

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комбинированные вакцины в практике педиатра: когда коклюшная прививка в радость!

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 1, стр. 1, тел.: (495) 967-14-21

Статья поступила: 22.04.2012 г., принята к печати: 04.07.2012 г.

В настоящее время актуальна тенденция к снижению использования инвазивных методов в педиатрии, это касается и вакцинопрофилактики. Создание современных многокомпонентных вакцин способствует уменьшению числа болезненных инъекций младенцам, т.к. большая часть вакцин вводится на первом году жизни. В статье представлены убедительные данные высокой эффективности, безопасности комбинированных вакцин. Показана возможность их эффективного сочетания с другими моновакцинами, отсутствие суммирования нежелательных реакций и даже их уменьшение в силу снижения кратности введения прививок (в случае использования моновакцин).

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, комбинированные вакцины, моновакцины, сочетание различных вакцин, реактогенность, эффективность, безопасность, дети.

26

Расширение сферы иммунопрофилактики привело к появлению большого числа вакцин с доказанной эффективностью для детей грудного возраста. В рамках обязательного Календаря прививок большинство стран используют парентеральные вакцины против гепатита В (ВГВ), дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции тип b (Hib), полиомиелита, туберкулеза, кори, краснухи, паротита. Многие страны внедрили массовую вакцинацию детей против пневмококковой инфекции, ветряной оспы; расширяется применение вакцин против менингококковой инфекции. Очевидно, что введение такого числа моновакцин немыслимо, да и с давно созданными тривакцинами АКДС и корь–краснуха–паротит число инъекций уменьшится незначительно.

Естественный выход — создание комбинированных вакцин. В настоящее время во всех странах широко используются вакцины, включающие 6 компонентов (дифтерийный и столбнячный анатоксины, ацеллюлярную коклюшную, инактивированную полиомиелитную (ИПВ), против гепатита В и гемофильную тип b вакцины), кото-

рые являются обязательными для детей первого года жизни. С учетом различий в схемах вакцинации в разных странах созданы 5-компонентные вакцины: без поверхностного антигена вируса гепатита В — для стран, проводящих неонатальную вакцинацию против данной инфекции; пентавакцина без Hib-компонента — для стран, где Hib-вакцинацию начинают во 2-м полугодии жизни.

В России хорошо зарекомендовала себя вакцина Инфанрикс (АаКДС), которая выпускается компанией «ГлаксоСмитКляйн» на отечественном производстве ООО «СмитКляйнБичем–Биомед». Она может вводиться вместе с вакциной Хиберикс, то есть фактически является тетравакциной. Теперь зарегистрирована целая семья 5- и 6-компонентных вакцин Инфанрикс.

Вакцина Инфанрикс Гекса — 6-компонентная (АаКДС + ВГВ + ИПВ + Hib); выпускается в виде шприц-дозы с 5 компонентами и лиофилизатом Hib-компонента в отдельном флаконе, растворяемым непосредственно перед введением вакцины. Шприц-доза вакцины (0,5 мл) содержит:

V.K. Tatchenko

Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

Combined vaccines in pediatric practice: when the pertussis vaccine is fun!

Today the tendency towards reducing the invasive techniques in pediatric patients is of current importance. This also applies to vaccination. Creating a modern multi-vaccine reduces the number of painful injections to infants, because most of the vaccines are introduced in the first year of the life. The article presents the convincing data concerning the combined vaccines efficiency and safety. There is shown the possibility of their effective combination with other monovaccines, the absence of adverse reactions summation and even their reduction by reducing the multiplicity of the vaccine introduced (in the case of monovaccines).

Key words: prevention, combined vaccine, monovaccine, combination of different vaccines, reactogenicity, efficacy, safety, children.

- адсорбированный дифтерийный анатоксин (Д), не менее 30 МЕ;
- адсорбированный столбнячный анатоксин (С), не менее 40 МЕ;
- адсорбированный ацеллюлярный коклюшный анатоксин (АаК), 25 мкг;
- адсорбированный нитчатый гемагглютинин (ФНА), 25 мкг;
- адсорбированный пертактин, 8 мкг;
- адсорбированный рекомбинантный белок HBsAg, 10 мкг;
- полиовирус типа 1 (Mahoney), 40 Д-антигенных единиц;
- полиовирус типа 2 (MEF-1), 8 Д-антигенных единиц;
- полиовирус типа 3 (Saukett), 32 Д-антигенные единицы.

