

Романенко В. В.<sup>1</sup>, Осипова И. В.<sup>2</sup>, Шпеер Е. Л.<sup>3</sup>, Макаров А.Е.<sup>1</sup>

## **Безопасность и реактогенность инактивированной вакцины для профилактики полиомиелита (Полиорикс™) и вакцины аКДС (Инфанрикс™) при совместном применении по трехдозовой схеме у здоровых детей в России**

1 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; 2 - ООО «Аско-Мед-Плюс», г. Барнаул; 3 - ГлаксоСмитКляйн Россия, г. Москва

Romanenko V. V., Osipova I. V., Shpeer E. L., Makarov A.E.

### **Safety and reactogenicity of inactivated vaccine for polio prevention (Polioriks™) output and DTP vaccine (Infanrix™) in a joint application for trehdozovoy scheme in healthy children in Russia**

#### **Резюме**

Цель: оценить безопасность и реактогенность комбинированной вакцины для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (ацеллюлярной) (аКДС), применяемой совместно с инактивированной вакциной для профилактики полиомиелита (ИПВ) у здоровых детей в России. Методы: Открытое многоцентровое пострегистрационное исследование (NCT01094171), в котором здоровые дети из России получали одновременные инъекции вакцин аКДС и ИПВ в область левого и правого бедра в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок России. Опрашиваемые местные и общие нежелательные явления (НЯ) регистрировали в дневнике пациента в течение 4 дней после введения вакцин, неопрашиваемые НЯ регистрировали в течение 31 дня. Серьезные НЯ (СНЯ) регистрировали в течение всего периода исследования. Результаты: Из 400 пациентов, одно и более НЯ было зарегистрировано у 361 пациента (90,3%; 95% доверительный интервал [ДИ]: 86,9-93,0%). Опрашиваемые НЯ были зарегистрированы у 355 пациентов (88,8%; 95% ДИ: 85,2-91,7%); местные НЯ у 276 пациентов (69,0%; 95% ДИ: 64,2-73,5%), и общие НЯ у 306 пациентов (76,5%; 95% ДИ: 72,0-80,6%). Неопрашиваемые НЯ были зарегистрированы у 91 пациента (22,8%; 95% ДИ: 18,7-27,2%). Неопрашиваемые НЯ, требовавшие медицинского вмешательства, были зарегистрированы у 40 пациентов (10,0%), и у восьми пациентов (2,0%) наблюдались неопрашиваемые НЯ, связанные с вакцинацией. Хотя бы одно НЯ 3 степени тяжести было зарегистрировано у 49 пациентов (12,3%; 95% ДИ: 9,2-15,9%). Покраснение в месте введения вакцины являлось наиболее часто встречаемым НЯ при применении как вакцины аКДС (49,3%), так и ИПВ (40,4%). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 4 (1,0%) пациентов. Заключение: одновременное назначение вакцин аКДС и ИПВ хорошо переносилось здоровыми детьми первого полугодия жизни в России. Большинство опрашиваемых местных и общих симптомов носили легкий или умеренный характер, лишь небольшое число неопрашиваемых НЯ были связаны с вакцинацией.

**Ключевые слова:** аКДС, Инфанрикс™, полиомиелит, Полиорикс™, первичная иммунизация, безопасность, реактогенность, Россия

#### **Summary**

Purpose: To evaluate the safety and reactogenicity of combined diphtheria-tetanus-acellular vaccine (DTPa) co-administered with inactivated poliomyelitis virus vaccine (IPV) in healthy Russian infants. Methods: Open, multicenter post-marketing surveillance study (NCT01094171), in which healthy Russian infants received concomitant DTPa and IPV injections in opposite thighs, at 3, 4.5 and 6 months of age, according to the Russian National Immunization Schedule. Solicited local and general adverse events (AEs) were recorded in diary cards for 4-days post-dose and unsolicited AEs were collected for 31-days. Serious AEs (SAEs) were recorded throughout the study. Results: Of 400 subjects,  $\geq 1$  AE was reported in 361 subjects (90.3%; 95% Confidence Intervals [CI]: 86.9-93.0%). Solicited AEs were recorded in 355 subjects (88.8%; 95%CI: 85.2-91.7%); local AEs in 276 subjects

