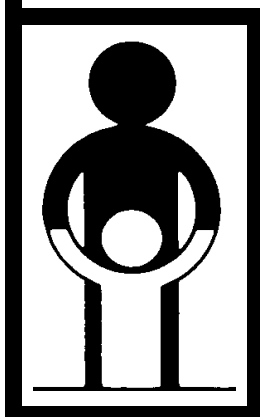


Дополнительная информация по безопасности вакцин

Часть 2: Фоновые уровни неблагоприятных реакций на вакцины



ДЕПАРТАМЕНТ ВАКЦИН И
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ



*Всемирная организация
здравоохранения
Женева
2001 г.*

**Департамент вакцин и биологических препаратов
благодарит доноров, финансовая поддержка которых
позволила выпустить этот документ.**

Некоторые данные были взяты из материала, первоначально подготовленного Расширенной программой по иммунизации Регионального бюро ВОЗ для Западной части Тихого океана

Этот документ был подготовлен Группой
доступа к технологиям Департамента
вакцин и биологических препаратов

Под редакцией д-ра С.Д. Clements

*При заказе указывать следующий индекс: WHO/V&B/00.36
Отпечатано: на английском языке - июль 2000 г.
на русском языке - июль 2001 г.*

Этот документ имеется на Интернетe по адресу:
www.who.int/vaccines-documents/

За печатными материалами обращаться по адресу:
World Health Organization
Department of Vaccines and Biologicals
CH-1211 Geneva 27, Switzerland
• Fax: +41 22 791 4227 • E-mail: vaccines@who.int •

© Всемирная организация здравоохранения 2000 г.

Этот документ не является официальной публикацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Все права охраняются и принадлежат Организации. Тем не менее, этот документ можно беспрепятственно рецензировать, реферировать, воспроизводить и переводить частично или полностью, но не для продажи и не для использования в связи с коммерческими целями.

За взгляды, выраженные поименованными авторами, ответственность несут исключительно авторы.

Содержание

| | |
|--|----|
| <i>Глоссарий</i> | v |
| Выражение благодарности | vi |
| 1. Введение | 1 |
| 1.1 Общее | 1 |
| 1.2 Уровни распространенных слабых реакций | 1 |
| 1.3 Уровни редких более серьезных реакций..... | 3 |
| 1.4 Ошибки в программе | 5 |
| 2. Неблагоприятные реакции на вакцину БЦЖ | 9 |
| 3. Неблагоприятные реакции на противохолерную вакцину | 16 |
| 4. Неблагоприятные реакции на вакцину против дифтерии столбняка и коклюша, | 19 |
| 5. Неблагоприятные реакции на вакцину против гемофильной инфекции типа b (Hib) | 29 |
| 6. Неблагоприятные реакции на вакцину против гепатита А | 35 |
| 7. Неблагоприятные реакции на вакцину против гепатита В..... | 39 |
| 8. Неблагоприятные реакции на вакцину против гриппа | 46 |
| 9. Неблагоприятные реакции на вакцину против японского энцефалита | 52 |
| 10. Неблагоприятные реакции на вакцину против болезни Лима | 56 |
| 11. Неблагоприятные реакции на менингококковую полисахаридную вакцину..... | 59 |
| 12. Неблагоприятные реакции на вакцину против кори - эпидемического паротита - краснухи | 63 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 13. | Неблагоприятные реакции на пневмококковую вакцину | 80 |
| 14. | Неблагоприятные реакции на полиомиелитную вакцину..... | 83 |
| 15. | Неблагоприятные реакции на антирабическую вакцину | 90 |
| 16. | Неблагоприятные реакции на ротавирусную вакцину..... | 96 |
| 17. | Неблагоприятные реакции на вакцину против вируса клещевого энцефалита | 99 |
| 18. | Неблагоприятные реакции на брюшнотифозную вакцину..... | 101 |
| 19. | Неблагоприятные реакции на вакцину против ветряной оспы | 106 |
| 20. | Неблагоприятные реакции на добавки витамина А | 110 |
| 21. | Неблагоприятные реакции на вакцину против желтой лихорадки | 116 |

Глоссарий

| | |
|------|---|
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| СГБ | синдром Гийена – Барре |
| ИЗСД | инсулинозависимый сахарный диабет |
| ИМ | Институт медицины |
| ИПВ | инактивированная полиомиелитная вакцина |
| СД | смертельная доза для мыши |
| ППВ | пероральная полиомиелитная вакцина |
| БОЕ | бляшкообразующие единицы |
| ПРФ | полирибосилрибитол фосфат |
| КЭ | клещевой энцефалит |
| ПМ | поперечный миелит |

Выражение благодарности

Департамент вакцин и биологических препаратов выражает благодарность за технический вклад, полученный из многих источников, включая: в первую очередь д-ра Nicole Guérin, а также д-ров Nicole Bouchard, Robert Chen, Philippe De Wals, Geoffrey Evans, Myron M. Levine, Robert Pless, Jennifer Danielson, Wikke Walop, Robert Chen, Bruno De Benoist и Osmand Mansoor и сотрудников Департамента вакцин и биологических препаратов (штаб-квартира ВОЗ/Женева).