Адьюванты: алюминия хлорид — 0,5 мг, алюминия фосфат — 0,2 мг. Вспомогательные вещества: хлористый натрий — 4,5 мг, среда 199 (M199), содержащая аминокислоты — 1,15 мг, вода для инъекций — 0,5 мл.

Hib-компонент (в отдельном флаконе из-за возможного взаимодействия в растворе с другими компонентами) содержит 10 мкг лиофилизированного конъюгата капсульного полисахарида (PRP) *Haemophilus influenzae* тип b, 20–40 мкг адсорбированного столбнячного анатоксина (С), 12,6 мг лактозы; 0,12 мг алюминия фосфата.

Вакцина не содержит консервантов и отвечает всем требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Инфанрикс Пента представляет собой указанную выше шприц-дозу, но без Hib-компонента.

Как видно из состава Инфанрикс Гекса, в нее включены обычные для моновакцин дозы компонентов; в отличие от ряда других комбинированных вакцин она содержит не 2, а 3 компонента ацеллюлярной коклюшной вакцины, что, по некоторым данным, усиливает ее иммуногенность [1] и, следовательно, эффективность защиты от коклюша.

Иммуногенность. Все вакцины семейства Инфанрикс применяются с 6-недельного возраста. Их иммуногенность изучалась в нескольких крупномасштабных исследованиях [2, 3]. Было показано, что при разных схемах введения (2–3–4, 2–4–6, 3–4–5 мес, 6–10–14 нед) иммунный ответ после первичной серии не различается в зависимости от схемы введения, при этом сероконверсия составляет 96–100%; после ревакцинации на 2-м году жизни защитные титры антител ко всем инфекциям имеют практически все дети, причем среднее геометрическое титров антител не отличается достоверно от таковых, достигаемых при одновременном введении Инфанрикс и соответствующих моновакцин. Более того, было показано, что серопротективные уровни антител к вакцинным антигенам определяются у большинства детей через 4–6 лет после ревакцинации (ниже показатели для антител к коклюшному токсину). Введение бустерной дозы вакцины против гепатита В через 7–9 лет вызывало выраженный анамнестический ответ у 98,9% детей, что свидетельствует о формировании иммунологической памяти [4].

Поскольку во многих странах, как и в России, вакцина против гепатита В вводится в периоде новорожденности, был изучен иммунный ответ на последующее введение 3 доз Инфанрикс Гекса. Показано, что 3 дозы вакцины вызывают сероконверсию (с титрами антител ≥ 10 мМЕ/мл) во всех случаях (независимо от проведения прививки при рождении) [5]. При введении ВГВ в периоде новорожденности и в возрасте 1 мес аппликация Инфанрикс Гекса приводила к появлению таких же концентраций антител к HBsAg, как и после введения ВГВ-моновакцины [6].

Иммуногенность вакцины Инфанрикс Гекса была изучена также в группе 186 недоношенных и маловесных детей [7]. Их ответ на 3-кратное введение вакцины (2–4–6 мес) был выраженным, хотя по величине титры были несколько ниже, чем у доношенных детей. После введения бустерной дозы на 2-м году жизни титры практически сравнялись и держались длительно, так что перед второй ревакцинацией против коклюша в возрасте 4 лет они сохранялись на защитном уровне у подавляющего большинства недоношенных и доношенных детей.

Эффективность. Поскольку переход на использование гексавакцины проходил в условиях массовой вакцинации против дифтерии, столбняка, полиомиелита и гепатита В, о ее эффективности можно судить по поддержанию практически нулевой заболеваемости у вакцинированных. Защитный потенциал Инфанрикс Гекса изучался в отношении Hib-инфекции: он оказался равным 68% для детей, получивших 1 или 2 дозы, 90,4% — для получивших первичный курс (3 дозы) и 100% — для получивших 3 дозы и ревакцинацию на втором году жизни [8].

Данные о защитном эффекте гексавакцины против коклюша взяты из исследования вакцины Инфанрикс, имеющей тот же состав. Эффективность составила 88,7% в Германии [9] и 83,9% в Италии, причем защитный эффект длился до возраста 6 лет [10].

Таким образом, эффективность Инфанрикс Гекса вполне сопоставима с таковой для применявшихся ранее комбинаций Инфанрикса с моновакцинами.

