагоприятных реакций при введении вакцины PRP-T одновременно с АКДС и ОПВ. Клиническая эффективность вакцины PRP-T в ходе этого испытания оказалась очень высокой; в контрольной группе было установлено 12 случаев заболевания Hib и ни одного случая среди привитых.

Haemophilus influenzae типа b, конъюгированный с дифтерийным анатоксином (PRP-D). В ходе одного крупного испытания вакцин, проведённого в Финляндии, Eskola et al.24 рандомизированно отобрали приблизительно 114 тысяч грудных детей для введения им одной или четырёх доз вакцины PRP-D. Все дети также получали сочетанно 1 или 2 дозы вакцин АКДС, ИПВ и КПК. Полностью отсутствовали случаи анафилактического шока, смертей или стойких осложнений на протяжении 2-х лет последующего наблюдения. С одним ребёнком случился эпилептический припадок, а у другого ребёнка был эпизод гипотензии после введения PRP-D вместе с вакциной АКДС. Не было никаких сообщений о прямых сравнениях между детьми, получавшими PRP-D вместе с АКДС и детьми, получавшими только АКДС. Клиническая эффективность у детей, получавших 3 дозы PRP-D, составляла 90%. В малочисленной подгруппе у 100% детей концентрация анти-PRP антител после четвёртой дозы была 1,0 мкг/мл.

В более позднем финском исследовании, где сравнивалась клиническая эффективность вакцин PRP-D и HbOC, Peltola et al.65 наблюдали 117 000 грудных детей в двух группах в возрасте от 4 до 24 месяцев. Все дети одновременно получали вакцины АКДС, ИПВ и КПК. Серьёзных реакций отмечено не было. Клиническая эффективность составила 87% для вакцины PRP-D и 94% для вакцины HbOC при сравнении с ретроспективными контрольными данными.

Прочие исследования. Завершено проведение многочисленных других американских19, 23, 30, 31, 33, 45, 46 и международных20, 25, 34, 43, 44, 47, 48, 66, 67 исследований по вакцинам Hib, вводимым одновременно АКДС и ОПВ. Ни одно из этих исследований не указывает на то, что сочетанное введение в разные места или в виде ассоциированных антигенов в одной вакцине (Hib - АКДС) вызывает более серьёзные побочные эффекты или ухудшает иммуногенность вакцины Hib. Результаты этих исследований обобщены в Таблице 2.

Иммунный ответ на дифтерийный, столбнячный и коклюшный антигены. Испытания с целью получения иммунного ответа на АКДС и полиомиелитную вакцины при их одновременном введении с вакцинами Hib были более ограниченными. Несколько исследований указывают на то, что иммунный ответ на коклюшный антиген ослаблен при введении АКДС одновременно с конъюгатной Hib вакциной (PRP-T), однако этот эффект был обнаружен не во всех исследованиях. Все исследования показали отсутствие изменений в иммунном ответе на дифтерийный или столбнячный антигены при их введении грудным детям одновременно вакциной Hib.

Clemens et al.21 в Чили и Scheifele et al.43 в Канаде сообщили о сниженной выработке коклюшных агглютининов при введении АКДС вместе с PRP-T как в разные места, так и в смеси друг с другом. Clemens et al. отметили, что у 99% детей, получавших вакцину АКДС отдельно, вырабатывались коклюшные агглютинины 320 МЕ/мл в сравнении с 92% грудных детей, которым вакцины вводятся в разные места, и 79% получающих смешанные вакцины в одной инъекции (вакцины АКДС и PRP-T [Merieux]). Clemens et al. также выявили подавленный иммунный ответ к коклюшному токсину и антифиламентного гемагглютинина во всех группах, получавших вакцины АКДС и PRP-T. Среди 442 грудных детей, получавших вакцины PRP-T (Merieux) и АКДС (Connaught-Канада), Scheifele et al. сообщили, что среднегеометрический титр коклюшных агглютининов составляет 291,3 при смешивании вакцин PRP-T и АКДС в одном шприце и на 11 - 32% выше в тех случаях, когда эти вакцины вводились одновременно в разные места (Р 0,02). Ferreccio et al.12 в более раннем исследованиии, наряду с Scheifele et al., отметили анти - PRP-T антитела 0,15 мкг/мл у 100 и 98% всех субъектов исследования, независимо от того, как вводилась вакцина АКДС, хотя Ferreccio et al. обнаружили более низкий процент (89%) при уровнях 1,0 мкг/мл в группе комбинированных вакцин по сравнению с 98% в группе, которая получала вакцины по отдельности. Только Scheifele et al. при сочетанном введении вакцин обнаружили какие-то усиленные побочные эффекты, ограничивающиеся повышенной болезненностью в месте инъекции вакцины АКДС, смешанной с PRP-T.