(69.0%; 95%CI: 64.2-73.5%) and general in 306 subjects (76.5%; 95%CI: 72.0-80.6%). Unsolicited AEs were recorded in 91 subjects (22.8%; 95%CI: 18.7-27.2%). Medically-attended unsolicited AE were recorded in 40 subjects (10.0%) and eight subjects (2.0%) experienced a vaccine-related unsolicited AE. At least one grade 3AE was reported in 49 subjects (12.3%; 95%CI: 9.2-15.9%). Injection-site redness was the most frequent AE for both DTPa (49.3%) and IPV (40.4%). SAEs were reported in 4 (1.0%) subjects. Conclusion: Concomitant administration of DTPa and IPV was well tolerated in healthy Russian infants. Most solicited local and general symptoms were mild to moderate in intensity and few unsolicited AEs were vaccine-related.  
**Keywords:** DTPa, Infanrix™, polio, Poliorix™, primary immunisation, safety, reactogenicity, Russia

## Введение

Частота встречаемости полиомиелита в мире значительно снизилась за последние три десятилетия благодаря широкому применению пероральных и инактивированных вакцин для профилактики полиомиелита (ОПВ и ИПВ, соответственно) [1]. В связи с таким успехом вакцинации Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила амбициозную цель, состоящую в том, что «человечество должно войти в третье тысячелетие без полиомиелита» [2]. Несмотря на то, что случаев полиомиелита, вызванного полиовирусом 2 типа, не было зарегистрировано с октября 1999 г. [3], и последний случай полиомиелита, вызванного полиовирусом 3 типа, был зарегистрирован в 2012 г. [4], несмотря на практически полную ликвидацию инфекции в 2011 г., дикий полиовирус 1 типа был обнаружен в девяти странах в 2013-14 гг.: в Афганистане, Камеруне, Экваториальной Гвинее, Эфиопии, Израиле, Нигерии, Пакистане, Сомали и Сирии [5,6].

Число случаев полиомиелита снизилось с 1 997 в 17 странах в 2006 г. до 1 315 случаев в 12 странах в 2007 г. Однако в 2008 г. было зарегистрировано 1 665 случаев в 14 странах, что составило 26% увеличение частоты заболевания по сравнению с предшествовавшим годом [7,8]. В 2014 г. было выявлено 359 случаев инфекции, вызванной диким штаммом полиовируса [4], и в мае 2014 г. ВОЗ назвала ситуацию с полиомиелитом - чрезвычайной в области здравоохранения в связи со значительным бременем этого заболевания [5].

Принятая в России Национальная программа ликвидации полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, основана на стратегии ВОЗ [9], и в 2002 г. Россия была сертифицирована как территория, свободная от полиомиелита [10]. Стратегия ВОЗ также направлена на переход от применения ОПВ к ИПВ, который необходим для достижения соответствующих целей. Во-первых, в связи с риском завоза дикого полиовируса из стран, в которых зарегистрированы случаи полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, необходимо обеспечить постоянно высокий уровень охвата иммунизацией. Переход России на применение ИПВ и поддержание высокого уровня охвата вакцинацией является ведущей стратегией по сохранению свободного от полиомиелита статуса. Во-вторых, были зарегистрированы случаи острого вялого паралича, связываемые с вирусами, входящими в состав ОПВ (классифицируемого как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) [11]) [12]. Для третьей стадии ликвидации поствакцинального полиомиелита ВОЗ рекомендовала полный переход от применения ОПВ

к ИПВ [13]. В связи с тем, что все учреждения обязаны уничтожить запасы ОПВ, предполагается, что все страны, включая Россию, будут проводить вакцинацию для профилактики полиомиелита в соответствии с календарем профилактических прививок, используя только вакцину ИПВ.

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок России на 2014 г. [14], проведение первичной иммунизации для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка рекомендовано по трехдозовой схеме в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев; в этом возрасте также рекомендована первичная иммунизация для профилактики полиомиелита вакциной ИПВ по трехдозовой схеме [15].

*Цель* данного пострегистрационного исследования состояла в оценке безопасности и реактогенности совместно применяемых вакцин ИПВ и аКДС у здоровых детей первого полугодия жизни в России.