1. Введение

1.1. Общее

Не существует ни одного биологического или фармацевтического препарата, который был бы на 100% безопасным и на 100% эффективным. Чем более модифицируется вакцина по соображениям безопасности, тем больше вероятность того, что она будет менее эффективной. Изготовители вакцин разрабатывают продукцию с максимально возможной степенью безопасности и эффективности, принимая во внимание современный уровень развития технологии. Но некоторые, очень редкие неблагоприятные последствия применения вакцин будут случаться всегда. Там, где наблюдение недостаточно, они могут остаться незамеченными иммунизаторами или общественностью, но они, тем не менее, случаются.

Руководители программ и иммунизаторы должны знать, что можно считать "нормальным" – какие уровни реакции следует ожидать. На этот вопрос нет однозначного ответа, так как эти уровни для каждой конкретной вакцины могут изменяться в зависимости от того, как они измеряются. Эти уровни обычно указываются со ссылкой на определенные исследования, но в других исследованиях, организованных несколько по-другому, могут быть получены иные результаты. В настоящем документе в тех случаях, когда нет "наиболее надежного исследования", уровни эти приводятся в широких пределах, например "40-100 на 1 000 000 введенных доз". Не зная этих фоновых уровней, невозможно оценить, когда неблагоприятные реакции случаются чаще, чем "ожидалось". И действительно, в некоторых ситуациях, например при проведении массовых кампаний, эти уровни могут показаться более высокими (более подробно см. *Дополнительная информация по безопасности вакцин; Часть 1: Вопросы работы на местах. WHO/V&B/00.24*).

Реакции на вакцины могут быть разделены на две группы: "распространенные" и "редкие". Большинство реакций относятся к "распространенным", протекают легко, проходят без лечения и не имеют никаких долговременных последствий. Более серьезные случаи очень редки, и их частотность (хотя и очень низкая) достаточно предсказуема. У детей вакцинация может также спровоцировать явление, которое случилось бы и без нее (например, первый приступ лихорадки). Более того, вакцины вводятся в такие периоды жизни грудных или более старших детей, когда случаются многие другие болезненные проявления: простуда и кашель случаются независимо от того, вводятся вакцины или нет, но, если кашель начинается после вакцинации, родители могут (и небезосновательно) поверить в то, что между ними существует связь.

1.2 Уровни распространенных легких реакций

Целью вакцинации является создание иммунитета, вызывая реакции иммунной системы реципиента с помощью вакцины. Неудивительно поэтому, что вакцинация приводит к определенным легким побочным эффектам. Местные реакции, жар и системные симптомы могут быть частью естественного реагирования иммунной системы. Кроме того, реакции могут вызывать некоторые компоненты вакцин (например, адъюванты, содержащие алюминий, антибиотики или консерванты). Удачные вакцины снижают эти реакции до минимума, максимально стимулируя развитие иммунитета. Боль, опухоли или покраснения на месте инъекций являются признаками местной реакции. Можно ожидать, что симптоматические местные реакции будут наблюдаться примерно у 10% вакцинируемых (за исключением АКДС и бустерных доз анатоксина столбняка (АС), когда эти реакции проявляются примерно у половины вакцинируемых). Жар случается примерно у 10% (или менее) вакцинируемых (за исключением прививок АКДС, при которых это происходит примерно в 50% случаях).

БЦЖ часто вызывает местную реакцию, которая начинается через две недели после вакцинации или позже, в виде папулы, которая изъязвляется и заживает через несколько месяцев, оставляя шрам. Келоид (утолщенная ткань шрама) от прививки более характерен для народов азиатских и африканских стран.

Таблица 1: Легкие неблагоприятные реакции при вакцинации и их лечение

(Примечание: уровни вследствие вакцинаций будут ниже, так как эти симптомы проявляются независимо как часть обычной жизни ребенка)

| Вакцина | Местная реакция (боль, опухоль, покраснение) | Жар | Раздражение, недомогание и неспецифические симптомы |
|--------------------------------|--|----------|---|
| БЦЖ | случается часто | - | - |
| Hib | 5–15% | 2–10% | - |
| Гепатит В | взрослые до 30% дети до 5% | 1–6% | - |
| Корь/Корь, паротит, краснуха | до 10% | до 5% | до 5% |
| Пероральная полиовакцина (ППВ) | нет | менее 1% | менее 1% ^{a)} |
| Столбняк/АДС | до 10% ^{b)} | до 10% | до 25% |
| АКДС ^{c)} | до 50% | до 50% | до 60% |

^{a)} Диарея, головная и/или мышечная боль.

^{b)} Уровень местных реакций при бустерных дозах, вероятно, возрастает до 50-85%.

^{c)} При цельноклеточной вакцине против коклюша. При неклеточной вакцины уровень снижается.