Противопоказания к введению Инфанрикс Гекса (и другим вакцинам семейства) не отличаются от таковых для входящих в нее вакцин:

- повышенная чувствительность к активным субстанциям, в том числе к полимиксину и неомицину;
- гиперчувствительность после введения вакцин, входящих в Инфанрикс Гекса;
- энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предшествующей вакцинации коклюшной вакциной;
- острое заболевание (временное противопоказание — прививки через 2–4 нед); при нетяжелых формах острых респираторных вирусных (ОРВИ), острых кишечных инфекций (ОКИ) и др. вакцинация возможна.

Реактогенность. Ацеллюлярные коклюшные вакцины (в том числе в составе комбинированных) отличаются от цельноклеточных типа АКДС существенно меньшей реактогенностью, что и предопределило предпочтение, которое отдается этим вакцинам все в большем числе стран. Это в полной мере относится и к семейству вакцин Инфанрикс.

Как показали данные клинических исследований вакцин, после введения Инфанрикс Гекса болезненность в месте введения отмечается у 15–20% детей, повышение температуры — у 20–25%, однако, выраженные местные и общие (температура выше 39,5°) реакции отмечаются менее чем в 1% случаев. Не было выявлено существенных различий в частоте и выраженности нежелательных реакций на введение Инфанрикс Гекса и одновременным введением Инфанрикс вместе с ИПВ, ВГВ и Hib-вакциной.

Постлицензионные данные более чем о 28 млн доз Инфанрикс Гекса показали низкую частоту спонтанных обращений по поводу неблагоприятных событиях (0,7–5,9 на 100 000 доз), сопоставимую с таковой при введении других вакцин, содержащих коклюшный компонент. Чаще всего встречались повышение температуры (5,9 на 100 000) и эритема в месте

инъекции (2,1 на 100 000). Более тяжелые неврологические осложнения — энцефалит или энцефалопатия, синдром Гийена–Барре — имели частоту, соответственно, 0,02 и 0,01 на 100 000 доз, и их связь с вакцинацией не была доказана [2].

В ряде исследований неблагоприятные события в течение 1 мес после прививки выявлялись у 0–18% вакцинированных — в ответ менее чем на 3% доз. Чаще всего это были обычные заболевания — ОРВИ, ринит, бронхиты, ОКИ. В одном из исследований эти события отмечены у 63,3% детей, получивших Инфанрикс Гекса и 63,8% привитых Инфанрикс + ИПВ + Hib + ВГВ (вакцинация в один день отдельными препаратами в различные участки тела), из них лишь 4,3 и 4,1%, соответственно, были связаны с вакцинацией; к выраженным (3-я степень) можно было отнести, соответственно, не более 2,5 и 4,5% общего числа связанных с вакцинацией реакций.

Изучалась и возможная связь синдрома внезапной смерти младенцев с введением Инфанрикс Гекса. При этом получали, как правило, отрицательный результат. Так, в Германии среди привитых Инфанрикс Гекса детей 1–2-го года жизни в течение 14 дней после прививки показатель внезапной смертности был ниже, чем в целом по детскому населению [3].

Семейство вакцин Инфанрикс в Календаре иммунопрофилактики России. В табл. 1 представлена используемая в настоящее время схема вакцинации детей до возраста 20 мес. Не считая вакцинации против гриппа, ребенок должен получить для полной иммунизации 18 инъекций (16, если применить вакцины Бубо-Кок и дивакцину корь–паротит), причем на 1 визит приходится по 3 инъекции. К этим запредельным цифрам следует добавить еще 4–5 инъекций, если проводить вакцинацию также против пневмококковой инфекции и ветряной оспы.

Используя вакцины семейства Инфанрикс, можно сократить число инъекций за первые 2 года более чем в 2 раза — до 7, что не только сократит травматизацию, но и откроет перспективы введения в Календарь дополнительных инъекционных вакцин.

В зависимости от возможного индивидуального графика вакцинации ребенка против вирусного гепатита В педиатр может применять различные варианты введения вакцины Инфарикс Гекса (табл. 2).

Введение 4-й ревакцинирующей дозы вакцины против вирусного гепатита В не таит в себе никакой опасности и лишь усиливает иммунный ответ на вакцинацию; Национальный календарь содержит норму о 4 дозовой прививке против гепатита В у детей из групп риска.

Довольно часто в практике встречается ситуация нарушения графика как АКДС-вакцинации, так и вирусного гепатита В.