## Материалы и методы

### Исследуемая популяция

Это открытое нерандомизированное несравнительное исследование было проведено в четырех исследовательских центрах в России в период с 3 декабря 2010 г. по 27 октября 2012 г. (NCT01094171). Здоровые дети в возрасте трех месяцев на момент первой вакцинации, не имевшие противопоказаний к вакцинации (указанных в инструкции по медицинскому применению соответствующих вакцин [16,17]), получали вакцины ИПВ (Полиорикс™; ГСК, Бельгия) и аКДС (Инфанрикс™; ГСК, Бельгия) по трехдозовой схеме в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев. Пациенты, получавшие какой-либо исследуемый экспериментальный или незарегистрированный препарат, помимо исследуемых вакцин, в течение 30 дней до введения ревакцинирующей дозы исследуемой вакцины, а также пациенты с иммунодепрессивными или иммунодефицитными состояниями были исключены из исследования.

Данное исследование было проведено на основании разрешения Министерства здравоохранения Российской Федерации в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики, Хельсинкской Декларации и национального законодательства Российской Федерации. Протокол и материалы исследования были утверждены Независимым комитетом по этике. У родителей/законных представителей пациентов было получено письменное информированное согласие.

### Исследуемые вакцины

Каждая доза 0,5 мл вакцины аКДС содержала 30 МЕ дифтерийного анатоксина (ДТ), 40 МЕ столбнячного

Таблица 1. Число пациентов на каждом визите

Визит	Число пациентов
Визит 1	400
Визит 2	395
Визит 3	391
Визит 4	391

Таблица 2. Демографические характеристики (общая когорта вакцинированных пациентов)

Характеристики	Категория	Значение
	Всего	400
Пол	Женский	178 (44,5%)
	Мужской	222 (55,5%)
Раса	Европеоидная	400 (100,0%)
Возраст на момент включения в исследование (месяцев)	n	393
	Среднее	3,4
	CO	0,5
Масса тела (кг)	n	399
	Среднее	6,5
	CO	0,8
Рост (см)	n	399
	Среднее	62,0
	CO	2,5
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	n	399
	Среднее	16,8
	CO	1,5
ЧСС (уд/мин)	n	363
	Среднее	135,2
	CO	8,5

*n*: число пациентов, *CO*: стандартное отклонение, *ИМТ*: индекс массы тела, *ЧСС*: частота сердечных сокращений, *уд/мин*: ударов в минуту

анатоксина (ТТ), 25 мкг коклюшного анатоксина (КА), 25 мкг филаментозного гемагглютинина (ФГА) и 8 мкг пертактина (ПРН). Эту вакцину вводили в переднелатеральную часть правого бедра.

Каждая доза 0,5 мл вакцины ИПВ, Бельгия содержала 40 МЕ D-антигена 1 типа (Mahoney), 8 МЕ D-антигена 2 типа (MEF-1) и 32 МЕ D-антигена 3 типа (Saukett). Эту вакцину вводили в переднелатеральную часть левого бедра.

#### Оценка безопасности и реактогенности

Родители/законные представители пациентов использовали дневник пациента для регистрации запрошенных местных (боль, покраснение и припухлость в месте введения) и общих нежелательных явлений (НЯ; сонливость, лихорадка [температура в подмышечной впадине выше 37,5°C], раздражительность, снижение аппетита) в течение 4 дней после введения каждой дозы вакцины. Тяжесть НЯ определяли по трехбалльной шкале, согласно которой 3 степень тяжести характеризовали следующим образом: лихорадка: температура в подмышечной впадине выше 39°C; боль: плач при движении конечности/спонтанная боль; покраснение или припухлость: диаметром более 20 мм; снижение аппетита: полный отказ от приема пищи; раздражительность: безутешный плач или нарушение нормальной суточной активности; сонливость: нарушение нормальной суточной активности. Неопрашиваемые НЯ регистрировали в день вакцинации и в течение 30 дней после нее, серьезные НЯ (СНЯ) регистрировали в течение до одного месяца после введения последней дозы исследуемой вакцины.

#### План статистических и лабораторных тестов

Анализ безопасности применения и реактогенности вакцин был проведен на данных, полученных в общей когорте вакцинированных пациентов (TVC), которая включала всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу вакцины.