Эти распространенные реакции проявляются через один-два дня после вакцинации за исключением жара и системных симптомов при вакцинации против кори/кори - паротита - краснухи, которые проявляются через 5-12 дней после прививки. Хотя жар и/или сыпь при прививках против кори/кори-паротита-краснухи наблюдается у 5–15% вакцинированных в этот период, только около 3% случаев могут быть отнесены непосредственно на счет вакцины, в то время как остальные рассматриваются как нормальные явления для детского возраста.

1.3. Уровни редких более серьезных реакций

Большинство редких реакций на вакцины (например, припадки, тромбоцитопения, случаи гипотонических гипореспонсивных явлений, продолжительные безудержные рыдания) проходит само собой и не вызывает каких-либо долговременных проблем. В таблице 2 редкие реакции представлены более подробно. Анафилаксия, если она, в принципе, и может привести к фатальному исходу, поддается лечению без каких-либо долговременных последствий. Хотя энцефалопатия и включена в число редких реакций, вызываемых вакциной против кори или КДС, тем не менее, достаточной уверенности, что она вызывается именно этими вакцинами, нет.

Информацию, содержащуюся в таблицах 1 и 2, можно использовать для того, чтобы:

- Предвидеть реакции для конкретной программы иммунизации (характер и количество).
- Идентифицировать случаи, которые не связаны с иммунизацией (например, случаи, происшедшие вне временных рамок).
- Сопоставить зарегистрированные уровни реакций с ожидавшимися (эффективность регистрации).
- Инициировать дополнительные исследования, если зарегистрированные уровни оказались выше ожидавшихся.

Таблица 2: Редкие серьезные неблагоприятные реакции на вакцинацию, время до их проявления и уровни

| Вакцина | Реакции | Начало реакции через | Частота на миллион доз |
|---|--|----------------------|---|
| БЦЖ | Гнойный лимфаденит | 2–6 месяцев | 100–1000 |
| | БЦЖ-остеит | 1–12 месяцев | 1–700 |
| | Рассеянный БЦЖ-ит | 1–12 месяцев | 2 |
| Hib | Не известны | | |
| Гепатит В | Анафилаксия | 0–1 час | 1–2 |
| | Синдром Гийена-Барре (приобретенный плазматически) | 1–6 недель | 5 |
| Корь/корь, паротит и краснуха ^{a)} | Жар | 5–12 дней | 333 |
| | Тромбоцитопения (снижение числа тромбоцитов) | 15–35 дней | 33 |
| | Анафилаксия | 0–1 час | 1–50 |
| Пероральная полиовакцина (ППВ) | Вакцин-ассоциированный паралитический полиомиелит | 4–30 дней | 1.4–3.4 ^{b)} |
| Столбняк | Плечевой неврит | 2–28 дней | 5–10 |
| | Анафилаксия | 0–1 час | 1–6 |
| | Асептический абсцесс | 1–6 недель | 6–10 |
| Столбняк-дифтерит | Никаких дополнительных реакций по сравнению со столбняком | | |
| АКДС | Продолжительные (> 3 часов) безутешные рыдания | 0–24 часа | 1 000–60 000 |
| | Припадки | 0–3 дней | 570 ^{c)} |
| | Гипотонические гипореспонсивные явления | 0–24 часа | 570 |
| | Анафилаксия/шок Энцефалопатия | 0–1 час 0–3 дня | 0–1 |
| Японский энцефалит | Серьезные аллергические реакции Неврологические явления | | 1 000 1–2.3 |
| Желтая лихорадка | Поствакцинационный энцефалит | 7–21 дней | 500–4000 у детей младше 6 месяцев ^{d)} |
| | Аллергические реакции/анафилаксия | 0–1 час | 5–20 |

- ^{a)} Реакции (за исключением анафилаксии) не наблюдаются у обладающих иммунитетом (~90% из тех, кому вводится вторая доза); фебрильные приступы маловероятны у детей старше шести лет.
- ^{b)} Вероятность ППСВ выше при введении первой дозы (1 случай на 1,4–3,4 миллиона доз) по сравнению с 1 случаем на 5,9 миллиона доз при последующих прививках и 1 случаем на 6,7 миллиона доз при контактах.
- ^{c)} Приступы в основном фебрильного происхождения и их частотность зависят от личного анамнеза, семейного анамнеза и возраста, при этом риск значительно ниже у детей младше 4 месяцев.
- ^{d)} Единичные случаи, не позволяющие сделать обобщения, затрудняют оценку уровня реакции для детей старшего возраста и взрослых, но эти случаи крайне редки (реже чем 1 на 8 миллионов доз).

