

Безопасность и иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib у здоровых детей 1-го года жизни в Российской Федерации

Л. С. Намазова-Баранова¹, С. М. Харит², О. А. Перминова³, В. В. Романенко⁴, И. В. Осипова⁵, А. Г. Асатрян⁶, А. В. Гольдштейн⁷, С. Б'Чир⁸, О. И. Лябис⁸

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ, Санкт-Петербург, Россия

³Детская городская клиническая поликлиника №5, Пермь, Россия

⁴Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

⁵Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

⁶Институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁷Санофи Пастер, Москва, Россия

⁸Санофи Пастер, Лион, Франция

Резюме

Актуальность. Комбинированные вакцины являются ключевым фактором контроля таких инфекционных заболеваний как дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гепатит В, а также инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* тип b (Hib). Полностью жидкая шестивалентная АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib вакцина подробно изучена в ряде стран. **Цель исследования** – изучить в Российской Федерации безопасность, иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib у детей первого года жизни. **Материалы и методы.** В 6 клинических центрах дети в возрасте 6 мес., получившие моновакцину против гепатита В в первые 24 ч после рождения и в возрасте 1 мес. жизни, а также пятивалентную вакцину (АбКДС-ИПВ//Hib) в возрасте 3 и 4,5 мес. жизни, были привиты шестивалентной вакциной АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib. Безопасность вакцины оценивалась в течение первых 30 мин. (немедленные нежелательные явления – НЯ), 7 дней (ожидаемые местные и общие нежелательные реакции – НР) и 30 дней (не ожидаемые НЯ) после вакцинации. Иммуногенность оценивалась через 1 мес. после вакцинации с использованием валидированных лабораторных методов. **Результаты и обсуждение.** В течение 30 мин. после вакцинации немедленных НЯ не зарегистрировано. В течение 7 дней после вакцинации у 38,0 и 49,0% участников исследования отмечено ≥ 1 ожидаемая местная и общая НР соответственно. В течение 30 дней после вакцинации у 16,0% отмечено не ожидаемое НЯ. Серьезные НЯ отсутствовали. Анализ иммуногенности показал, что через 1 мес. после вакцинации у 100,0% участников отмечались уровни анти-HBs ≥ 10 ММЕ/мл, анти- дифтерийных и анти- столбнячных антител $\geq 0,01$ МЕ/мл, анти-полио-1, 2, 3 – $\geq 1:8$. У 98% участников отмечались антитела к полирибозилрибитолфосфату Hib в концентрации $\geq 0,15$ мкг/мл. Среднегеометрическая величина концентрации антител против антигенов коклюша – коклюшного токсина и филаментозного гемагглютинина – находилась в ожидаемом диапазоне. **Выводы.** Уровень безопасности и иммуногенности шестивалентной АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib вакцины соответствует всем требованиям, предъявляемым к вакцинам в РФ, препарат может использоваться согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ.

Ключевые слова: дети, комбинированная вакцина, гексавалентная, вакцина, полностью жидкая, первичный курс, безопасность, реактогенность, иммуногенность

Конфликт интересов

Намазова-Баранова Л. С. – конфликт интересов не заявлен.

Харит С. М. – чтение лекций (МСД, Санофи, Петровакс, Пьер-Фабр), клинические исследования (Петровакс, Санофи, Пьер-Фабр).

Романенко В. В. – клинические исследования (GSK Байолоджикалз, НПО Микроген).

* Для переписки: Гольдштейн Александр Валерьевич, ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция, Санофи Пастер, г. Москва, 125009, ул. Тверская, д. 22 +7-495-721-14-00, alexander.goldstein@sanofi.com. ©Намазова-Баранова Л. С. и др.

Асатрян А. Г. – конфликт интересов не заявлен.

Гольдштейн А. В., Б'Чир С., Лябис О. И. – сотрудники компании Санофи Пастер.

Для цитирования: Намазова-Баранова Л. С., Харит С. М., Перминова О. А. и др. Безопасность и иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АбКДС- ИПВ-ГепВ-Hib у здоровых детей 1-го года жизни в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 28–39. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-28-39>.

Благодарности

Авторы благодарят персонал исследовательских центров за помощь в проведении исследования, а также детей и их родителей за их участие в исследовании. Авторы также благодарят сотрудников лаборатории GCI, включая д-ра Хавьера Да Косту (Санофи Пастер) за проведение серологического анализа и рецензирование рукописи статьи.

Рукопись статьи была подготовлена с помощью профессионального составителя медицинских текстов д-ра Эндрю Лэйна (компания Lane Medical Writing) в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации составителей медицинских текстов и Правилами надлежащей практики публикаций.

Safety and Immunogenicity of Fully Liquid Hexavalent DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine in Healthy Infants in Russian Federation

LS Namazova-Baranova¹, SM Kharit², OA Perminova³, VV Romanenko⁴, IV Osipova⁵, AG Asatryan⁶, AV Goldstein^{**}, S. B'Chir⁶, OI Lyabis⁹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

³ Children's Outpatient Clinic No. 5, Perm, Russia

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg

⁵ Altay State Medical University, Barnaul

⁶ Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

⁷ Sanofi Pasteur, Moscow, Russia

⁸ Sanofi Pasteur, Lyon, France

Abstract

Relevance/aims: Multivalent vaccines are crucial in the control of diseases including diphtheria (D), tetanus (T), pertussis (P), polio, hepatitis B (HB), and *Haemophilus influenzae* type b (Hib [PRP~T]). To evaluate the safety and immunogenicity of a fully liquid, hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine in infants in the Russian Federation. **Materials & methods.** Infants (N=100) who had received a standalone HB vaccine within 24 hours after birth and at 1 month of age and a pentavalent (DTaP-IPV/PRP~T) vaccine at 3 and 4.5 months of age were enrolled and received the hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine at 6 months of age. Safety was assessed from parental reports and immunogenicity using validated assays. **Results.** There were no safety concerns, with 38.0% and 49.0% of participants experiencing ≥ 1 solicited injection site and ≥ 1 solicited systemic reaction within 7 days after vaccination, respectively, and 16.0% reporting an unsolicited adverse event (AE) within 30 days after vaccination. The incidence of each solicited reaction with severity Grade 3 was $\leq 6.0\%$ and all unsolicited AEs were Grade 1 or 2. Most AEs started ≤ 3 days post-vaccination, were short-lived, and resolved spontaneously. There were no serious AEs. On month post-vaccination 100.0% of participants had antibodies ≥ 10 mIU/mL for anti-HBs, ≥ 0.01 IU/mL for anti-D and anti-T, ≥ 8 (1/dil) for anti-polio-1, 2, 3, and 97.9% of participants had anti-PRP antibodies ≥ 0.15 μ g/ml. For anti-PT and anti-FHA, GMCs were in the expected range. **Conclusion.** These results support vaccination with the DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine in the Russian Federation following the recommended national immunization schedule.

Key words: children, combination vaccine, hexavalent, vaccine, fully liquid, primary immunization, safety, reactogenicity, immunogenicity

Conflict of interest

Namazova-Baranova LS – no conflict of interest to declare

Kharit SM – lecturing (MSD, Sanofi, Petrovax, Pierre-Fabre), clinical studies (Petrovax, Sanofi, Pierre-Fabr)

Romanenko VV – clinical studies (GSK Biologicals, NPO Microgen)

Asatryan AG – no conflict of interest to declare

Goldstein AV, B'Chir S, Lyabis OI – Sanofi Pasteur employees.

For citation: Namazova-Baranova LS, Kharit SM, Perminova OA et al. Safety and Immunogenicity of Fully Liquid Hexavalent DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine in Healthy Infants in Russian Federation *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 28–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-28-39>.