Доля пациентов, у которых было зарегистрировано хотя бы одно НЯ в период последующего наблюдения, была указана в таблице с точным 95% доверительным интервалом (ДИ). Доля пациентов, получавших хотя бы один сопутствующий препарат (т.е., любой лекарственный препарат, жаропонижающий препарат, профилактический прием жаропонижающих препаратов) в течение 4-дневного и 30-дневного периода последующего наблюдения после вакцинации, также была указана в таблице с точным 95% ДИ. Серьезные нежелательные явления и случаи прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ были подробно описаны. Точные 95% ДИ были рассчитаны с использованием программного обеспечения StatSoft.

#### Результаты и обсуждение

Характеристики исследуемой группы пациентов

В когорту TVC было включено, в общей сложности, 400 пациентов. Средний возраст пациентов составил 3,4±0,5 (стандартное отклонение) месяцев, из которых 44,5% составляли девочки; 391 (97,8%) пациент завершил полный курс вакцинации (Таблица 1-2). Причины прекра-

Таблица 3. Пациенты, у которых наблюдалось хотя бы одно нежелательное явление (N=400)

Визит	Нежелательное явление	% (95% ДИ)
Всего	Любое	90,3 (86,9-93,0%)
	Опрашиваемые НЯ (0-3 день)	88,8 (85,2-91,7%)
	Местные	69,0 (64,2-73,5%)
	Общие	76,5 (72,0-80,6%)
	Неопрощиваемые НЯ (0-30 день)	22,8 (18,7-27,2%)
Визит 1	Любые	77,5 (73,1-81,5%)
	Опрашиваемые НЯ (0-3 день)	75,3 (70,7-79,4%)
	Местные	42,5 (37,6-47,5%)
	Общие	64,3 (59,3-69,0%)
	Неопрощиваемые НЯ (0-30 день)	11,8 (8,8-15,3%)
Визит 2	Любые	75,0 (70,5-79,2%)
	Опрашиваемые НЯ (0-3 день)	73,0 (68,4-77,3%)
	Местные	55,0 (50,0-59,9%)
	Общие	54,0 (49,0-59,0%)
	Неопрощиваемые НЯ (0-30 день)	9,8 (7,0-13,1%)
Визит 3	Любые	66,3 (61,4-70,9%)
	Опрашиваемые НЯ (0-3 день)	65,5 (60,6-70,2%)
	Местные	50,0 (45,0-55,0%)
	Общие	44,3 (39,3-49,3%)
	Неопрощиваемые НЯ (0-30 день)	5,8 (3,7-8,5%)

*N* = общее число пациентов; ДИ = доверительный интервал

шения участия в исследовании включали отзыв информированного согласия (n = 4), переезд из области проведения исследования (n = 3), потеря для последующего наблюдения (n = 1) и в связи с другими причинами (n = 1).

**Нежелательные явления**

Хотя бы одно НЯ было зарегистрировано у 361 пациента (90,3%; 95% ДИ: 86,9%-93,0%) (Таблица 3). В течение 4 дневного периода последующего наблюдения после вакцинации хотя бы одно запрошенное НЯ было зарегистрировано у 355 пациентов (88,8%; 95% ДИ: 85,2%-91,7%), в т.ч. хотя бы одно запрошенное местное НЯ у 276 пациентов (69,0%; 95% ДИ: 64,2%-73,5%) и хотя бы одно общее НЯ у 306 пациентов (76,5%; 95% ДИ: 72,0%-80,6%). Незапрошенные НЯ в течение 30-дневного периода последующего наблюдения были зарегистрированы у

91 пациента (22,8%; 95% ДИ: 18,7%-27,2%).

Запрошенные местные нежелательные явления после введения вакцины аКДС

Хотя бы одно НЯ в месте введения вакцины аКДС было зарегистрировано у 193 пациентов (48,3%; 95% ДИ: 43,6%; 53,7%) в течение четырехдневного периода последующего наблюдения после вакцинации (Таблица 4). Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением было покраснение в месте введения вакцины, зарегистрированное у 197 (49,3%; 95% ДИ: 44,7%-54,8%) пациентов.