1.4 Ошибки в программе

Вакцинаторам трудно или невозможно избежать большинства реакций, классифицируемых как "распространенные, легкие" или "редкие, более тяжелые". Однако существует один тип реакций, число которых можно ограничить или избежать вообще. Это – ошибочные действия при подготовке или введении вакцины. Эти ошибки обычно происходят из-за неправильных действий вакцинатора, а не из-за несовершенства самой вакцины или методик. В общем их можно избежать за счет надлежащей подготовки персонала и соответствующего снабжения безопасным оборудованием для вакцинации. Необходимо приложить все усилия, чтобы избежать случайностей, которые могут причинить огромный вред детям, принести горе родителям и подорвать доверие к программе вакцинации у общественности. Во многих случаях это может также привести к потере работы вакцинатора. Не должно быть никаких, даже самых незначительных пробелов в подготовке персонала или руководстве программой, чтобы избежать подобных случаев.

Ошибка в программе может привести к целому ряду событий, особенно если вакцинатор не соблюдает правил, которым его обучали в процессе подготовки. Неправильная практика иммунизации может приводить к абсцессам или другим инфекциям, передаваемым через кровь. Самый худший случай – токсический шок в результате неправильного обращения с ампулами вакцин после восстановления. Большое количество детей, иммунизированных из одной и той же ампулы, могут погибнуть через короткое время после прививки.

Для того чтобы избежать таких ошибок, нужно соблюдать основные правила:

- Использовать стерильные иглы и шприцы для каждой инъекции.
- Восстанавливать вакцины только прилагаемым растворителем.
- Не использовать восстановленные вакцины (корь, желтая лихорадка и БЦЖ) позднее, чем через шесть часов и ни в коем случае не оставлять их на следующий день.
- Следовать политике ВОЗ по вопросам повторного использования ампул, содержащих большое количество доз вакцины (EPI 199).
- Не хранить лекарства и другие вещества в одних холодильниках с вакцинами.
- Заниматься подготовкой персонала и осуществлять соответствующий надзор для обеспечения безопасности инъекирования.
- Проводить расследование ошибки в программе, с тем чтобы не повторять ее.

Таблица 3: Ошибки в программе и их последствия

| Ошибки в программе | Ожидаемые нежелательные явления |
|---|--|
| <p><i>Нестерильные инъекции:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Многократное использование шприцев или игл • Неправильная стерилизация шприцев или игл • Загрязненная вакцина или разбавитель • Повторное использование восстановленной вакцины | <ul style="list-style-type: none"> • Инфекции, такие как абсцессы на месте инъекций, сепсис, синдром токсического шока или смерть. Такие инфекции, передаваемые через кровь, как гепатит и ВИЧ. |
| <p><i>Ошибки при восстановлении:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Использование другого растворителя • Ошибочное использование какого-либо лекарственного средства вместо вакцины или растворителя | <ul style="list-style-type: none"> • Местные абсцессы из-за недостаточного взбалтывания • Отрицательное воздействие лекарственного средства, например инсулина • Смерть • Неэффективность вакцины* |
| <p><i>Инъекция в несоответствующее место:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Введенная подкожно БЦЖ • КДС/ДС/ТС недостаточно глубоко • Инъекция в ягодицу | <ul style="list-style-type: none"> • Местная реакция или абсцесс • Местная реакция или абсцесс • Повреждение седалищного нерва |
| <p><i>Неправильные транспортировка или хранение вакцин:</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Местные реакции от использования замороженных вакцин • Неэффективность вакцины* |
| <p><i>Несоблюдение противопоказаний:</i></p> | <p><i>Тяжелые реакции, которых можно избежать</i></p> |

* неэффективность вакцин является "следствием", но не является, строго говоря, неблагоприятной реакцией.

Противопоказания

Существуют несколько абсолютных противопоказаний в отношении вакцин РПИ (WER, 1988 г., CDC 1994 г., CDC 1996 г.). Вообще РПИ рекомендует медицинским работникам использовать каждую возможность, чтобы иммунизировать всех детей, которым необходимы прививки; вакцины должны быть введены всем нуждающимся в этом детям, посещающим амбулаторные учреждения. Госпитализированным детям прививки должны быть сделаны сразу же после того, как улучшится их общее состояние, и по крайней мере до того, как они будут выписаны. В местностях, где возможна

передача кори, противокоревая вакцина должна вводиться при госпитализации во избежание заражения в стационарах (Biellik и др., 1997 г.).

Как общее правило, живые вакцины не должны вводиться беременным женщинам, лицам с иммунодефицитом, а также лицам, у которых иммунитет ослаблен вследствие злокачественных заболеваний, подавляющей иммунитет терапии или облучения. Однако как противокоревую, так и пероральную полиовакцину следует вводить ВИЧ-инфицированным лицам. Детям с симптоматической ВИЧ-инфекцией не следует вводить БЦЖ и вакцину против желтой лихорадки. Ребенка, **тяжело** пораженного ВИЧ-инфекцией, следует рассматривать как любого тяжело больного ребенка и, возможно, будет лучше его не иммунизировать. Если такой ребенок погибнет вскоре после вакцинации, введение вакцины может ошибочно истолковано как непосредственная причина его смерти.