В отличие от этого Kaplan et al.31 (вакцина АКДС производства Connaught-США), Watemberg et al.47 ( Pasteur-Merieux) и Avendano et al.11 (вакцина АКДС производства Connaught-США) отмечали в основном отсутствие различий в коклюшном иммунном ответе при введении вакцин АКДС и PRP-T вместе в одном шприце детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев по сравнению с детьми, которым в различные места вводили вакцины АКДС и PRP-T или же вакцину АКДС, смешанную с плацебо. Watemberg et al. отметили тенденцию к некоторому снижению среднегеометрических титров (СГТ) коклюшного агглютинина после 3-х доз АКДС в смеси с PRP-T (n = 25, СГТ = 117) по сравнению с введением АКДС в смеси с плацебо (n = 15, СГТ = 211). Watemberg et al. также отметили как отсутствие различий в антительном ответе на дифтерийный или столбнячный анатоксины, так и отсутствие значительных различий в побочных эффектах между этими двумя группами.

В ходе нерандомизированного исследования Rennels et al.68 сообщили о том, что иммунный ответ на коклюшный токсин, филаментарный гемагглютинин, белок 69-kDa наружной мембраны и фимбриальные белки не отличались у грудных детей, получавших цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину одновременно с вакцинами Hib (HbOC, PRP-OMP), по сравнению с детьми, которые получали эти коклюшные и Hib конъюгатные вакцины по отдельности.

Paradiso35 представил серологические данные по 65 детям грудного возраста, получавшим вакцину АКДС отдельно или сочетанно с HbOC. Он показал при этом, что значения СГТ для дифтерийных, столбнячных и коклюшных антител были несколько выше тогда, когда вакцину АКДС вводили одновременно с вакциной HbOC в разные места. Paradiso36 также сообщил, что комбинированная вакцина, содержащая АКДС и HbOC, которая в настоящее время лицензирована в Соединённых Штатах, дала такой же хороший или лучший иммунный ответ на все четыре антигена по сравнению с отдельным введением вакцин АКДС и HbOC. King32 получил аналогичные результаты в ходе отдельного небольшого исследования комбинированной АКДС-HbOC вакцины.

Booy et al. наблюдали пониженный ответ коклюшного агглютинина при введении АКДС сочетанно с PRP-T в возрасте 2, 3 и 4 месяцев по сравнению с введением АКДС совместно с HbOC в возрасте 3, 5 и 9 месяцев.

Эти данные указывают, что различные конъюгированные вакцины Haemophilus influenzae типа b могут различным образом взаимодействовать с вакцинами АКДС и действовать по-разному в одинаковых условиях. В настоящее время данное различие выявлено лишь для одной вакцины Hib (PRP-T); оно касается только ответа на коклюшные антигены и, как представляется, имеет ограниченное клиническое значение.

**Вакцина против гепатита в и другие вакцины**

ГРУДНЫЕ ДЕТИ. Информация о сочетанном введении вакцины против гепатита В, самой новой вакцины, рекомендуемой для поголовных прививок, более ограниченна, однако она демонстрирует безопасность и эффективность при введении её с какой-либо другой вакциной, положенной по календарю детских прививок. В исследовании с участием 380 грудных детей на Тайване было показано, что сочетанная вакцинация вакциной против гепатита В, полученной из плазмы крови, вместе с вакцинами АКДС и ТОПВ на первом году жизни обеспечивает иммунный ответ и безопасность, сравнимые с результатами раздельной иммунизации этими же антигенами (D.West, личное сообщение, 1993г.); аналогичные данные также сообщались из Сенегала22 и Италии.14 Разработка ассоциированной АКДС-гепатит В вирусной вакцины также продвигается вперёд, указывая на отсутствие изначальной несовместимости этих антигенов.37