Acknowledgments

The authors thank the staff of the research centers for their help in conducting the study, as well as the children and their parents for their participation in the study. The authors also thank the staff of the GCI laboratory, including Dr. Javier Da Costa (Sanofi Pasteur) for conducting a serological analysis and reviewing the manuscript of the article.

**** For correspondence:** Goldstein Alexander Valeryevich, leading medical expert of Eurasia/Turkey MCO, Sanofi Pasteur, Moscow, 125009, 22 Tverskaya str., д. 22.+7-495-721-14-00, alexander.goldstein@sanofi.com. ©Namazova-Baranova LS et al.

The manuscript of the article was prepared with the help of the professional medical text writer Dr. Andrew Lane (Lane Medical Writing) in accordance with the recommendations of the European Medical Text Composers Association and the Good Practice Guidelines for Publications

Введение

Комбинированные вакцины для детей играют ключевую роль в национальных программах вакцинации во всем мире, и их использование имеет решающее значение для постоянного контроля за такими вакциноуправляемыми инфекциями, как дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гепатит В, а также вызванными *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) [1]. Введение в организм нескольких антигенов в ходе одной вакцинации улучшает соблюдение все более сложных схем иммунизации детей, а также упрощает охват вакцинацией [1]. Вакцины, содержащие антигены против коклюша, дифтерии и столбняка, уже являются стандартом профилактики [2]. При этом вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный (бК) компонент, в ряде случаев (например, для детей с патологией) могут быть предпочтительнее тех, которые содержат цельноклеточный коклюшный (цК) компонент, в связи более низкой реактогенностью бК (3–5). Включение инактивированной полиовирусной вакцины (ИПВ) в календари плановой иммунизации имеет важное значение для глобальной стратегии ликвидации полиомиелита [6]. В этом контексте, применение в последние десятилетия таких вакцин, как АБКДС-ИПВ (Тетраксим™/Тетравак™) и АБКДС-ИПВ/PRP~Т (Пентаксим™/Пентавак™) являлось важным фактором решения проблемы сокращения числа прививочных инъекций [7].

Полностью жидкая шестивалентная вакцина АБКДС-ИПВ-ГепВ-Hib (производство Санофи Пастер, Франция) содержит те же антигены дифтерии, столбняка, бК, ИПВ и Hib (PRP~Т), что и вакцина АБКДС-ИПВ/PRP~Т производства той же компании. Последняя имеет хорошо описанный профиль безопасности и иммуногенности, основанный на обширном опыте ее клинического применения в мире, и которая используется в Российской Федерации с 2008 г. [8,9]. Антиген вируса гепатита В, входящий в данную шестивалентную вакцину, производится той же компанией с использованием дрожжей *Hansenula polymorpha*. Вакцина АБКДС-ИПВ-ГепВ-Hib была впервые зарегистрирована в Перу в 2012 г., к настоящему времени зарегистрирована уже более чем в 100 странах, включая 28 европейских стран. Препарат одобрен для использования в ряде схем первичного курса вакцинации детей и преквалифицирован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [10]. Преквалификация вакцины ВОЗ означает, что она прошла научно-обоснованную проверку ВОЗ, включая рассмотрение досье, тестирование на стабильность состава, инспекцию производственных

площадок и что она соответствует международным стандартам качества, безопасности и эффективности [10].

Помимо подтвержденной безопасности и иммуногенности антигенов, содержащихся в вакцине Пентаксим™, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg, 10 мкг в дозе), полученный с помощью новой экспрессионной системы, основанной на дрожжах *H. polymorpha*, также показал хорошую безопасность и иммуногенность как при отдельном введении, так и в составе шестивалентной вакцины в схемах первичной вакцинации детей: 3–5 мес., 2–4–6 мес., 2–3–4 мес. и 6–10–14 нед. [11–21], у детей, привитых против гепатита В при рождении, так и у детей, не привитых против гепатита В при рождении. Традиционно применяемые антигены дифтерии, столбняка, бК, ИПВ и Hib также показали хорошую иммуногенность при применении в комбинации с антигеном ГепВ в проведенной широкой программе клинических исследований шестивалентной вакцины, выполненной на 4 континентах. Кроме того, клинические исследования вакцины АБКДС-ИПВ-ГепВ-Hib также подтвердили возможность ее одновременно применения с другими, часто используемыми вакцинами для детей, такими как пневмококковые конъюгированные и ротавирусные [14,17].

Национальный календарь профилактических прививок РФ предусматривает для детей, рожденных от HBsAg-негативных матерей, вакцинацию против гепатита В в течение 24 ч после рождения, затем в возрасте 1 и 6 месяцев, а также против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и Hib-инфекции (для групп риска) в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев жизни [22]. Настоящее исследование было проведено для изучения возможности применения шестивалентной комбинированной вакцины АБКДС-ИПВ-ГепВ-Hib в РФ в возрасте 6 месяцев жизни после стандартной предшествующей иммунизации моновакциной против гепатита В при рождении и в возрасте 1-го месяца и пятивалентной вакциной АБКДС-ИПВ-/Hib в возрасте 3 и 4,5 месяцев.

Цели исследования – изучить в Российской Федерации безопасность и иммуногенность полностью жидкой шестивалентной вакцины АБКДС-ИПВ-ГепВ-Hib у детей первого года жизни.

Материалы и методы

Это исследование было открытым несравнительным многоцентровым и проводилось в Российской Федерации и Польше (универсальный номер клинического исследования ВОЗ U1111-1143-8252, номер EudraCT: 2013-003267-55). В данной статье представлены результаты российской части исследования.

Критерии включения

В исследовании могли принять участие здоровые дети мужского и женского пола в возрасте 6 месяцев (от 6 мес. до 6 мес. 29 сут.), рожденные доношенными (≥ 37 нед), матерями, серонегативными по HBsAg, и с массой тела при рождении $\geq 2,5$ кг.

Перед включением в исследование все участники должны были получить две дозы моновакцины против гепатита В (в течение 24 ч после рождения и в возрасте 1 мес.) и две дозы пентавалентной вакцины АбКДС-ИПВ/Hib (в возрасте 3 и 4,5 мес.) согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ.

Критерии не включения

Текущее или планируемое участие в другом клиническом исследовании; вакцинация другой вакциной за 4 недели или менее до исследования (за исключением вакцины БЦЖ); запланированная вакцинация другой вакциной в течение 8 суток после вакцинации исследуемой вакциной; получение иммуноглобулинов, крови или препаратов крови, или их запланированное введение во время исследования; личный или материнский анамнез положительного статуса на ВИЧ или получение любого иммуносупрессивного лечения; перенесенные в анамнезе дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, гепатит В или инфекция, вызванная Hib; установленная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемой вакцины; нарушение свертываемости крови или получение антикоагулянтов, делающее противопоказанной внутримышечную инъекцию; хроническое или острое заболевание, которое может помешать проведению/завершению исследования; судороги или прогрессирующие неврологические расстройства в анамнезе; ребенок любого лица, непосредственно участвующего в проведении исследования.

Критерии исключения

Родители детей, включенных в исследование, в любое время могли принять решение о прекращении участия их ребенка в исследовании. В этом случае исследователи должны были задокументировать причину такого решения – в связи с развитием нежелательного явления или по другой причине (например, решение о прекращении участия в исследовании вне связи с нежелательным явлением). Исследователь также мог принять решение о прекращении ребенком участия в исследовании, если данным участником были нарушены требования протокола исследования.