Серьезные неблагоприятные реакции после введения дозы вакцины (анафилаксия, коллапс или шок, энцефалит/энцефалопатия или нефебрильные конвульсии) являются бесспорными противопоказаниями против иммунизации (Galazka и др., 1984 г.). Такие явления могут быть легко опознаны матерью ребенка или медицинским работником. Вторая или третья инъекции АКДС не должны делаться ребенку, у которого наблюдалась такая серьезная реакция на предшествующую дозу. Противокклюшный компонент должен быть исключен, а иммунизация против дифтерии и столбняка завершена введением вакцины АДС. Вакцины, содержащие противокклюшный компонент с целыми клетками, не должны вводиться детям с развивающимися неврологическими болезнями (например, неконтролируемой эпилепсией или прогрессирующей энцефалопатией).

Лицам, страдающим от анафилактических явлений (общая крапивница, затрудненное дыхание, разбухание полости рта и горла, гипертензия или шок), вызываемых потреблением яиц, не должны вводиться вакцины, приготовленные на тканях куриных яиц (например, вакцины против желтой лихорадки и гриппа). Вакцинные вирусы, выращенные на фибробластовых клетках цыплят (вакцина против кори или ассоциированная вакцина против кори, свинки и краснухи), обычно могут вводиться этим лицам без каких-либо осложнений.

Библиография

Biellik RJ, Clements CJ (1997). Strategies for minimizing nosocomial measles transmission. *WHO Bulletin*, 75, (4) 367-375.

Centers for Disease Control and Prevention (1994). General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 43: No RR 1.

Centers for Disease Control and Prevention (1996). Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR-12):1-35.

Expanded Programme on Immunization (1988). Contraindications for vaccines used in EPI. *Weekly Epidemiological Record*, 63: 279 - 281.

Expanded Programme on Immunization (1995). WHO Policy statement . The use of opened vials of vaccine in subsequent immunization sessions. WHO/EPI/LHIS/95.01.

Галазка А.М, Лауэр Б.А., Гендерсон Р.Х., Кейя Дж. (1984 г.). Показания и противопоказания к применению вакцин в рамках Расширенной программы иммунизации. *Бюллетень Всемирной организации*, 62: 357-66.

2. Неблагоприятные реакции на вакцину БЦЖ

Приготовление вакцины

Исходная вакцина БЦЖ представляет собой живой штамм *Mycobacterium bovis*, ослабленный пересадкой на питательную среду, содержащую глицерин, срезы картофеля и бычью желчь. Исходный штамм был передан в несколько лабораторий в различных странах мира, и каждая из этих лабораторий создала из этого штамма свою собственную вакцину БЦЖ и сохраняла ее путем последовательных пересевов. В процессе приготовления вакцины в качестве стабилизатора добавляются моноглутамат натрия или альбумин, но не добавляется никаких адьювантов или консервантов. Для разбавления используются физиологический раствор или дистиллированная вода (Milstein и Gibson, 1990 г.).

На долю четырех основных штаммов приходится более 90% всех вакцин, используемых в настоящее время во всем мире: Французский штамм Пастеровского института 1173 P2, используемый в 14 странах для производства вакцины, Датский штамм 1331, штамм «Глахо 1077», который был выведен из Датского штамма и Токийский штамм 172. Несмотря на попытки ВОЗ стандартизировать производство и характеристики вакцин с помощью стабилизации и лиофилизации, их концентрация изменяется от 50 000 до 3 млн. живых частиц на дозу в зависимости от штамма. По иммуногенности, которая определялась на животных моделях, некоторые вакцины (Пастеровская 1173 P2 и Датская 1331) называют «сильными» штаммами, в то время как штаммы «Глахо 1077» и «Токио 172» называют «слабыми» (Smith и др., 1979 г.). Однако продемонстрировать, что какой-либо один из штаммов имеет очевидные преимущества по сравнению с другими в плане защиты людей, весьма затруднительно. Частотность побочных эффектов при введении вакцины БЦЖ различна для «сильных» и «слабых» штаммов.

Неблагоприятные явления главным образом связаны с инфекцией живыми аттенуированными бактериями и ошибками в осуществлении интрадермальной инокуляции, которая сложна по технике выполнения.

Легкие неблагоприятные реакции

Побочные эффекты при введении вакцины БЦЖ отмечались в течение длительного времени во многих странах мира. Обзор, опубликованный Lotte и др. в 1984 г., охватывал более 1000 публикаций. Единственным новым элементом, появившимся с тех пор, является ВИЧ-инфекция.

У 90-95% реципиентов введение вакцины БЦЖ через две недели после вакцинации или позже приводит к появлению специфического повреждения, которое имеет вначале вид папулы, затем начинает изъязвляться и заживает через несколько месяцев, оставляя шрам. Продолжительность нагноения может повлиять на готовность матерей позволять делать другие прививки своим детям (Loevinsohn и Garealla, 1990 г.). Были описаны также случаи более серьезных местных реакций на вакцину (Lotte и др., 1984 г.): ограниченная моноидная реакция, продолжающаяся несколько месяцев, келоиды и настоящий туберкулезный люпус (1/200 000 инокуляций) (Misery и Combemale, 1993 г.; Marrak и др., 1991 г.)