Тактика иммунизации при удлинении интервалов между прививками против гепатита В регулируется письмом Роспотребнадзора РФ от 18 мая 2007 г. [11].

В табл. 3 приведены схемы введения Инфанрикс Гекса при отклонениях графика АКДС и вакцинации против вирусного гепатита у детей первых двух лет.

Сочетание вакцин семейства Инфанрикс с другими вакцинами. Анализ изменений Календарей иммунопрофилактики индустриальных стран показал, что основной тенденцией являются введение в них новых антигенов и оптимизация сроков иммунизации, позволяющие использовать комбинированные вакцины с увеличивающимся числом компонентов. Такой подход позволяет снизить инъекционную нагрузку на ребенка и тем самым улучшить восприятие родителями и обществом в целом как «старых», так и новых вакцин. А это, в свою очередь, способно привести к увеличению охвата детского населения на основе добровольного и осознанного выбора.

Это возможно, поскольку было доказано отсутствие значимого взаимодействия между разными компонентами, приводящими к снижению иммуногенности — такие данные были получены, в частности, при изучении новых вакцин (например, 10- и 13-валентной пневмококковой и 4-валентной менингококковой).

Так, при введении 7- и 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины одновременно с Инфанрикс Гекса были получены убедительные данные о сохранении

Таблица 1. Схема вакцинации детей до 20 мес жизни — значительное снижение количества инъекций

Возраст, мес								
0	1	2	3	4,5	6	12	18	20
Календарные вакцины (18 инъекций)								
ВГВ БЦЖ	ВГВ	–	АКДС ИПВ Hib	АКДС ИПВ Hib	ВГВ АКДС ИПВ Hib	Корь–Паротит– Краснуха	АКДС ОПВ Hib	ОПВ
С использованием семейства вакцин Инфанрикс и MMR (7 инъекций)								
ВГВ БЦЖ	–	–	Гекса	Гекса	Гекса	MMR	Гекса	ОПВ

Таблица 2. Варианты введения вакцины Инфарикс Гекса в зависимости от варианта графика вакцинации против вирусного гепатита В

Вариант вакцинации	Новорожденные	1 мес	3 мес	4,5 мес	6 мес	18 мес
1	ВГВ	ВГВ	Гекса	АКДС, ИПВ Hib	Гекса	АКДС, ИПВ Hib
2	ВГВ	ВГВ	АКДС, ИПВ Hib	АКДС, ИПВ Hib	Гекса	Гекса
3	ВГВ	–	Гекса	АКДС, ИПВ Hib	Гекса	АКДС, ИПВ, Hib или Гекса
4	ВГВ	–	Гекса	АКДС, ИПВ Hib	Гекса	Гекса
5	–	–	Гекса	Гекса	Гекса	АКДС, ИПВ, Hib или Гекса

Таблица 3. Схема введения Инфанрикс Гекса при отклонениях графика АКДС и ВГВ вакцинации у детей первых двух лет жизни¹

Новорожд.	1 мес	3 мес	4,5 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	Комментарий
ВГВ в роддоме, имеет отвод от цельноклеточной АКДС								
ВГВ	ВГВ	–	–	Гекса	–	–	–	–
Ребенок не был привит против гепатита В до 3-месячного возраста***								
–	–	Гекса	Гекса	–	–	Гекса или ВГВ	–	Совместно с ККП
ВГВ в роддоме и с момента прививки пошло < 3 мес***								
ВГВ	–	Гекса	АКДС, ИПВ, Hib	–	Гекса	–	–	–
ВГВ в роддоме и с момента прививки пошло > 3 мес****								
ВГВ	–	–	–	Гекса	Гекса	Гекса	–	–

Примечание. ¹ — Информационное Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 мая 2007 г. № 0100/5137-07-32 Приложение № 2 «О тактике иммунизации при удлинении интервалов между прививками против гепатита В». * — если ребенок не был привит против ВГВ в родильном доме, то вакцинацию следует начинать как можно раньше, при сохранении схемы 0–1–6 мес; ** — если ребенок не был привит против гепатита В до 3-месячного возраста, то целесообразно начать иммунизацию против ВГВ вместе с вакциной АКДС. При этой схеме второе введение вакцины против ВГВ осуществляют совместно со вторым введением АКДС — в 4,5 мес. Третье введение — совместно с коревой вакциной в 12 мес; *** — если ребенок был вакцинирован против ВГВ однократно в роддоме и с момента прививки пошло не более 3 мес, то последующие две прививки проводятся с интервалом 5–6 мес; **** — если ребенок был вакцинирован против ВГВ однократно в роддоме и с момента прививки пошло более 3 мес, то следует проводить иммунизацию по полной схеме: 0–1–6 мес.