Исследование проходило в 6 центрах в Российской Федерации. В их числе были: Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России (Москва), Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА (Санкт-Петербург), Городская детская поликлиника № 5 (г. Пермь), поликлиника № 3 детской городской

больницы № 11 (г. Екатеринбург), частная поликлиника ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС» (г. Барнаул) и Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург).

Исследование проводилось с августа 2015 г. по март 2016 г.

Участников исследования прививали препаратом АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib (торговое наименование в зависимости от страны Nexaxim™, Nexuon™ или Nexaxima™; Санофи Пастер, Франция), однократно в среднюю треть верхненаружной поверхности бедра. Ревакцинирующая (бустерная) доза не вводилась, однако участникам (родителям) было рекомендовано получить соответствующую ревакцинацию в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок при достижении ребенком 18-месячного возраста.

Исследуемая вакцина АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib (номер партии: L0050F) была представлена в виде полностью жидкой суспензии в однократной дозе 0,5 мл в предварительно заполненных фабрично изготовленных шприцах, которые осторожно встряхивали перед введением. Каждая доза содержала ≥ 20 ME [30 Lf] дифтерийного анатоксина, ≥ 40 ME [10 Lf] столбнячного анатоксина, 25 мкг коклюшного анатоксина (PT), 25 мкг филаментозного гемагглютинаина (FHA), 40, 8 и 32 D-антигенных единиц полиовирусов типа 1, 2 и 3 соответственно, 10 мкг HBsAg, 12 мкг полисахарида Hib (PRP), конъюгированного с 22–36 мкг столбнячного анатоксина, 0,6 мг гидроксида алюминия. Вакцина не содержит консервантов.

Безопасность вакцины характеризовалась долей участников, сообщивших: о нежелательных явлениях (НЯ) в течение 30 мин. после вакцинации; об ожидаемых местных и общих нежелательных реакциях (НР) в течение 7 дней после вакцинации, не ожидаемых НЯ в течение 30 дней после вакцинации, серьезных НЯ в течение всего периода исследования (с августа 2015 г. по март 2016 г.).

Оценка иммуногенности вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib проводилась через 1 мес. после однократной вакцинации в возрасте 6 мес. у детей, которые получили ранее моновакцину против гепатита В в течение 24 ч после рождения и в возрасте 1 месяца, а также пентавалентную вакцину АбКДС-ИПВ/Hib в возрасте 3 месяцев и 4,5 месяцев. Об уровне иммуногенности судили по величине среднегеометрической концентрации (СГК) (анти-D, анти-T, анти-PT, анти-FHA, анти-HBs, анти-PRP) и среднего геометрического титров (СГТ) (антитела к вирусам полиомиелита типов 1, 2, 3). Кроме того, для оценки уровня серопротекции (СП) использовались следующие пороговые значения уровней антител: анти-D – $\geq 0,01$ ME/мл, $\geq 0,1$ ME/мл, $\geq 1,0$ ME/мл; анти-T – $\geq 0,01$ ME/мл, $\geq 0,1$ ME/мл, $\geq 1,0$ ME/мл; анти-PRP – $\geq 0,15$ мкг/мл, $\geq 1,0$ мкг/мл; антитела к вирусам полиомиелита типов 1, 2 и 3 – ≥ 8 (обратное разведение); анти-HBs – ≥ 10 мМЕ/мл, ≥ 100 мМЕ/мл. Общепринятого

серопротективного уровня антител для анти-РТ и для анти-ФНА не существует, поэтому для их оценки использовались только значения СГК.

Реактогенность и безопасность оценивали по данным регистрации немедленных НЯ, ожидаемых (перечислены в дневнике наблюдения) местных НР (болезненность, покраснение и припухлость), ожидаемых общих НР (повышение температуры, рвота, плач, сонливость, снижение аппетита и раздражительность), не ожидаемых НЯ, а также серьезных НЯ.

Для ожидаемых местных и общих НР их выраженность определялась как степень 1, 2 или 3. Болезненность в месте инъекции со степенью выраженности 1, 2 или 3 определялась как «незначительная реакция при прикосновении к месту инъекции», «плач или сопротивление при прикосновении к месту инъекции» и «плач при движении конечностью, в которую сделана инъекция, или движение конечности, в которую сделана инъекция, ограничено», соответственно. Выраженность покраснения и припухлости диаметром < 25 мм оценивалась как степень 1, от 25 до < 50 мм – как степень 2, ≥ 50 мм – как степень 3. Повышение температуры тела степени выраженности 1, 2 или 3 определялось как ≥ 38,0 °C – ≤ 38,5 °C, > 38,5 °C – ≤ 39,5 °C и > 39,5 °C соответственно. Выраженность других общих нежелательных реакций определялась следующим образом: рвота (степень 1 – 1 эпизод в день; степень 2 – 2–5 эпизодов в день; степень 3 – ≥ 6 эпизодов в день или потребовавшая парентеральной регидратации), плач (степень 1 – < 1 часа; степень 2 – 1–3 часа; степень 3 – > 3 часов), сонливость (степень 1 – необычно сонлив; степень 2 – не интересуется окружающей обстановкой или не просыпается для кормления; степень 3 – сонлив большую часть времени или просыпается с трудом), снижение аппетита (степень 1 – ест меньше чем обычно; степень 2 – пропуск 1 или 2 кормлений; степень 3 – пропуск ≥ 3 кормлений), раздражительность (степень 1 – легко успокаивается; степень 2 – требует повышенного внимания; степень 3 – не удается успокоить).

Наблюдение над участниками велось в течение 30 мин после введения исследуемой вакцины АБКДС-ИПВ-ГеПВ-Ниб для регистрации любых не ожидаемых общих НЯ немедленного типа. В течение 7 суток после вакцинации родители должны были вести дневник для записи продолжительности и интенсивности (1-й, 2-й или 3-й степени) заранее перечисленных в дневнике (ожидаемых) местных и общих реакций. Все ожидаемые НР, а также не ожидаемые (заранее не перечисленные в дневнике) НЯ в месте инъекции расценивались, как связанные с вакцинацией. Предпочтительной областью для измерения температуры была мышечная впадина.

Не ожидаемые (заранее не перечисленные в дневнике) НЯ регистрировались с использованием

дневника в течение 30 суток после вакцинации. Исследователь оценивал связь с вакцинацией для каждого не ожидаемого общего НЯ. Данные о серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) собирались на протяжении всего изучения и исследователем устанавливалось наличие и отсутствие их связи СНЯ с вакцинацией.

Серология

Один образец крови (приблизительно 4 мл) был взят у каждого участника примерно через 1 месяц (30–42 дня) после вакцинации АБКДС-ИПВ-ГеПВ-Ниб. Этот образец был использован для анализа антител ко всем антигенам в исследуемой вакцине (анти-D, анти-T, анти-РТ, анти-ФНА, антитела к вирусу полиомиелита 1, 2, 3, анти-HBs и анти-Hib).

Все анализы были выполнены в лаборатории спонсора Global Clinical Immunology (GCI) в США (Свифтутер, Пенсильвания, США). Концентрации антител против дифтерии (МЕ/мл) и титры антител против полиомиелита 1, 2, 3 (обратное разведение) были проанализированы с помощью реакции нейтрализации. Концентрации антител против столбняка (МЕ/мл), анти-РТ (ЕД/мл) и анти-ФНА (ЕД/мл) оценивались с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), концентрации анти-HBs (мМЕ/мл) – с помощью коммерческого хемилюминесцентного анализа (VITROS Eci/ECiQ), а концентрации анти-PRP (мкг/мл) – с помощью радиоиммуноанализа методом Фарра.