Легкие реакции в большинстве местные, хотя в некоторых случаях наблюдались и более широкие. Локальная реактогенность неодинакова у вакцин в зависимости от штамма и числа жизнеспособных бацилл. Штаммы «Пастер» и «Копенгаген» вызывали большее число неблагоприятных реакций, чем штаммы «Токио», «Глахо» или «Бразильский» (Moreau) (Milstein, 1990 г.). В конце 1980-х гг. появились несколько сообщений о «вспышках» неблагоприятных реакций после прививок БЦЖ в виде больших язв и локальной лимфаденопатии или гнойных лимфаденитов. В эти годы изменение в доступности вакцин привели к тому, что многие программы переключились на использование более «сильной» вакцины «Пастер 1173 P2» вместо более «слабой» «Глахо 1077». При этом персонал, проводящий вакцинацию, не был предупрежден о необходимости внесения соответствующих изменений в дозировку (в Австрии: Hengster и др., 1992 г.; в Индии: Kabra и др., 1993 г.; на Ямайке: Noah и др., 1990 г.; в Мозамбике: WER, 1988 г.; в Зимбабве: WER, 1989 г.).

Подмышечные или шейные лимфадениты обычно заживают самопроизвольно, и лучше всего не обрабатывать язву, если она не прилегает к другим участкам кожи. Однако прилегающий к коже или образующий свищ лимфатический узел можно дренировать и обрабатывать каким-либо противотуберкулезным лекарственным средством. Некоторые авторы рекомендуют системное лечение серьезных стойких язв эритромицином (Bandhari и др. 1980 г.), в то время как другие использовали системное лечение изониазидом (Hanley и др., 1985 г.) и местное лечение стрептомицином с аспирацией (Киуси и др., 1998 г.). Однако язвы не заживали в течение одного месяца после начала лечения тем и другим способом, и необходимы дальнейшие, контролируемые испытания с применением плацебо (Hanley и др., 1985 г.).

Случаи местных и более широких *гнойных лимфаденитов* в настоящее время становятся более редкими, особенно когда прививки БЦЖ осуществляются хорошо подготовленным персоналом, использующим стандартизованную лиофилизированную вакцину и строго определенные индивидуальные дозировки в зависимости от возраста лица, которому делается прививка.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Одним из осложнений после прививок БЦЖ могут быть *остеиты*. Остеиты/остеомиелиты, вызываемые введением вакцины БЦЖ, являются еще одной из редких и серьезных реакций на прививки БЦЖ. О них особенно часто сообщалось из Скандинавии и Восточной Европы, где они были четко ассоциированы с изменением в штаммах вакцины БЦЖ. Так, сообщалось об увеличении числа заболеваний остейтом до 35 на 1 миллион доз в Чехословакии после перехода от Пражского к Российскому штамму БЦЖ (Lotte, 1988 г.). Финляндия и Швеция сообщали об увеличении числа заболеваний остейтом после 1971 г., когда они перешли на использование вакцины из Готенбургского штамма, произведенной в Дании. Зарегистрированные уровни в Швеции возросли до 1 случая на 3000 вакцинируемых, а затем быстро снизились, когда национальная программа стала использовать датскую (Копенгаген 1331) вакцину (Lotte, 1988 г.).

Эти случаи отмечались главным образом в Скандинавских странах и, по всей вероятности, были связаны с применением Гётеборгского штамма. По данным Kröger и др. (1994 г.), частота таких осложнений колебалась от 15 до 73 случаев на 100 000 вакцинированных в период между 1971 г. и 1978 г. Dittman (1992 г.) приводит частоту между $<0,1$ и 30 на 100 000 вакцинированных. Такие случаи также отмечались после инъекции вакцин из Пастеровского и Японского штаммов, но они были редкими.

Туберкулезный менингит

Такое осложнение, вызванное прививками БЦЖ, отмечалось (Tardieu и др., 1988 г.), но является исключительным.

Общая инфекция в результате прививок БЦЖ также отмечалась, причем иногда с фатальным исходом. Системный БЦЖ-ит является признанным, хотя и редким последствием вакцинации, и традиционно наблюдался у детей, страдающих серьезной иммунной недостаточностью. Недавнее исследование, проведенное в нескольких центрах, идентифицировало наличие этого синдрома у детей, страдающих общим тяжелым иммунодефицитом, хроническими гранулематозными заболеваниями, синдромом Ди Георга и гомозиготной полной или частичной гамма-интерферонной рецепторной недостаточностью (Jouanguy, 1996 г.; Jouanguy, 1997 г.; Casanova, 1995 г.). Его частота оценивается меньше чем в 5 случаев на 1 миллион вакцинированных, что отражает редкость обуславливающих фактов (Lotte, 1988 г.). Без правильного лечения эти случаи могут привести к фатальному исходу.