Опрашиваемые местные нежелательные явления после введения вакцины ИПВ

Хотя бы одно НЯ в месте введения вакцины ИПВ было зарегистрировано у 167 пациентов (41,8%; 95% ДИ: 37,2%-

Таблица 4. Частота встречаемости, по меньшей мере, одного опрашиваемого нежелательного явления в месте введения вакцины аКДС

Визит	Нежелательное явление	Число (%; 95% ДИ)	Число пациентов с доступными данными)*
Всего	Любое	193 (48,3%; 43,6-53,7%)	400
	Боль	82 (20,5%; 16,8-25,0%)	400
	Покраснение	197 (49,3%; 44,7-54,8%)	400
	Припухлость	115 (28,8%; 24,6-33,8%)	399
Визит 1	Любое	129 (32,3%; 28,0-37,4%)	399
	Боль	47 (11,8%; 8,9-15,5%)	398
	Покраснение	113 (28,3%; 24,3-33,4%)	399
	Припухлость	24 (6,0%; 3,9-8,9%)	400
Визит 2	Любое	165 (42,1%; 37,2-47,2%)	392
	Боль	46 (11,7%; 8,7-15,3%)	393
	Покраснение	158 (40,3%; 35,4-45,3%)	392
	Припухлость	74 (18,9%; 15,1-23,1%)	392
Визит 3	Любое	162 (41,6%; 36,7-46,7%)	389
	Боль	54 (13,9%; 10,6-17,7%)	388
	Покраснение	160 (41,1%; 36,2-46,2%)	389
	Припухлость	80 (20,6%; 16,7-24,9%)	388

\* = число пациентов с заполненным дневником; ДИ = доверительный интервал

Таблица 5. Частота встречаемости, по меньшей мере, одного опрашиваемого нежелательного явления в месте введения вакцины ИПВ (N=400)

Визит	Нежелательное явление	Число (%; 95% ДИ)	N (число пациентов с доступными данными)
Всего	Любое	167 (41,8%; 37,2-47,1%)	397
	Боль	62 (15,6%; 12,2-19,6%)	397
	Покраснение	160 (40,4%; 35,5-45,4%)	396
	Припухлость	63 (15,9%; 12,4-19,9%)	396
Визит 1	Любое	114 (28,8%; 24,4-33,5%)	396
	Боль	44 (11,1%; 8,2-14,6%)	396
	Покраснение	85 (21,6%; 17,6-26,0%)	394
	Припухлость	19 (4,8%; 2,9-7,4%)	393
Визит 2	Любое	111 (28,3%; 23,9-33,1%)	392
	Боль	31 (7,9%; 5,4-11,0%)	392
	Покраснение	100 (25,5%; 21,3-30,1%)	392
	Припухлость	28 (7,1%; 4,8-10,2%)	392
Визит 3	Любое	128 (32,9%; 28,3-37,8%)	389
	Боль	40 (10,3%; 7,4-13,7%)	389
	Покраснение	118 (30,3%; 25,8-35,2%)	389
	Припухлость	41 (10,5%; 7,7-14,0%)	389

\* = число пациентов с заполненным дневником; ДИ = доверительный интервал

Таблица 6. Неопрашиваемые нежелательные явления, связанные, по мнению родителей пациентов, с вакцинацией (N=400)

Незапрошенное НЯ	Число (%)
Сухость в месте введения	1 (0,3%)
Эритема в месте введения	1 (0,3%)
Уплотнение в месте введения	1 (0,3%)
Заторожность	1 (0,3%)
Слабость (не определена)	1 (0,3%)
Плач	2 (0,5%)
Нарушения сна	1 (0,3%)

N = общее число пациентов

Таблица 7. Сопутствующие лекарственные препараты (N=400)

Визит	Прием хотя бы одного препарата	Число (%; 95% ДИ)
Всего	В течение 4 дней	156 (39,0%; 34,2-44,0%)
	В течение 30 дней	201 (50,3%; 45,2-55,3%)
Визит 1	В течение 4 дней	116 (29,0%; 24,6-33,7%)
	В течение 30 дней	155 (38,8%; 33,9-43,7%)
Визит 2	В течение 4 дней	70 (17,7%; 14,1-21,9%)
	В течение 30 дней	103 (26,1%; 21,8-30,7%)
Визит 3	В течение 4 дней	66 (16,9%; 13,3-21,0%)
	В течение 30 дней	80 (20,5%; 16,6-24,9%)

N: общее число пациентов; ДИ = доверительный интервал

47,1%) в течение четырех дней после вакцинации (Таблица 5). Покраснение являлось наиболее часто встречаемым НЯ у 160 пациентов (40,4%; 95% ДИ: 35,5%-45,4%).