Этическая экспертиза

Протокол и одна поправка к нему были одобрены Советом по этике Минздрава России и Советом по этике каждого исследовательского центра до включения в исследование первого субъекта. Поправка к протоколу уточняла возраст детей, которые могли быть включены в исследование (с 6 мес. до 6 мес. 29 дней жизни, исключая детей младше 6 мес. жизни). Кроме того, в протокол была добавлена рекомендация о начале исследования на ограниченной выборке и продолжении его в том случае, если на ограниченной выборке будут получены удовлетворительные результаты (например, отсутствие СНЯ). Также в соответствии с российскими рекомендациями было уточнено место выполнения инъекции (с передне-латеральной поверхности бедра на верхненаружную поверхность средней трети бедра). Исследование проводилось в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, принципами Международной конференции по гармонизации, этическими принципами Хельсинкской декларации (в редакции 2013 г., принятой в г. Форталеза) и законодательством Российской Федерации. До включения в исследование письменное информированное согласие было получено от родителя/родителей каждого участника (форму информированного согласия разрешалось подписывать только родителю/родителям ребенка).

Статистический анализ

Включение 100 участников позволяло с вероятностью 95% обнаружить НЯ, которые наблюдаются с частотой 3% (используя правило троек, которое указывает, что выборка субъектов размером n позволяет с 95%-ной вероятностью детектировать любое НЯ, возникающее с частотой $3:n$ или более, например $3:100 = 3\%$). Для оценки иммуногенности, при условии, что доля участников, выбывших из исследования, может составить 15%, 85 обследованных участников обеспечили бы 95% доверительный интервал (ДИ) с точностью (разница между верхней и нижней границами) не более 12% (с использованием точного биномиального метода), с учетом предположения, что частота серопротекции составит $\geq 94\%$ для любого из изучаемых антигенов.

Каждый параметр безопасности, уровень серопротекции, СГК и СГТ рассчитывались в пределах 95% доверительного интервала (ДИ). Расчет 95% ДИ проводился с использованием точного биномиального распределения (Клоппера-Пирсона) [23] для процентов и метода нормальной аппроксимации для СГК и СГТ.

Популяция участников исследования для анализа безопасности (safety analysis set, SafAS) и полная популяция участников исследования

(full analysis set, FAS) были определены как все участники, получившие исследуемую вакцину; популяция участников исследования по протоколу (PP), являлась подгруппой популяции FAS, и включала участников исследования, не имевших существенных отклонений от протокола.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS, версии 9.4 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

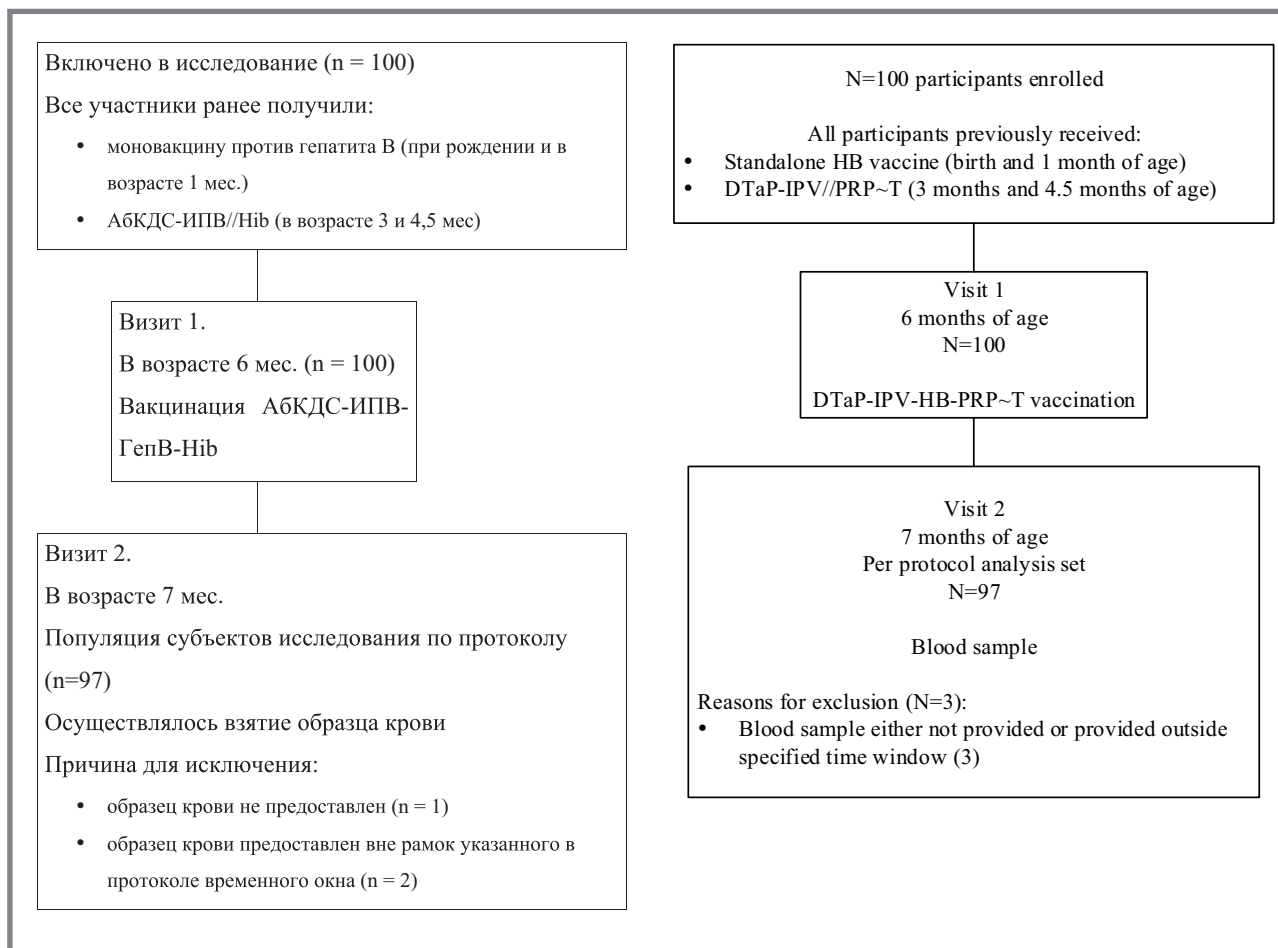
Результаты и обсуждение

В общей сложности 100 участников (50 девочек) были включены в исследование и получили вакцинацию АБКДС-ИПВ-ГепВ-Hib. Средний возраст детей на момент включения в исследование составил 6,6 месяца (стандартное отклонение 0,3 мес.), средний вес – 8,1 кг (стандартное отклонение 0,8 кг). Все участники были включены в изучение безопасности, 97 – в популяцию PP для анализа иммуногенности через 1 мес после вакцинации (клинические центры не предоставили образец крови [$n = 1$], либо предоставили вне рамок указанного в протоколе временного окна [$n = 2$]). Распределение участников исследования представлено на рисунке 1.

Рисунок 1.

Распределение участников исследования

Figure 1. Disposition of study participants



Original Articles

Таблица 1.