Более обширный опыт по линии сочетанной вакцинации был наработан в Южной Калифорнии, где 5000 детей получали рекомбинантную вакцину против гепатита В вместе с вакцинами АКДС и ТОПВ в ходе контролируемого испытания Hib вакцины (PRP-T).29 Предварительные данные позволяют предположить адекватный ответ на гепатит В и меньшее число неблагоприятных событий, которые наблюдаются при введении комбинации Hib/АКДС/ТОПВ вакцин (D.Greenberg, личное сообщение, 1993г.). Исследование в развитие данной работы рассматривает иммуногенностьи безопасность комбинации вакцины против гепатита В, Hib вакцин, АКДС и ТОПВ, вводимых 300 грудным детям.

Дети. Безопасность и эффективность вакцины против гепатита В при её сочетанном введении с КПК или одновалентной коревой вакциной также изучались в Тайване50 и Сенегале.22 Иммуногенность для всех антигенов, а также неблагоприятные последствия были аналогичны при одновременном или раздельном введении вакцин.

**КПК и HIB вакцины**

Одновременное введение вакцин рекомендовано ККПИ и ААП при достижении детьми возраста 15 месяцев. Steinhoff et al. изучали 75 детей, привитых вакцинами КПК и HibОС одновременно или с интервалом 1 месяц. Между группами не было отмечено каких-либо различий в отношении местных или соматических побочных эффектов, либо в концентрациях анти-PRP антител в сыворотке крови. Dashefsky аналогичным образом изучил 75 детей в возрасте 15 месяцев, которые получали вакцины КПК и PRP-OMP совместно или с интервалом в 1 месяц. У всех испытуемых вырабатывался титр анти-PRP антител 0,15 мкг/мл и не было отмечено различий в побочных эффектах.

Предварительный анализ, основанный на проведённом ЦББ исследовании причин первоначальной неэффективности КПК вакцины с привлечением свыше 2000 детей в возрасте от 15 до 18 месяцев, аналогичным образом указывает на отсутствие различий в неблагоприятных реакциях между детьми, которые получали КПК одновременно с HbOC и теми детьми, которые получали эти вакцины по отдельности (W.Atkinson, личное сообщение, 1994г.).

**АКДС, полиомиелитная, КПК и HIB вакцины**

Несмотря на то, что имеющиеся факты не свидетельствуют о пониженной эффективности или безопасности при сочетанном введении КПК или Hib вакцин одновременно с АКДС и полиомиелитной вакцинами, существует ограниченная информация касательно сочетанного применения всех четырёх вакцин, которые были рекомендованы ККПИ для введения в возрасте 15 месяцев. Теоретически не следует ожидать интерференции или взаимоусиливающих побочных эффектов, поскольку АКДС и Hib вакцины обычно связывают с событиями, происходящими непосредственно в послепрививочный период, тогда как КПК связана с событиями, происходящими спустя 4 или более дней после прививки. Национальная программа иммунизации ЦББ в настоящее время проводит нерандомизированное исследование, призванное дать дополнительную информацию о безопасности и иммунном ответе при введении данной комбинации вакцин. Помимо этого, безопасность одновременного введения этих антигенов будет и далее изучаться с помощью данных Системы учёта побочного действия иммунизации.

**Обсуждение**

Все имеющиеся фактические данные из широкого круга источников, упоминаемых в настоящей статье, находятся в соответствии с рекомендациями ККПИ и ААП о том, что одновременное введение современных американских лицензированных вакцин безопасно и эффективно. Однако настоящий обзор касается лишь современной опубликованной литературы и не включает в себя неопубликованных данных, которые могли быть собраны фирмами-производителями вакцин в ходе исследований, предшествующих лицензированию. Кроме того, упоминаемые здесь исследования - это прежде всего контролируемые клинические испытания различных масштабов: некоторые из них обладают достаточной мощностью для выявления важных различий в безопасности (например, Hib вакцин вместе с АКДС вакциной), другие же имеют меньший потенциал. Многие исследования, в частности те, которые касаются Hib вакцин, были спланированы как предлицензионные исследования, предназначенные для изучения иммуногенности и безопасности единичной вакцины, вводимой одновременно с другими вакцинами. По этой причине данные об иммуногенности зачастую носят ограниченный характер и могут быть получены только для одного антигена. Аналогичным образом эти исследования были спланированы для наблюдения скорее за обычными неблагоприятными событиями, нежели за теми явлениями, которые могут происходить в течение относительно короткого времени после прививки. Риск побочных реакций, которые редки или могут происходить после прививки, необходимо оценивать с помощью других методов, обычно после лицензирования вакцины.