Нежелательные явления 3 степени тяжести

Хотя бы одно НЯ 3 степени тяжести было зарегистрировано у 49 пациентов (12,3% 95% ДИ: 9,2%-15,9%). Наиболее часто встречаемые общие и местные НЯ включали раздражительность (20 [5,0%; 95% ДИ: 3,1%-7,6%] пациентов), сонливость (15 [3,8%; 95% ДИ: 2,1%-6,1%] пациентов) и покраснение (12 [3,0%; 95% ДИ: 1,6%-5,2%] пациентов), соответственно.

У сорока пациентов (10,0%) наблюдалось хотя бы одно неопрашиваемое НЯ, требующее медицинского вмешательства. Наиболее часто встречаемые НЯ, требующие медицинского вмешательства, включали: конъюнктивит (n = 2), заболевание желудочно-кишечного тракта (n = 6), ринорею (n = 6), кашель (n = 5), острую респираторную вирусную инфекцию (n = 4), острые респираторные инфекции (n = 3), ветряную оспу (n = 3) и лихорадку (n = 4).

Хотя бы одно неопрашиваемое НЯ, связанное с вакцинацией (по мнению родителей пациентов), наблюдалось у 8 (2%) пациентов (Таблица 6).

Серьезные нежелательные явления

Серьезные НЯ были зарегистрированы у 4 пациентов (по одному случаю повышения температуры тела до 38,5°C, острого назофарингита/обструктивного бронхита, острого парапроктита, диареи).

Сопутствующие препараты

156 (39,0%) и 201 (50,3%) пациент получали хотя бы один сопутствующий препарат в течение 4 и 30 дней после вакцинации, соответственно (Таблица).

## Заключение

Вакцинация в соответствии с рекомендованной Национальным календарем профилактических прививок схемой часто требует одновременного введения нескольких препаратов на визитах детей первого года жизни. Данные по одновременному введению нескольких вакцин, полученные в странах со средним и высоким уровнем дохода, показали, что такие режимы вакцинации являются безопасными и широко распространенными [18]. Например, в Соединенных Штатах Америки дети первого года жизни часто получают 3 или более инъекций на каждом из визитов в рамках серии первичной вакцинации [19], и в Южной Африке и Бразилии проводили три одновременных инъекции в соответствии с календарем профилактических прививок в рамках Расширенной программы иммунизации (РПИ) [18].

В связи с тем, что введение комбинированной вакцины аКДС и вакцины ИПВ может проводиться в одном и том же возрасте, совместное введение этих двух вакцин на одном визите является обоснованным. Однако ввиду недостаточного количества данных по реактогенности и безопасности такого совместного применения вакцин, в России было проведено описываемое исследование безопасности. Идентифицированы приемлемые профили реактогенности и безопасности аКДС и ИПВ в рамках первичной вакцинации при совместном введении у 400 здоровых детей первого полугодия жизни. Не наблюдалось увеличения частоты НЯ при увеличении числа вводимых доз при совместном применении исследуемых вакцин. Напротив, наблюдалось снижение частоты НЯ с увеличением числа вводимых доз; т.е., риск развития любых НЯ снижался в исследовании от первого к третьему визиту. Например, частота всех НЯ, зарегистрированных после первого, второго и третьего визита, составила 77,5%; 75,0%; 66,3%, соответственно. Единственное исключение составляли опрашиваемые местные НЯ, которые не демонстрировали какой-либо тенденции (42,5%; 55% и 50% после введения первой, второй и третьей дозы, соответственно).

У большего числа пациентов наблюдались местные НЯ в месте введения вакцины аКДС по сравнению с ИПВ. В частности, увеличение числа опрашиваемых местных НЯ после введения вакцины аКДС, преимущественно, покраснения, наблюдалось после введения второй дозы, хотя частота встречаемости этих явлений между вторым и третьим визитом являлась незначительной. Аналогичный профиль увеличения частоты НЯ в месте введения после второй дозы вакцины аКДС наблюдался

при совместном применении вакцины для профилактики гепатита В (ВГВ), ИПВ, конъюгированной вакцины для профилактики инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b (Хиб) и пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ-7) [16].