Частота развития ожидаемых местных и общих нежелательных реакций, возникших в течение 7 суток после введения АбКДС-ИПВ-ГенВ-Hib (SafAS)

Table 1. Participants experiencing solicited injection site and solicited systemic adverse reactions occurring in the 7 days after administration of DTaP-IPV-HB-PRP-T (SafAS)

Показатель	Степень интенсивности реакции Grade	Частота (n=100)	
		%	95% ДИ 95% CI
Любая ожидаемая реакция Any solicited reaction	Любая Any	54	(43,7;64,0)
	3-я степень Grade 3	10	(4,9;17,6)
Любая местная реакция Any injection site reaction	Любая Any	38	(28,5;48,3)
	3-я степень Grade 3	6	(2,2;12,6)
Болезненность Pain	Любая Any	26	(17,7;35,7)
	3-я степень Grade 3	4	(1,1;9,9)
Покраснение Erythema	Любая Any	25	(16,9;34,7)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Припухлость Swelling	Любая Any	17	(10,2;25,8)
	3-я степень Grade 3	2	(0,2;7,0)
Любая общая реакция Any systemic reaction	Любая Any	49	(38,9;59,2)
	3-я степень Grade 3	5	(1,6;11,3)
Повышение температуры Pyrexia	Любая Any	11	(5,6;18,8)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Рвота Vomiting	Любая Any	4	(1,1;9,9)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Плач Crying	Любая Any	23	(15,2;32,5)
	3-я степень Grade 3	4	(1,1;9,9)
Сонливость Somnolence	Любая Any	27	(18,6;36,8)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Снижение аппетита Decreased appetite	Любая Any	19	(11,8;28,1)
	3-я степень Grade 3	0	(0,0;3,6)
Раздражительность Irritability	Любая Any	38	(28,5;48,3)
	3-я степень Grade 3	5	(1,6;11,3)

Примечание: SafAS = популяция субъектов исследования для анализа безопасности.
Note: SafAS = safety analysis set.

Основные результаты (безопасность и реактогенность)

Развития НЯ немедленного типа (возникших в течение 30 мин. после вакцинации) не наблюдалось. В течение 7 суток после вакцинации примерно у половины участников родителями было отмечено развитие как минимум одной ожидаемой (общей или местной) реакции. У менее чем половины участников исследования отмечалось развитие как минимум одной ожидаемой местной реакции или ожидаемой общей реакции (табл. 1). Наиболее частыми местными реакциями были болезненность, покраснение и у меньшей доли участников отмечалась припухлость в месте инъекции. Наиболее частой общей реакцией была

раздражительность, также регистрировались такие ожидаемые реакции как сонливость, плач, снижение аппетита и повышение температуры. Общая частота ожидаемых реакций 3-й степени интенсивности была в целом низкой, при этом для таких ожидаемых реакций, как покраснение в месте инъекции, повышение температуры, рвота, сонливость, снижения аппетита она вообще отсутствовала. Большинство реакций развивалось в первые 3 дня после вакцинации, их длительность варьировала от 1 до 3 дней.

В целом у 16% участников было зарегистрировано 21 не ожидаемое (предварительно не указанные в дневнике наблюдения за ребенком) НЯ в течение 30 суток после вакцинации (табл. 2),

Таблица 2.

Частота не ожидаемых нежелательных явлений в течение 30 сут после введения АКДС-ИПВ-ГепВ-Hib (SafAS)
Table 2. Participants experiencing unsolicited adverse events occurring in the 30 days after administration of DTap-IPV-HB-PRP-T (SafAS)

Показатели Indicators	Частота (n = 100)	
	% участников % of participants	
	%	(95% ДИ)
Любое не ожидаемое НЯ Any unsolicited AE	16	(9,4;24,7)
Нарушения со стороны ЖКТ Gastrointestinal disorders	5	(1,6;11,3)
Диарея ^a Diarrhea	2	(0,2;7,0)
Прорезывание зубов Teething	3	(0,6;8,5)
Инфекционные и паразитарные заболевания Infections and infestations	5	(1,6;11,3)
Конъюнктивит Conjunctivitis	1	(0,0;5,4)
Назофарингит Nasopharyngitis Infections and infestations	2	(0,2;7,0)
Кандидоз полости рта ^a Oral candidiasis	1	(0,0;5,4)
Ринит Rhinitis	1	(0,0;5,4)
Нарушения сна Sleep disturbances	3	(0,6;8,5)
Бессонница Insomnia	1	(0,0;5,4)
Расстройство сна Sleep disorder	2	(0,2;7,0)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	5	(1,6;11,3)
Ринит Rhinitis	2	(0,2;7,0)
Кашель Cough	2	(0,2;7,0)
Выделения из носа Rhinorrhea	1	(0,0;5,4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(0,6;8,5)
Аллергический дерматит Dermatitis allergic	1	(0,0;5,4)
Генерализованная сыпь ^a Rash generalized ^a	1	(0,0;5,4)
Макулярная сыпь Rash macular	1	(0,0;5,4)

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Данные участников исследования, у которых наблюдалось развитие как минимум одного не ожидаемого НЯ.

SafAS = популяция субъектов исследования для анализа безопасности

^a Один эпизод диареи и эпизоды кандидоза полости рта и генерализованной сыпи были сочтены исследователями как связанные с вакцинацией (подробную информацию см. в тексте).

Note. Data are participants experiencing at least one event

SafAS=safety analysis set

^a One episode of diarrhea and episodes of oral candidiasis and rash generalized were considered to be related to vaccination (see text for details).

причем большинство из них развивалось в первые 3 суток после вакцинации и продолжительностью ≤ 7 сут. Только у 4 детей наблюдалось более одного не ожидаемого НЯ. Из не ожидаемых НЯ три типа НЯ были расценены исследователями как связанные с вакцинацией: два эпизода диареи через 1 сутки после вакцинации (оба эпизода были 1-й (слабой) степени интенсивности и разрешились без лечения через 2 сут.); кандидоз полости рта через 1 сутки после вакцинации (2-й (средней) степени интенсивности, разрешившийся через 4 сут. после лечения парацетамолом); генерализованная сыпь, возникшая через 1 сутки после вакцинации (1-й (слабой) степени интенсивности, разрешившаяся через 2 сут. после лечения парацетамолом).

Ни одно не ожидаемое НЯ не имело 3-ю степень интенсивности, ни один из участников досрочно не прекратил участие в исследовании по причине НЯ, ни одного серьезного НЯ зарегистрировано не было.

При оценке иммунного ответа на первичную серию вакцинации было отмечено, что гуморальный ответ ко всем антигенам был выраженным (табл. 3). Через 1 месяц после вакцинации у подавляющего большинства участников отмечались концентрации антител ≥ 10 мМЕ/мл для анти-HBs, $\geq 0,01$ МЕ/мл для антидифтерийных и антистолбнячных антител, титр $\geq 1:8$ для антител к вирусу полиомиелита 1, 2 и 3 типа и $\geq 0,15$ мкг/мл для анти-PRP. Для анти-РТ и анти-FHA уровни сероконверсии не оценивались, поскольку образцы крови до начала первичного курса иммунизации не отбирались.

Проведенное исследование показало, что вакцина АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib при введении детям в возрасте 6 мес. обладает низкой реактогенностью и хорошим профилем безопасности (отсутствие немедленных НЯ, редкие ожидаемые нежелательные реакции 3-й степени выраженности, небольшое число не ожидаемых НЯ, большинство из которых было сочтено исследователями как не связанные с вакцинацией, отсутствие СНЯ). Кроме того, хорошая иммуногенность была продемонстрирована через 1 месяц после вакцинации для каждого антигена, содержащегося в вакцине АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib.

В широкой программе предрегистрационных клинических исследований и в нескольких исследованиях, проведенных после регистрации, вакцина АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib производства Санофи Пастер последовательно демонстрировала хорошую переносимость с частотой ожидаемых местных и общих реакций (после любой дозы) в диапазоне от 70% до 90% и частотой не ожидаемых НЯ в диапазоне от 25% до 63% после 3-кратного курса первичной вакцинации в 2, 4 и 6 месяцев [17,24,25]. В данном исследовании частота и ожидаемых НЯ, и не ожидаемых НЯ была ниже, чем наблюдавшаяся в предыдущих исследованиях. Однако следует отметить, что в данном исследовании оценивалась

только одна доза вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib в возрасте 6 месяцев жизни.