Рассмотренные здесь исследования содержат мало фактов, свидетельствующих о снижении иммунного ответа при сочетанном введении большинства вакцин. Мы выявили сниженную иммуногенность только для коклюшных антигенов, и то лишь при его применении в качестве АКДС вместе с ИПВ или PRP-T. Поскольку титры индуцированных коклюшных антител оставались выше тех уровней, которые обычно считаются защитными, хотя для защитных титров и не выработано хорошего определения, клиническая значимость данного сниженного ответа неизвестна. Несмотря на то, что влияние Hib вакцин на коклюшную иммуногенность было отмечено только для PRP-T, данные по Hib вакцинам, за исключением HbOC, гораздо более ограниченны.

Учитывая необходимость обеспечить защищённость детей от управляемых заболеваний, сочетанное введение вакцин будет оставаться необходимой политикой. Однако, как это происходит с любой политикой в отношении вакцин, существует потребность в непрерывной периодической количественной оценке безопасности и эффективности. Расширенные исследования по новым вакцинам и новым комбинациям вакцин потребуются для расмотрения каждой основной комбинации на предмет её безопасности и иммуногенности перед лицензированием. Также существует необходимость в постоянном мониторинге неблагоприятных событий и эффективности в отношении как отдельных антигенов, так и вакцин, вводимых одновременно. Такой мониторинг обязательно должен быть чувствительным к относительно редким событиям, и он потребует координированного использования испытаний Этапа IV, мониторинга побочных реакций, связанных с вакциной, а также использования крупных взаимосвязанных баз данных для оценки возможных причинных связей.

**Список литературы**

1. Centers for Disease Control and Prevention. Reported vaccine-preventable diseases: United States, 1993, and the Childhood Immunization Initiative. MMWR 1994;43:57 -- 60.

2. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1994;43: ( RR-1):9.

3. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Peter G, ed. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1991:17.

4. Centers for Disease Control and Prevention. Retrospective assessment of vaccination coverage among school-aged children: selected U. S. cities, 1991. MMWR 1992;41:103-7.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Early childhood vaccination in two rural counties: Nebraska, 1991-1992. MMWR 1992:41:6S8-91.

6. Gindler JS, Atkinson WL, Markowitz LE. Update: the United States measles epidemic, 1989 -- 1990. Epidemiol Rev 1992; 14:270-6.

7. Hutchins SS, Escolan J, Markowitz LE, et al, Measles outbreak among unvaccinated preschool-age children: opportunities missed by health care providers to administer measles vaccine. Pediatrics 1989;83:369-74.

8. Hutchins SS, Gindler JS, Atkinson WL, et al. Preschool children at high risk for measles: opportunities to vaccinate. Am J Public Health 1993;S3:862-7.

9. The National Vaccine Advisory Committee. The measles epidemic: the problems, barriers, and recommendations. JAMA 1991;266:1547-52.

10. Cutts FT, Zell ER, Mason D, Bernier R, Dini E, Orenstein WA. Monitoring progress towards US preschool immunization goals. JAMA 1992;267:1952-5.

11. Avendano A, Ferreccio C, Lagos R, et al. Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine does not depress serologic responses to diphtheria, tetanus or pertussis antigens when coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young Gambian infants. Pediatr Infect Dis J 1993;12:638 -- 43.

12. Ferreccio C, Clemens J, Avendano A, et al. The clinical and immunological response to Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with DTP at 2, 4, and 6 months of age. Pediatr Infect Dis J 1991;10:764-7I.