как иммуногенности всех 6 компонентов, так и о формировании иммунологической памяти, о чем свидетельствовал рост титров антител после введения бустерной дозы [12]. К такому же выводу пришли исследователи из Голландии, сопоставившие иммуногенность 10-валентной, конъюгированной с протеином D *H. influenzae* (Синфлорикс), пневмококковой вакцины при введении с Инфанрикс Гекса и соответствующими моновакцинами по схеме 2–3–4 мес [13].

Не было выявлено различий при одновременном введении конъюгированной менингококковой вакцины тип С и Инфанрикс Гекса в сравнении с введением этих вакцин в разные дни. При этом было отмечено отсутствие повышения реактогенности при одновременном введении [14]. В другом исследовании было показано, что введение 4-й дозы Инфанрикс Гекса вместе с 4-валентной конъюгированной менингококковой вакциной типов А, С, W-135, Y вызывает иммунологический ответ, не уступающий таковому при раздельном введении этих вакцин: через 1 мес после вакцинации $\geq 97,3\%$ детей имели титры ко всем менингококковым антигенам $\geq 1:8$ и $\geq 98,2\%$ — защитные титры ко всем антигенам Инфанрикс Гекса при том, что реактогенность Инфанрикс Гекса была не выше, чем при раздельном введении [15].

И, наконец, было показано, что при одновременном введении Инфанрикс Гекса с 10-валентной пневмококковой вакциной Синфлорикс и разными менингококковыми тип С конъюгированными вакцинами процент детей с уровнями антител выше минимального необходимого защитного значения приближался к 100% (табл. 4).

При этом реакции в местах введения менингококковой вакцины и Инфанрикс Гекса, а также общие реакции не различались [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные выше данные показывают, что, как с точки зрения иммуногенности, так и безопасности, введение 5- и 6-валентных вакцин не уступает таковому при раздельном их введении, тогда как преимущество их использования в рутинной практике участкового педиатра очевидно. При применении комбинированных вакцин не происходит суммирование нежелательных яв-

ний, а практически снижается их частота. Уменьшение суммарной реактогенности и инъекционной нагрузки Календаря снижает расходы, связанные с мониторингом поствакцинальных осложнений, их профилактикой, социальной поддержкой, и улучшает восприятие прививок родителями и обществом в целом.

Однако, комбинированные вакцины вызывают сомнения у родителей, да и многих врачей в способности маленького ребенка адекватно ответить на введение большого числа антигенов: они обычно выражают опасения по поводу «перегрузки иммунной системы» вакцинными антигенами. Рассмотрим этот вопрос подробнее.

Специфичность антител обеспечивается вариабельными (гипермутабельными) регионами тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, которые кодируются 165 генами, расположенными на 6-й хромосоме. Эти гены обеспечивают возможность построения 10^9 – 10^{11} различных молекул антител. Если в вакцине содержатся 10 антигенов и каждый из них имеет 10 эпитопов, в ответ на ее введение потребуется всего 10^2 специфичностей антител, то есть иммунная система сможет одновременно ответить минимум на 10^7 (10 млн) таких вакцин. Достаточную концентрацию антител одной специфичности в крови (10 нг/мл) может генерировать около 10^3 В лимфоцитов; такой клон формируется в течение 7 дней из одной клетки, а их только в 1 мл крови содержится порядка 10^7 . Конечно, важно

Таблица 4. Процент детей с уровнями антител выше минимального необходимого защитного значения (МНЗЗ) при сочетании Инфанрикс Гекса с другими педиатрическими вакцинами

Вакцины, содержащие:	Дети (%), имеющие уровень антител > МНЗЗ
Пневмококковые антигены	$\geq 92,5$ (кроме 6В)
АаКДС, ВГВ, ИПВ	$\geq 96,3$
Менингококковый антиген С	$\geq 98,8$
PRP-антиген Hib	$\geq 98,8$

учесть роль Т лимфоцитов и ряда других факторов, однако, очевидно, что, вводя одновременно несколько десятков вакцинных антигенов, мы и близко не приближаемся к границам возможностей иммунной системы. Эти и ряд других соображений, основанных на экспериментальных данных, позволили ВОЗ однозначно указать, что в отношении риска «перегрузки иммунной системы» комбинированными вакцинами оснований для таких утверждений нет [17].