Несмотря на то, что схема первичного курса вакцинации 5-валентная/5-валентная/6-валентная вакцина ранее не изучалась, сходство антигенов в 6-валентных и 5-валентных вакцинах (единственное отличие – включение антигена вируса гепатита В в 6-валентную вакцину) означает, что полученные результаты аналогичны тем какие можно было бы предположить для первичного курса иммунизации с введением 3-х доз антигенов Д, С, бК, ИПВ и Hib (частота серопротекции примерно от 95 до 100% [8]). Логично, что полученные в ходе данного исследования результаты по иммуногенности компонента против гепатита В таковы, какие можно предполагать при использовании моновакцины при рождении и, затем, в 1 и 6 месяцы жизни (около 100%) [32]. Важно подчеркнуть тот факт, что в предыдущем исследовании, в котором изучался сходный график вакцинации (иммунизация против гепатита В при рождении, в 1 и 6 мес. жизни, с введением 5-валентной вакцины АбКДС-ИПВ-Hib в 2, 4 и 6 мес. жизни) в сравнении с альтернативным графиком (введение моновакцины против гепатита В при рождении с дальнейшим применением АбКДС-ИПВ-ГепВ-Hib вакцины в 2, 4 и 6 мес.), как и можно было ожидать, анти-HBs были выше во второй группе (получившей 4 дозы вакцины против гепатита В) в сравнении с первой (получившей 3 дозы вакцины против гепатита В). При этом профиль безопасности и реактогенности при обоих графиках вакцинации был сходными [28].

Взаимозаменяемость 6-валентных и 5-валентных вакцин была оценена в исследовании, проведенном в Испании, в котором первичный 3-дозовый курс иммунизации по схеме «шестивалентная-пятивалентная-шестивалентная вакцина» после введения моновакцины против гепатита В при рождении показал хорошую безопасность и иммуногенность, сопоставимые с таковыми после первичного курса вакцинации с использованием 3-х доз шестивалентной вакцины [29]. Кроме того, в предшествующих исследованиях была подтверждена взаимозаменяемость шестивалентных и пятивалентных вакцин для ревакцинации на втором году жизни [13,17,30].

Для оценки ответа на коклюшные антигены (анти-РТ и анти-FHA) обычно определяют частоту сероконверсии и уровень иммунного ответа, для этого необходимы образцы крови, взятые до начала и после окончания первичного курса вакцинации. Поскольку участники получали согласно цели исследования только третью дозу первичного курса вакцинации, образцы крови до первой дозы АбКДС-ИПВ-Hib не забирались. В связи с этим, оценить частоту сероконверсии и уровень иммунного ответа для антигенов РТ и FHA было невозможно. Тем не менее, СГК после завершения первичного курса для анти-РТ и анти-FHA были сходны с теми, которые можно было ожидать

Таблица 3.

Результаты оценки иммуногенности через 1 мес. после введения АБКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб (популяция участников исследования по протоколу).

Table 3. Summary of immunogenicity results 1 month after administration of DTaP-IPV-HB~PRP-T (PP analysis set)

Антитела Antibody		АБКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб DTaP-IPV-HB-PRP-T (N = 97)
Анти-HBs Anti-HBs	≥ 10 мМЕ/мл mIU/mL	100,0% (96,2;100)
	≥ 100 мМЕ/мл mIU/mL	96,9% (91,1;99,4)
	СГК (мМЕ/мл) mIU/mL	1679 (1254; 2248)
Анти-PRP Anti-PRP	≥ 0,15 мкм/мл µg/mL	97,9% (92,5;99,7)
	≥ 1 мкм/мл µg/mL	92,6% (85,3;97,0)
	СГК (мкм/мл) µg/mL	6,25 (4,58;8,53)
Анти-D Anti-D	≥ 0,01 МЕ/мл IU/mL	100,0% (96,1;100)
	≥ 0,1 МЕ/мл IU/mL	68,8% (58,4;78,0)
	≥ 1,0 МЕ/мл IU/mL	20,4% (12,8;30,1)
	СГК (МЕ/мл) IU/mL	0,278 (0,205;0,377)
Анти-T Anti-T	≥ 0,01 МЕ/мл IU/mL	100,0% (95,9;100)
	≥ 0,1 МЕ/мл IU/mL	100% (95,9;100)
	≥ 1,0 МЕ/мл IU/mL	82,0% (72,5;89,4)
	СГК (МЕ/мл) IU/mL	2,08 (1,76;2,46)
Анти-полио 1 Anti-polio 1	≥ 8 (обр. разведение) 1/dil	100,0% (96,1;100)
	СГТ (обр. разведение) 1/dil	1358 (1035;1782)
Анти-полио 2 Anti-polio 2	≥ 8 (обр. разведение) 1/dil	100,0% (96,1;100)
	СГТ (обр. разведение) 1/dil	2597 (2010;3355)
Анти-полио 3 Anti-polio 3	≥ 8 (обр. разведение) 1/dil	100,0% (96,1;100)
	СГТ (обр. разведение) 1/dil	2749 (1904;3969)
Анти-РТ Anti-PT	СГК (ЕД/мл) EU/mL	123 (104;145)
Анти-ФНА Anti-FHA	СГК (ЕД/мл) EU/mL	154 (135;177)

Примечание. Данные представляют собой процент (95%ДИ) участников с уровнем антител выше указанного порогового значения или среднегеометрическую концентрацию/титр (СГК [95% ДИ]) или СГТ [95% ДИ]). PP = популяция участников исследования по протоколу; D = дифтерия; T = столбняк; PT = коклюшный токсин; FHA = филаментозный гемагглютинин; HBs = поверхностный антиген вируса гепатита В; PRP = полирибозилрибитол фосфат Hib; СГТ = среднее геометрическое титров; СГК = среднее геометрическое концентрации.

Note. Data are % (95% CI) participants fulfilling the given criteria or geometric mean concentration (GMC [95% CI]) or titer (GMT [95% CI]). PP = per protocol; D = diphtheria; T = tetanus; PT = pertussis toxin; FHA = filamentous hemagglutinin; HBs = hepatitis B surface antigen; PRP = polyribosylribitol phosphate; GMT = geometric mean titer; GMC = geometric mean concentration.

на основании результатов предыдущих исследований [31]. Поскольку можно ожидать, что уровни данных антител против коклюша до начала первичного курса вакцинации сходны с теми, которые наблюдались в других исследованиях, можно предполагать, что показатели частоты сероконверсии и уровень иммунного ответа к этим антигенам будут сравнимы со значениями, полученными в предыдущих исследованиях.

Другие ограничения включают отсутствие в исследовании группы для изучения безопасности и иммуногенности шестивалентной вакцины без предварительной вакцинации против гепатита В. Однако введение вакцины против гепатита В

в течение 24 ч после рождения и в возрасте 1 месяца рекомендовано Национальным календарем профилактических прививок РФ. Согласно результатам имеющихся исследований, после введения трех доз шестивалентной вакцины детям, ранее не получившим вакцинацию против гепатита В, у них можно ожидать выраженного анти-HBs иммунного ответа [15,18,21,27].