Как отмечает Mande, 1980 г., первый такой случай был отмечен в 1953 г., через 30 лет после того, как была сделана первая прививка БЦЖ человеку. В период между 1954 и 1980 годами в мировой литературе были опубликованы сообщения о 34 случаях, и Lotte в своем обзоре оценивает частоту 2,19 на 1 миллион вакцинированных. Тем не менее, сообщалось о трех случаях в

Канаде в 1998 г. Серьезная и общая БЦЖ инфекция, которая может случиться у лиц с ослабленным иммунитетом, должна лечиться с помощью антитуберкулезных препаратов, включая изониазид и рифампицин (Romanus и др., 1993 г.).

БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей

После первых сообщений о случаях общей инфекции в результате прививок БЦЖ лицам, больным СПИДом (Anon, 1985 г.), высказывались серьезные опасения по поводу влияния ВИЧ на безопасность прививок БЦЖ. В Африке был проведен ряд исследований, ставивших своей целью сравнить реактогенность детей, рожденных ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными женщинами. Только одно исследование зафиксировало существенный рост числа реакций среди ВИЧ-«подверженных» и ВИЧ-позитивных детей. Это случилось тогда, когда ошибочно вводилась Пастеровская БЦЖ в дозе, превышавшей рекомендованную в два раза. У четверых из 13 ВИЧ-инфицированных грудных детей наблюдалась легкая реакция (лимфаденит, у трех детей) или «средняя» реакция (абсцесс или свищ у одного ребенка) по сравнению с 16 из 166 детей, рожденных от ВИЧ-неинфицированных матерей ($P = 0,04$) (O'Brien, 1995 г.). В целом имеющиеся на настоящее время данные подкрепляют позицию ВОЗ: не делать прививки БЦЖ при рождении только детям с симптоматической ВИЧ-инфекцией (СПИДом) (ВОЗ, 1987 г.).

Основная озабоченность в настоящее время связана с ВИЧ-инфекцией. Недавнее исследование, проведенное O'Brien (1995 г.), подтвердило отсутствие серьезных неблагоприятных реакций у бессимптомно инфицированных детей, которые были иммунизированы при рождении. Симптомы иммунодефицита редко проявляются до того, как дети, инфицированные при рождении, достигнут возраста нескольких месяцев. Тем не менее, Talbot и др. (1997 г.), изучив литературные источники, опубликованные в период между 1980 и 1996 гг., обнаружил 28 случаев общей инфекции БЦЖ; 24 из этих случаев были у детей с иммунодефицитом, в том числе 9 были больны СПИДом. Смертность составила 78%, но оценить долю смертных случаев, вызванных непосредственно СПИДом, не представилось возможным. Более того, Talbot также показал, что эти системные инфекции могли также случиться после ревакцинации и что они не поддавались стандартному лечению.

Чтобы избежать любого риска общей инфекции БЦЖ у таких пациентов, ВОЗ рекомендует в странах, где туберкулез представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения, вводить БЦЖ новорожденным как можно скорее после рождения, *исключая* детей с клиническими симптомами СПИДа (SPA и EPI, 1987 г.). Правильность этих рекомендаций была подтверждена данными нескольких исследований, проведенных, в частности, в Руанде (WER, 1992 г.).

Наблюдалось несколько случаев неблагоприятных реакций при использовании БЦЖ для лечения рака мочевого пузыря. Вакцина в этих

случаях вводится внутрь мочевого пузыря и назначаемые дозы значительно превышают те, которые используются при иммунизации детей. Наиболее частые осложнения связаны с инфекциями в легкие, печень, костный мозг и суставы, хотя был отмечен случай опухоли гортани. Такие общие проявления, как жар и признаки воспалений, являются обычными (Sicard и др., 1992 г.).

Когда в 1974 г. была введена в действие РПИ, примерно 1,5 миллиарда человек уже были вакцинированы. С тех пор каждый год вакцина БЦЖ вводится примерно 100 000 000 новорожденных. При этом зарегистрировано очень незначительное количество неблагоприятных реакций.

Библиография

Anon. (1985). Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination of a patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 34:227–228.

Bhandari B, Khurana R, Mandowwara SL (1980). Management of post-BCG lymphadenitis. *Indian Journal of Pediatrics*, 47:367–70.

WER (1989). BCG-associated lymphadenitis in infants – Zimbabwe. *Weekly Epidemiological Record*, 48:37;1-3.

WER (1992). BCG immunization and paediatric HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 67:129–32.

CCDR (1998). Disseminated Bacille Calmette-Guérin infection: Three recent Canadian cases. *Canada Communicable Disease Report*, 24:9–14.

Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A (1995). Immunological conditions of children with BCG disseminated infection (letter). *Lancet*, 346:581.

Colebunders RL, Izaley L, Musampu M, Pauwels P, Francis H, Ryder R (1988). BCG vaccine abscesses are unrelated to HIV infection [letter]. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 259:352.