Полученный профиль реактогенности совместно назначаемых вакцин аКДС и ИПВ в этом исследовании аналогичен таковому, наблюдавшемуся при применении отдельных инактивированных вакцин, и характеризуется ранним развитием местных реакций и лихорадки, которые, как правило, быстро проходят и характеризуются незначительной клинической тяжестью [16,17,20]. Профиль реактогенности, наблюдавшийся в этом исследовании, являлся аналогичным таковому, наблюдавшемуся при применении шестивалентной комбинированной вакцины Инфанрикс Гекса™ (аКДС-ВГВ-ИПВ/Хиб; ГСК, Бельгия) [21]. Последняя вакцина характеризуется в целом хорошей переносимостью при первичной вакцинации и ревакцинации детей в возрасте до двух лет, проявляющейся в легком и умеренном характере большинства местных и общих симптомов [21]. Кроме того, покраснение в месте введения, которое являлось наиболее часто встречающимся НЯ в данном исследовании, также являлось наиболее часто регистрируемым местным симптомом после первичной вакцинации аКДС-ВГВ-ИПВ/Хиб в двух крупномасштабных исследованиях безопасности и реактогенности вакцин [22,23].

Данные исследований и обширный опыт клинического применения составляют научное обоснование одновременного применения вакцин [24]. Результаты данного исследования показали, что одновременное применение вакцин аКДС и ИПВ хорошо переносится и не оказывает отрицательного влияния на установленный приемлемый профиль реактогенности отдельных вакцин [16,17]. Проведение нескольких вакцинаций на одном визите имеет два практических преимущества. Во-первых, это способствует быстрому проведению иммунизации детей для обеспечения их защиты в течение уязвимого периода первых месяцев жизни. Во-вторых, проведение нескольких вакцинаций за один раз способствует уменьшению числа визитов к врачу, что экономит и время, и деньги и, возможно, позволяет снизить стресс для ребенка [25].

Результаты данного исследования по оценке реактогенности и безопасности одновременного применения вакцин аКДС и ИПВ у здоровых детей в России в течение первых шести месяцев жизни показали, что применение этих вакцин не влияет на реактогенность каждой из вакцин. Таким образом, совместное применение вакцин аКДС и ИПВ по трехдозовой схеме первичной вакцинации хорошо переносится и является эффективным способом обеспечения защиты от распространенных детских инфекций: дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита.■

*Романенко В. В., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; Осипова И. В., ООО «Аско-Мед»*

Плюс», г. Барнаул; Шнеер Е. Л., ГлаксоСмитКляйн Россия, г. Москва; Макаров А.Е., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Шнеер Е. Л., 620075 г Екатеринбург, ул. Малышева 71 А -23, тел.: +7 912 2411379, e-mail: romanenko.v47@gmail.com

**Заявление о торговых марках**

Полиоорикс, Инфанрикс и Инфанрикс Гекса являются зарегистрированными торговыми марками группы компаний ГСК.

**Вклад в исследование**

В. В. Романенко и И. В. Осипова являлись главными исследователями и принимали участие в проведении исследования и сборе данных. Е. Л. Шнеер участвовал в разработке концепции и дизайна исследования, а также в анализе данных.

Все авторы ознакомились со статьей и утвердили ее перед подачей. Все авторы несут ответственность за все аспекты данной работы.

**Конфликт интересов**

Ирина Осипова получила гонорар от группы компаний ГСК за проведение исследования. Евгений Шнеер является сотрудником группы компаний ГСК. Виктор Романенко не имеет конфликта интересов.

**Финансирование**

Компания ГлаксоСмитКляйн Россия финансировала данное исследование и участвовала во всех стадиях проведения исследования, в том числе, в анализе данных. Компания ГлаксоСмитКляйн Байолоджиكالз СА взяла на себя все расходы, связанные с подготовкой и публикацией этой статьи.

**Благодарность**

Авторы выражают благодарность Михаилу Щербакую (ГСК Россия) за поддержку и координацию исследования, Рамандипу Синху (ГСК Вакцинс) за подготовку медицинских текстов и Абделаху Ибрахими (ЭксПиИ Фарма энд Сайенс, сотрудничающая с компанией ГСК Вакцинс) за координацию процесса подготовки публикации. Авторы также хотели поблагодарить компанию Business & Decision Life Sciences за помощь в редактировании и координации статьи от имени компании ГСК Вакцинс.