Дизайн данного клинического исследования приемлем для достижения его целей. Он подразумевает использование репрезентативной выборки детей 1-го года жизни, проживающих в РФ, достаточный период наблюдения для оценки безопасности и иммуногенности вакцины, наличие

Original Articles

необходимого числа участников исследования, использование практически значимых конечных точек и воспроизводимость результатов. Последние сопоставимы с результатами предыдущих исследований, проводившихся со сходными целями и использованием аналогичных вакцин. Результаты подтверждают возможность использования вакцины АбКДС-ИПВ-ГепВ-Ниб у детей 1-го года жизни в Российской Федерации. Вакцину вводили в виде третьей дозы первичного курса детям, ранее привитым против гепатита В при рождении и в возрасте 1 месяца и вакцину АбКДС-ИПВ/Ниб в возрасте 3 и 4,5 месяцев в соответствии

с Календарем. Включение антигена вируса гепатита В в шестивалентную вакцину, вводимую в возрасте 6 месяцев, исключает необходимость введения моновакцины против гепатита В в этом возрасте, одновременно обеспечивая введение тех же антигенов (Д, С, бК, ИПВ и Ниб), которые содержатся и в пятивалентной вакцине, что может улучшить соблюдение сроков и охват детей вакцинацией.

Источник финансирования

Исследование было профинансировано компанией Санофи Пастер.

Литература

1. Decker M.D., Edwards K.M., Howe B.J. Combination vaccines. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M., editors. *Vaccines*. 7th ed. PA, USA: Elsevier; 2018. P. 198–227.
2. Bar-On E.S., Goldberg E., Hellmann S., Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB) // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. N 4. CD005530.
3. Robbins J.B., Schneerson R., Keith J.M., et al. Pertussis vaccine: a critique // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009. Vol. 28, N 3. P. 237–41.
4. Edwards K.M., Decker M.D. Pertussis vaccines. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M., editors. *Vaccines*. 7th ed. PA, USA: Elsevier; 2018. P. 711–61.
5. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015 // *Weekly Epidemiological Record*. 2015. Vol. 90, N 35. P. 433–58.
6. WHO. Polio vaccines: WHO position paper – March 2016 // *Weekly Epidemiological Record*. 2016. Vol. 91, N 12. P. 145–68.
7. Maman K., Zollner Y., Greco D., et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015; Vol. 11, N 9. P. 2132–41.
8. Plotkin S.A., Liese J., Madhi S.A., et al. A DTap-IPV/PRP-T vaccine (Pentaxim): a review of 16 years' clinical experience // *Expert Review of Vaccines*. 2011. Vol. 10, N 7. P. 981–1005.
9. Новикова Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г. и др. Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт Центра семейной вакцинопрофилактики // *Вопросы современной педиатрии*. 2015. Т. 14, № 3. С. 392–5.
10. WHO. WHO prequalified vaccines 2018. Доступно по: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/ Ссылка активна на 02.11.2018.
11. Tregnaghi M.W., Voelker R., Santos-Lima E., et al. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10–45 years // *Vaccine*. 2010. Vol. 28, N 20. P. 3595–601.
12. Vesikari T., Silfverdal S.A., Jordanov E., et al. A randomized, controlled study of DTap-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3, 5 and 11–12 month schedule // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017. Vol. 36, N 1. P. 87–93.
13. Aquino A.G., Brito M.G., Doniz C.E., et al. A fully liquid DTap-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children // *Vaccine*. 2012. Vol. 30, N 45. P. 6492–500.
14. Kosalaraksa P., Thisyakorn U., Benjapontpitak S., et al. Immunogenicity and safety study of a new DTap-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTap-IPV-Hep B/PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants // *International Journal of Infectious Diseases*. 2011. Vol. 15, N 4. P. e249–56.
15. Lanata C., Zambrano B., Ecker L., et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTap-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at 2–4–6 months of age in Peru // *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2012. N 3. P. 128.
16. Macias M., Lanata C.F., Zambrano B., et al. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTap-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012. Vol. 31, N 8. P. e126–32.
17. López P., Mohs A., Vásquez A., et al. A randomized, controlled study of a fully liquid DTap-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccinations of healthy infants and toddlers in Latin America // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017. Vol. 36, N 11. P. e272–e82.
18. Ceyhan M., Yildirim I., Tezer H., et al. A fully liquid DTap-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017. N 47. P. 1247–56.
19. Feroldi E., Prymula R., Kieninger D., et al. Immunogenicity/safety of a hexavalent DTap-IPV-HB-Hib vaccine versus *Infanrix* Hexa concomitantly administered with *Prevenar13* and *RotaTeq* at 2, 3, 4 months of age in European infants. 34th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK, 10–14 May 2016 (Poster).
20. Chhatwal J., Lalwani S., Vidor E. Immunogenicity and safety of a liquid hexavalent vaccine in Indian infants // *Indian Pediatrics*. 2017. N 54. P. 15–20.
21. Madhi S.A., Mitha I., Cutland C., et al. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011. Vol. 30, N 4. P. e68–74.
22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями от 16.06.2016 и 13.04.2017). Доступно по: <http://base.garant.ru/70647158> Ссылка активна на 15.06.2018.
23. Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods // *Statistics in Medicine*. 1998. Vol. 17, N 8. P. 857–72.
24. Lyseng-Williamson K., McCormack P.L. DTap-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexony/Haxacima): a guide to its use in the primary and booster vaccination of infants and toddlers in Europe // *Drugs & Therapy Perspectives*. 2013. Vol. 29, N 11. P. 329–35.
25. McCormack P.L. DTap-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim): a review of its use in primary and booster vaccination // *Paediatric Drugs*. 2013. Vol. 15, N 1. P. 59–70.
26. Santos-Lima E., B'Chir S., Lane A. Combined immunogenicity data for a new DTap-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (Hexaxim) following primary series administration at 2, 4, 6 months of age in Latin America // *Vaccine*. 2013. Vol. 31, N 9. P. 1255–8.
27. Tregnaghi M.W., Zambrano B., Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011. Vol. 30, N 6. P. e88–96.
28. Kim Y.K., Vidor E., Kim H.M., et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTap-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N 32. P. 4022–8.
29. Martinon-Torres F., Diez-Domingo J., Feroldi E., et al. Immunogenicity/safety of a DTap-backbone hexavalent/pentavalent/hexavalent sequential schedule at 2, 4, 6 months of age in European infants. 34th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK, 10–14 May 2016 (Poster).
30. Tregnaghi M., Zambrano B., Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTap-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTap-IPV/PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTap-IPV/PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012. Vol. 31, N 1. P. e24–30.
31. Vidor E., Plotkin S.A. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations // *Human Vaccines*. 2008. Vol. 4, N 5. P. 328–40.
32. Thisyakorn U., Montellano M., Lane A. Routine newborn hepatitis B immunization: a review of schedules // *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2011. Vol. 19, N 5. P. 326–31.

References

1. Decker MD, Edwards KM, Howe BJ. Combination vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Vaccines*. 7th ed. PA, USA: Elsevier; 2018. P. 198–227.
2. Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(4):CD005530.