13. Baker JD, Halperin SA, Edwards K, Miller B, Decker MD, Stephens D. Antibody response to Bordetella pertussis antigens after immunization with American and Canadian whole-cell vaccines. J Pediatr 1992;121:523-7.

14. Barone P, Mauro L, Leonardi S, et al. Simultaneous administration of HB recombinant vaccine with diphtheria and tetanus toxoid and oral polio vaccine: a pilot study. Acta Paediatr Jpn 1991;33:455-8.

15. Black SB, Shinefield HR, Lampert D, et al. Safety and immunogenicity of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in infancy. Pediatr Infect Dis J 1991;10:92-6.

16. Black S, Shinefield H, Hiatt R, Fireman B, Ray P, Lewis N. Safety of HDTP -- a combined oligosaccharide conjugate (HbOC) Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine and DTP vaccine -- in infancy. Pediatr Res 1992;31:158A.

17. Booy R, Moxon ER, MacFarlane JA, Mayon-White RT, Slack MPE. Efficacy of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in Oxford region [Letter]. Lancet 1992; 340:847.

18. Booy R. Aitken SJM, Taylor S. et al. Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine given at 2, 3, and 4 months of age. Lancet 1992: 339:507 -- 10.

19. Bulkow LR., Wainwright RB., Letson GK., Chang SJ, Ward JI. Comparative immunogenicity of four Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in Alaska Native infants. Pediatr Infect Dis J 1993;12:484 -- 92.

20. Campbell H, Byass P, Ahonkhai VI, Vella PP, Greenwood BM. Serologic responses to an Haemophilus influenzae type b polysaccharide-Neisseria meningitidis outer membrane protein conjugate vaccine in very young Gambian infants. Pediatrics 1990;S6:102-7.

21. Clemens JD, Ferreccio C, Levine MM, et al. Impact of Haemophilus influenzae type B polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine on responses to concurrently administered diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. JAMA 1992;267:673-8.

22. Coursaget P, Yvonnet B, Relyveld EH., Barres JL, Diop-Mar I, Chiron JP. Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio and hepatitis B vaccines in a simplified program: immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis and hepatitis B surface antigen. Infect Immun 1986;51:784-7.

23. Dashefsky B, Wald E, Guerra N, Byers C. Safety, tolerability, and immunogenicity of concurrent administration of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (meningococcal protein conjugate) with either measles-mumps-rubella vaccine or diphtheria-tetanus-pertussis and oral poliovirus vaccines in 14- to 23-month old infants. Pediatrics 1990;85(Suppl):682-9.

24. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, et al. A randomized prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease. N Engl J Med 1990; 323:1381-7.

25. Eskola J, Kayhty H, Gordon LK, et al. Simultaneous administration of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine with routine diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus vaccinations of childhood. Pediatr Infect Dis J 1988;7:480-4.

26. Eskola J, Peltola H, Takala AK, et al. Efficacy of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. N Engl J Med 1987;317:717-22.

27. Greenberg DP, Vadheim CM, Marcy CM, Ward JI, Kaiser-UCLA Hib Vaccine Study Group. Evaluation of the safety, immunogenicity and efficacy of Haemophilus b (Hib) PRP-T conjugate vaccine in a prospective, randomized and placebo -controlled trial in young infants [Abstract 65]. In: Program and abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 29 to October 2, 1991.

28. Vadheim CM, Greenberg DP, Partridge S, Jing J, Ward J, Kaiser-UCLA Vaccine Study Group. Effectiveness and safety of an Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (PRP-T) in young infants. Pediatrics 1993;92:272-9.

29. Greenberg DP, Vadheim SM, Marcy SM, Wong V, Margolis H, Ward JI. Safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to 5000 infants as part of routine immunization at 2, 4, and 6 months of age. In: Program and abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 29 to October 2, 1991.

30. Hogerman D, Madore D, Keyserling H, et al. Safety and immunogenicity in infants of a tetravalent vaccine composed of HbOC (HibTITER") and DTP (TRI-IMMUNOL'). Pediatr Res 1992;31:174A.

31. Kaplan SL, Ward MA, Lauer BA, Wiedermann BL, Dukes CM. Immunogenicity and safety of H. influenzae type b-tetanus protein conjugate vaccine (PRP-T) alone or mixed with DTP in infants. Pediatr Res 1992; 31:166A.