**Литература:**

1. Shahzad A (2009) Time for a worldwide shift from oral polio vaccine to inactivated polio vaccine. *Clin Infect Dis* 49: 1287-1288.
2. World Health Organization (2013). Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013 – 2018. Available at [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP\\_EN\\_A4.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_A4.pdf). Accessed on July 10, 2015.
3. World Health Organization (2014). Poliomyelitis. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/>. Accessed on July 10, 2015.
4. Hagan JE, Wassilak SG, Craig AS, Tangermann RH, Diop OM, et al. (2015) Progress toward polio eradication - worldwide, 2014-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64: 527-531.
5. World Health Organization (2014). WHO statement on the meeting of the International Health Regulations Emergency Committee concerning the international spread of wild poliovirus. Available at <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/>. Accessed on July 10, 2015.
6. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 89: 73-92.
7. World Health Organization (2003, Geneva). Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2004-2008. Available at <http://www.polioeradication.org/content/publications/2004stratplan.pdf>. Accessed on July 8, 2015.
8. Progress toward interruption of wild poliovirus transmission—worldwide, 2008 (2009). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 308-312.
9. Order of Ministry of Health of Russian Federation # 336 Goo Polio eradication program in Russian Federation by 2000.
10. Pasteur S (2008) Russia Chooses Inactivated Polio Vaccine from Sanofi Pasteur for Primary Immunization of All Infants. Available at [http://en.sanofi.com/Images/14253\\_20081112\\_ipv\\_russie\\_en\\_en.pdf](http://en.sanofi.com/Images/14253_20081112_ipv_russie_en_en.pdf). Accessed on July 13, 2015.
11. Moscow. FCoHaE (2006) Eradicating polio in Russia. The collection of materials edited by E Belyaeva and AA Yasinsky
12. OE I (2006) Vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Epidemiology and vaccination* 5: 42-48.
13. World Health Organization (2014). The polio eradication endgame. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/7\\_Brief\\_on\\_IPV\\_Intro\\_and\\_OPV\\_Withdrawal.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/7_Brief_on_IPV_Intro_and_OPV_Withdrawal.pdf). Accessed on July 13, 2015.
14. 21.03.2014 OoMoHoRnd (2014) Order regarding national immunization calendar
15. 27.06.2001 MoHod (2007) Regarding national immunization calendar - the amended and restated in accordance with the Ministry of Health and Social Development order # 673 dated 30.10. 2007.
16. Food and Drug Administration (2013). *Infanrix™ package insert*. Available at <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM124514.pdf>. Accessed on July 22, 2015.
17. World Health Organization (2010). *Poliorix™ Package insert*. Available at [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/poliorix\\_package\\_insert\\_en\\_june10.pdf](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/poliorix_package_insert_en_june10.pdf). Accessed on July 22, 2015.
18. World Health Organization (2014). *Multiple Injections:*

- Acceptability and Safety*. Available at [http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/inactivated\\_polio\\_vaccine/multiple\\_injections\\_acceptability\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/inactivated_polio_vaccine/multiple_injections_acceptability_safety.pdf). Accessed on July 22, 2015.
19. Centers for Disease Control and Prevention (2015). *Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years*. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>. Accessed on July 29, 2015.
  20. Jong Beom Sin MSP, Sang Hyuk Ma, Young Youn Choi, Son Moon Shin, Won Duck Kim, Sherine Kuriyakose, Liliana Ulianov, and Karin Hardt (2013) *Safety and Reactogenicity of the Inactivated Poliomyelitis Vaccine (PoliorixTM) in Korea (2006-2012)*. *Korean J Pediatr Infect Dis* 20: 139-146.
  21. European Medicines Agency. *Infanrix hexa: summary of product characteristics*. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000296/WC500032505.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000296/WC500032505.pdf). Accessed on July 23, 2015.
  22. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J, Mares J, Casanovas JM, et al. (2003). *Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age*. *Vaccine* 21: 3593-3600.
  23. Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, et al. (2004). *Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants*. *Vaccine* 22: 2226-2233.
  24. (2011) *General recommendations on immunization - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep* 60: 1-64.
  25. Centers for Disease Control and Prevention (2012). *Vaccine Safety*. Available at <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/multiplevaccines.html>. Accessed on July 22, 2015.