Эти теоретические соображения подтверждаются и приведенными выше фактическими данными. Одновременное введение Инфанрикс Гекса и 13-валентной пневмококковой вакцины (фактически 23 вакцинных компонентов) ведет к образованию защитных уровней антител на каждый из антигенов.

Высказываются опасения и о возможном влиянии многокомпонентных вакцин на «неспецифическую реактивность», повышении восприимчивости детей к любым инфекциям. Проверка этих опасений многими авторами выявила либо отсутствие отрицательного влияния вакцин на общую заболеваемость, либо даже их положительное воздействие. Наиболее убедителен анализ, проведенный в Дании в 1990–2002 гг. (более 815 тыс. детей — 2 900 000 человеко-лет наблюдения). Показано, что введение вакцин, в том числе комбинированных (АДС-Полио, АаКДС-Полио, MMR), не только не повышает риск госпитализации по поводу ОРВИ, пневмонии, ОКИ, сепсиса, бактериального менингита, вирусных поражений центральной нервной системы, но и в отношении некоторых из них снижает этот риск [18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cherry J. et al. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussiscoughs illnesses. *Vaccine*. 1998; 16: 1901–1906.
- Dhillon S. DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Infanrix hexa). A review of its use as primary and booster vaccination. *Drugs*. 2010; 70 (8): 1022–1058.
- Zepp F., Schmitt H.-J., Cleerboat J. et al. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa (DTPa — HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert rev. Vaccine*. 2009; 8 (6): 663–676.
- Zinke M., Kappes R., Kindler K. et al. Immune memory to hepatitis B virus in 4–9-year old children vaccinated in infancy with four doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Human Vaccines*. 2009; 5 (9): 592–599.
- Pichichero M.E., Blatter M.M., Reisinger K.S. et al. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus — Haemophilus influenzae type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21 (9): 854–859.
- Fong-Seng L., Htay-Htay H., Jacquet J.-M., Bock H.L. Primary vaccination of infants against hepatitis b can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliomyelitis — Haemophilus influenzae type B vaccine. *Annals Academy of Medicine*. 2007; 36 (10): 801–806.
- Omenaca F., Garcia-Sicilia J., Garcia-Corbeira P. et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005; 116 (6): 1292–1298.
- Kalies H., Grote V., Siedler A. et al. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive Haemophilus influenzae type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine*. 2008; 26 (20): 2545–2552.
- Schmitt H.J., von Koenig C.H., Neiss A. et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA*. 1996; 275 (1): 37–41.
- Greco D., Salmaso S., Mastrantonio P. et al. On behalf of the Progetto Pertosse Working Group A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med*. 1996; 334 (6): 341–348.
- Информационное Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 мая 2007 г. № 0100/5137-07-32 Приложение № 2 «О тактике иммунизации при удлинении интервалов между прививками против гепатита В».
- Gimenez-Sanchez F., Kieninger D.M., Kueper K. et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and Haemophilus influenzae type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011; 29: 6042–6048.
- Vanden Bergh M.R., Spijkerman J., Francois N. et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine and DTPa-IPV-Hib when coadministered as a 3-dose primary vaccination schedule in the Netherlands. A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 170–178.
- Tejedor J., Omenaca F., Garcia-Sicilia J. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23 (12): 1109–1115.
- Knuf M., Pantazi-Chatzikonstantinou A., Pfletschinger U. et al. An investigational tetavalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus-toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12–23-month-old children. *Vaccine*. 2011; 29: 4264–4273.
- Tejedor J.C., Garcia-Sicilia J., Grunert D. et al. Co-administration of the new 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV) with other routine paediatric vaccines. 6th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases (ISPPD-6). Reykjavik, Iceland. 8–12 June 2008.
- ВОЗ, ЮНИСЕФ, Всемирный Банк. Положение в мире относительно вакцин и иммунизации. 3-е издание. ВОЗ, Женева. 2009.
- Hviid A., Wohlfahrt J., Stellfeld V., Melby M. Childhood vaccination and nontargeted infectious disease hospitalization. *JAMA*. 2005; 294 (6): 699–705.