32.King J, Keane V, Smilie M, et al. Safety and immunogenicity of combined DTP-HbOC vs separate DTP and HbOC vaccines. Program and abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, October 17 to 20, 1993.

33. Kovel A, Wald ER, Guerra N, Serdy C, Meschievitz CK. Safety and immunogenicity of acellular diphtheria-tetanus-pertussis and Haemophilus conjugate vaccines given in combination or at separate injection sites. J Pediatr 199'2;120:84 -- 7.

34. Mulholland EK, Ahonkhai VI, Greenwood AM, et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis Group b outer membrane protein complex conjugate vaccine mixed in the syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young Gambian infants. Pediatr Infect Dis J 1993;12:632 -- 7.

35. Paradisio P. Combined childhood immunizations [Letter]. JAMA 1992; 268: 1685.

36. Paradiso P, Hogerman D, Madore D, et al. Safety and immunogenicity in infants of a tetravalent vaccine composed of HbOC (HibTITER) and DTP (TRI-IMMUNOL) [Abstract 1028]. Pediatr Res 1992;31:174A.

37. Prikazsky V, Wynen J, Vandepapeliere P. A combined diphtheria, tetanus and hepatitis B vaccine to facilitate integration of hepatitis B vaccine into EPI. Program and abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, October 17 to 20, 1993.

38. Peltola H, Eskola J, Kayhty H, et al. Clinical efficacy of the PRP-D vs. HbOC conjugate vaccines against Haemophilus influenzae type b (Hib). In: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, CA, October 11 to 14, 1992.

39. Qureshi AW, Zulfiqar I, Siddiqui RN. Comparison of immunogenicity of combined DTP inactivated injectable polio vaccine (DPT-IPV) and association of DPT and attenuated oral polio vaccine (DPT+OPV) in Pakistani children. J Pakistan Med Assoc 1989; 39:31-5.

40. Rennels MB, Reed GF, Edwards KM, et al. Comparison of reactogenicity of acellular and whole cell DTP vaccines given alone or simultaneously with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine [Abstract 585]. Pediatr Res 1992; 31: 100A.

41. Santosham M, Wolff M, Reid R, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. N Engl J Med 1991; 324: 1767 - 72.

42. Scheifele D, Bjornson G, Barreto L, Meekison W, Guasparini R. Controlled trial of Haemophilus influenzae type b diphtheria toxoid conjugate combined with diphtheria, tetanus and pertussis vaccines, in 18-month-old children, including comparison of arm versus thigh injection. Vaccine 1992;10: 455 - 60.

43. Scheifele D, Barreto L, Meekison W, Guasparini R, Friesen B. Can Haemophilus influenzae type-b tetanus toxoid conjugate vaccine be combined with diphtheria toxoid, pertussis vaccine, tetanus toxoid? Can Med Assoc J 1993; 149:1105-11.

44. Shinefield H, Black S, Adelman T, Ensor K, Hogerman D. Safety and immunogenicity of DTaP-HbOC-combined oligosaccharide conjugate (HbOC, HibTITER) Haemophilus influenzae type b and acellular DTP vaccine (DTaP) in toddlers. In: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, CA, October 11 to 14, 1992.

45. Steinhoff MC, Thomas ML, Dannenfelser S, O'Donovan C. Immunogenicity of H. influenzae type b-CRM197 conjugate vaccine (HbOC) given simultaneously with routine childhood immunizations. Pediatr Res 1990; 27:184A.

46. Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL, the Alaska H. influenzae Vaccine Study Group. Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaska Native infants. N Encl J Med 1990; 323 :1393 - 401.

47. Watemberg N, Dagan R, Arbelli Y, et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. Pediatr Infect Dis 1991; 10:758 -- 61.

48. Berger R, Just M. Lack of interference between vaccines [Letter]. Pediatr Infect Dis 1983; 2:172.

49. Deforest A, Long SS, Lischner HW, et al. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster dose of diphtheria-tetanus-pertussis and poliovirus vaccines. Pediatrics 1998; 81:237-46.