3. Robbins JB, Schneerson R, Keith JM, et al. Pertussis vaccine: a critique. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(3):237–41.
4. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Vaccines*. 7th ed. PA, USA: Elsevier; 2018. P. 711–61.
5. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. *Weekly Epidemiological Record*. 2015;90(35):433–58.
6. WHO. Polio vaccines: WHO position paper – March 2016. *Weekly Epidemiological Record*. 2016;91(12):145–68.
7. Maman K, Zollner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(9):2132–41.
8. Plotkin SA, Liese J, Madhi SA, et al. A DTaP-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim): a review of 16 years' clinical experience. *Expert Review of Vaccines*. 2011;10(7):981–1005.
9. Novikova D, Namazova-Baranova L, Gayvoronskaya A, et al. Safety analysis for pentavaccine used in premature infants. *Current Pediatrics*. 2015;14(3):392–5. (In Russ.)
10. WHO. WHO prequalified vaccines 2018. Available at: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/ Accessed: 02 Nov 2018.
11. Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, et al. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10–45 years. *Vaccine*. 2010;28(20):3595–601.
12. Vesikari T, Silfverdal SA, Jordanov E, et al. A randomized, controlled study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3, 5 and 11–12 month schedule. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(1):87–93.
13. Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, et al. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine*. 2012;30(45):6492–500.
14. Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjapontitak S, et al. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B/PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(4):e249–56.
15. Lanata C, Zambrano B, Ecker L, et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at 2–4–6 months of age in Peru. *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2012;3:128.
16. Macias M, Lanata CF, Zambrano B, et al. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(8):e126–32.
17. López P, Mohs A, Vázquez A, et al. A randomized, controlled study of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccinations of healthy infants and toddlers in Latin America. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(11):e272–e82.
18. Ceyhan M, Yildirim I, Tezer H, et al. A fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017;47:1247–56.
19. Feroldi E, Prymula R, Kieninger D, et al. Immunogenicity/safety of a hexavalent DTaP-IPV-HB-Hib vaccine versus Infanrix®Hexa concomitantly administered with Prevenar13® and RotaTeq® at 2, 3, 4 months of age in European infants. 34th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK, 10–14 May 2016 (Poster).
20. Chhatwal J, Lalwani S, Vidor E. Immunogenicity and safety of a liquid hexavalent vaccine in Indian infants. *Indian Pediatrics*. 2017;54:15–20.
21. Madhi SA, Mitha I, Cutland C, et al. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(4):e68–74.
22. Order of Ministry of Health of Russian Federation No. 125n dated 21.03.2014. On approval of national calendar of prophylactic vaccines and calendar of prophylactic vaccines for epidemic indications. Available at: <http://base.garant.ru/70647158> Accessed 15 June 2018. (In Russ.)
23. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statistics in Medicine*. 1998;17(8):857–72.
24. Lyseng-Williamson K, McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexyon®/Haxacima®): a guide to its use in the primary and booster vaccination of infants and toddlers in Europe. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2013;29(11):329–35.
25. McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim®): a review of its use in primary and booster vaccination. *Paediatric Drugs*. 2013;15(1):59–70.
26. Santos-Lima E, B'Chir S, Lane A. Combined immunogenicity data for a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (Hexaxim) following primary series administration at 2, 4, 6 months of age in Latin America. *Vaccine*. 2013;31(9):1255–8.
27. Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(6):e88–96.
28. Kim YK, Vidor E, Kim HM, et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea. *Vaccine*. 2017;35(32):4022–8.
29. Martinon-Torres F, Diez-Domingo J, Feroldi E, et al. Immunogenicity/safety of a DTaP-backed hexavalent/pentavalent/hexavalent sequential schedule at 2, 4, 6 months of age in European infants. 34th European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK, 10–14 May 2016 (Poster).
30. Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(1):e24–30.
31. Vidor E, Plotkin SA. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations. *Human Vaccines*. 2008;4(5):328–40.
32. Thisyakorn U, Montellano M, Lane A. Routine newborn hepatitis B immunization: a review of schedules. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2011;19(5):326–31.

Об авторах

- **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** – академик РАН, д.м.н., профессор (педиатрия), профессор (аллергология и иммунология), зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный научный сотрудник Центральной клинической больницы РАН. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. +7985 200-46-00, Leyla.s.namazova@gmail.com. ORCID 0000-0002-7902-6427.
- **Сусанна Михайловна Харит** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова д. 9. +7-812-234-68-55, Kharit-s@mail.ru. ORCID 0000-0002-2371-2460.
- **Ольга Алексеевна Перминова** – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, городская детская клиническая поликлиника № 5. Россия, 614066, г. Пермь, ул. Советской Армии, 10. +7 912-88-205-49, perminova20062006@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6194-1408.
- **Виктор Васильевич Романенко** – д.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госназидслужбы Уральского государственного медицинского университета. г. Екатеринбург, 620075, ул. Малышева 71а-23. +7 912-241-13-79, Romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Ирина Владимировна Осипова** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, 656038, пр. Ленина, д. 40. +7 385 220 12 79, i.v.osipova@gmail.com. ORCID 0000-0001-9998-5409.
- **Асмик Георгиевна Асатрян** – главный врач и врач-инфекционист ООО «Стоматедсервис», г. Гатчина, 188300, пр. 25 Октября, д. 16. +7 813-719-22-67, office@smeds.ru. ORCID 0000-0001-9263-5748.
- **Александр Валерьевич Гольдштейн** – ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция, Санofi Пастер, г. Москва, 125009, ул. Тверская, д. 22. +7495-721-14-00, alexander.goldstein@sanofi.com.
- **Сихам Бчир** – биостатистик, Санofi Пастер, Марси Л'Этуаль, 69280, 1541 avenue Marcel Merieux, Франция. 33 4 37 37 5861, siham.bchir@sanofi.com.
- **Ольга Игоревна Лябис** – глобальный медицинский эксперт, Санofi Пастер, Лион, 69007, 14 Espace Henry Vale, Франция. 33 4 37 37 7464, olga.lyabis@sanofi.com.

Поступила: 2.11.2018. Принята к печати: 16.05.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Leyla S. Namazova-Baranova** – academican of Russian Academy of Science, Dr. Sci. (Med.), professor (pediatrics), professor (allergology and immunology), head of department of faculty pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, +7985 200 46 00, Leyla.s.namazova@gmail.com. ORCID 0000-0002-7902-6427.
- **Susanna M. Kharit** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of department of infectious diseases prevention, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Russia, 197022, St. Petersburg, 9 prof. Popova str., +7-812-234-68-55, Kharit-s@mail.ru. ORCID 0000-0002-2371-2460.
- **Olga A. Perminova** – Cand. Sci. (Med.), deputy head for medical issues, City Children's Clinical Outpatient Clinic No. 5, Russia, 614066, Perm, 10 Sovetskoy Armii str., +7 912-88-205-49, perminova20062006@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6194-1408.
- **Viktor V. Romanenko** – Dr. Sci. (Med.), assistant professor, department of epidemiology, social hygiene and organization of sanitary-epidemiologic service, Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620075, 71a-23 Malysheva str. +7 912-241-13-79, Romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Irina V. Osipova** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of department of faculty therapeutics and occupational diseases, Altay State Medical University, Barnaul, 656038, 40 pr-t Lenina. +7 385 220 12 79, i.v.osipova@gmail.com. ORCID 0000-0001-9998-5409.
- **Asmik G. Asatryan** – chief physician and ID specialist, Stomamedservis Ltd., Gatchina, 188300, 16 pr-t 25 Oktyabra. +7 813-719-22-67, office@smeds.ru. ORCID 0000-0001-9263-5748.
- **Alexander Valeryevich Goldstein** – leading medical expert of Eurasia/Turkey MCO, Sanofi Pasteur, Moscow, 125009, 22 Tverskaya str.+7495-721-14-00, alexander.goldstein@sanofi.com. **Siham Bchir** – biostatistician, Sanofi Pasteur, Marcy L'Etoile, 69280, 1541 avenue Marcel Merieux, France. 33 4 37 37 5861, siham.bchir@sanofi.com.
- **Olga Igorevna Lyabis** – global medical expert, Sanofi Pasteur, Lyon, 69007, 14 Espace Henry Vale, France. 33 4 37 37 7464, olga.lyabis@sanofi.com.

Received: 2.11.2018. Accepted: 16.05.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.