50. Huang LM, Lee CY, Hsu CY, et al. Effect of monovalent measles and trivalent measles-mumps-rubella vaccines at various ages and concurrent administration with hepatitis B vaccine. Pediatr Infect Dis J 1990;9:461 -- 5.

51. John TJ. Selvakumar R, Balrai V, Simoes EAF. Antibody response to measles vaccine with DTPP [Letter]. Am J Dis Child 1987; 141:14.

52. Krugman RD, Witte JJ, Parkman PD, et al. Combined administration of measles, mumps, rubella and trivalent oral poliovirus vaccines. Public Health Rep 1977; 92:220-2.

53. Rothstein E, Bernstein H, Pennridge Pediatric Association, et al. Simultaneous administration of an acellular pertussis-DT vaccine (APDT) with MMR and OPV vaccines. In: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, CA, October 11 to 14, 1992.

54. Simoes EAF, Balraj V, Selvakumar R, John TJ. Antibody response of children to measles vaccine mixed with diphtheria-pertussis-tetanus or diphtheria-pertussis-tetanus-poliomyelitis vaccine. Am J Dis Child 1988; 142:309-11.

55. Parkman PD, Hopps HE, Albrecht P, Meyer HM Jr. Simultaneous administration of vaccines: recent advances in immunization. PAHO scientific publication 451. Washington, DC: Pan American Health Organization, 1983.

56. Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. Bull WHO 1985; 63:1151-69.

57. Edwards KM, Decker MD, Halsey NA. et al. Differences in antibody response to whole-cell pertussis vaccines. Pediatrics 1991; 88 : 1019-23.

58. Halperin SA, Bortolussi R, MacLean D, Chisholm N. Persistence of pertussis in an immunized population: results of the Nova Scotia enhanced pertussis surveillance program. J Pediatr 1989; 115:686-93.

59. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. Pediatrics 1981; 68:650 -- 60.

60. Long SS, Deforest A, Pennridge Pediatric Associates, Smith DG, Lazaro C, Wassilak SGF. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. Pediatrics 1990; 85:294-302.

61. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine: a double blind placebo-controlled trial in twins. Lancet 1986: 2:939-42.

62. Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events following Immunization Surveillance Report No. 3, 1985 -- 86, Issued February 1989.

63. Centers for Disease Control and Prevention. New recommended schedule for' active immunization of normal infants and children. MMWR 1986; 35:577-9.

64. Black SB, Shinefield HR. Fireman B, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61 O8O children. Pediatr Infect Dis J 1991; 10:97-104.

65. Peltola H, Eskola J, Kayhty, et al. Clinical efficacy of the PRP-D vs. HbOC conjugate vaccines against Haemophilus influenzae type b (Hib). In: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, CA, October 11 to 14, 1992.

66. Booy R, Aitken SJM, Taylor S, et al. Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine given at 2, 3 and 4 months versus 3, 5, and 9 months of age. Lancet 1992; 339:507-10.

67. Booy R, Moxon ER, MacFarlane JA, Mayon-White RT, Slack MPE. Efficacy of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in Oxford region [Letter]. Lancet 1992; 340:847.

68. Rennels MB, Edwards KM, Anderson EL, et al. Effect on pertussis immune responses of administering Haemophilus influenzae type b (HIB) at the same time as acellular or whole cell DTP vaccine. Pediatr Res 1992; 31:100A. Abstract 584.

1. Принято для опубликования 22 февраля 1994г.

   Национальная программа иммунизации, Центры по борьбе с болезнями и их профилактике, г.Атланта, шт.Джорджия.

   Ключевые слова: детские прививки, неблагоприятные события, иммуногенность, одновременное введение.

   Адрес для перепечаток: Gail King, M.D., M.P.H., National Immunization Program, Centers for Disease Control, 1600 Clifton Rd. N.E., MS-E61, Atlanta, GA 30333. [↑](#footnote-ref-1)
2. [↑](#endnote-ref-1)
3. [↑](#endnote-ref-2)
4. [↑](#endnote-ref-3)
5. [↑](#endnote-ref-4)
6. [↑](#endnote-ref-5)
7. [↑](#endnote-ref-6)
8. [↑](#endnote-ref-7)
9. [↑](#endnote-ref-8)