Dittmann S (1992). Immunological preparations. *Meyer's side effect of Drugs*, 12th Ed. MNG Dukes ed. Elsevier Science Publishers, 791–840.

Hanley SP, Gumb J, Macfarlane JT (1985). Comparison of erythromycin and isoniazid in treatment of adverse reactions to BCG vaccination. *British Medical Journal*, 290:970.

Hengster P, Schnapka J, Fille M, Menardi G (1992). Occurrence of suppurative lymphadenitis after a change of BCG vaccine. *Archives of Disease in Childhood*, 67:952–55.

WHO (1995). Immunization policy. Global Programme for Vaccines and Immunization. Geneva, World Health Organization (WHO/EPI/GEN/95.03REV.1).

Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al (1996). Interferon-receptor deficiency in an infant with fatal Bacille Calmette Guerin infection. *The New England Journal of Medicine*, 335:1956–1961.

Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, et al. (1997). Partial interferon by receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. *Journal of Clinical Investigation*, 100:2658-2664.

Kabra SK, Jain Y, Seth MV (1993). BCG associated adenitis. *Lancet*, 341:970.

Kröger L, Brander E, Korppi M et al (1994). Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guérin vaccines: twenty nine years of experience. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 13:113–122.

Kuyucu N, Kuyucu S, Ocal B, Teziç T, Ulus S. Comparison of oral erythromycin, local administration of streptomycin and placebo therapy for non-suppurative BCG lymphadenitis (1998). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 17: 6524-5.

Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvert E (1984). A bibliography of the complications of BCG vaccination: a comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1982. *Adv Tub Res*, 21:194-245.

Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvert E (1984). BCG Complications: estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tub Res*, 21:107–193 .

Lotte A, ten Dam HG, Henderson R (1988). Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 63(2):47–59.

Loevinsohn B, Garealla ET (1990). BCG ulcers and their effect on mother's willingness to allow their children receive other antigens. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84:430.

WER (1988). Lymphadenitis associated with BCG Immunization, Mozambique. *Weekly Epidemiological Record*, 63:381–388.

Marrakh, Rouissi R, Kharfi M, Kammoun N (1991). Un cas de lupus tuberculeux compliquant la vaccination par le BCG. *La Tunisie Medicale*, 69:651–4.

Mande R (1980). Bécégites généralisées mortelles. *Sem Hôp Paris*, 56:470–72.

ВОЗ (1990 г.). Milstien JB, Gibson JJ. Контроль качества вакцины БЦЖ со стороны ВОЗ: факторы, которые могут влиять на эффективность и безопасность вакцины. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, 68:67–83.

Misery L, Combemale P (1993). Urticaire systémique révélatrice d'un lupus tuberculeux post-vaccinal, *Annals de dermatologie et venerologie*, 120:233–5.

Noah PK, Smickle MF, Prabhakar P, Pande D, Jonhson B, Ashley D (1990). Outbreak of Bacillus Calmette-Guérin associated lymphadenitis and abscesses in Jamaican children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 9:890–3.

O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA, Desormeaux J, Joseph DJ, McBrien M, Coberly J, Boulos R, Hasley NA (1995). Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics*, 95:414-418.

Ray CS, Pringle D, Legg W, Mbengeranwa OL (1999). Lymphadenitis associated with BCG vaccination: a report of an outbreak in Harare, Zimbabwe. *Central African Journal of Medicine*, 34:281-286.

Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE (1993). Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatrica*, 82:1043-52.

Sicard D, Blanche P, Debre B, Zanaret M (1992). Pseudo-tumeur laryngée liée à une Bécégite. *Presse médicale*, 21:1039.

Smith D, Harding C, Chan J, et al (1979). Potency of 10 BCG vaccines organized by the IABS. *Journal of Biological Standardization*, 7:179-97.

Smith KC, Starke JR (1999). Bacille Calmette-Guérin Vaccine. in Plotkin, S & Orenstein, W, eds. *Vaccines*. Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company, 1999:111-139.

WER (1987). Special Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization. Joint Statement. Consultation on human immunodeficiency virus and routine childhood immunization. *Weekly Epidemiological Record*, 62:297-299.

Talbot E, Perkins MD, Silva SFM, Frothingham R (1997). Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clinical Infectious Diseases*, 24:1139-46.

Tardieu M, Truffot-Pernot C, Carriere JP, Dufic Y, Landrieu P (1988). Tuberculous meningitis due to BCG in two previously healthy children. *Lancet*, 440-41.

WER (1987). WHO Policy: Global Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization – joint statement: consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. *Weekly Epidemiological Record*, 297-309.

3. Неблагоприятные реакции на противохолерную вакцину

Вакцины

В настоящее время существуют следующие четыре типа противохолерной вакцины:

1. Традиционная вакцина из убитых вибрионов, вводимая парентерально и состоящая из смеси суспензий, убитых термически и консервированных формалином подвидов Inaba и Ogawa *Vibrio cholerae*, Serovar 01 (Dittman, 1992 г.). Эта вакцина в настоящее время не рекомендуется для использования, и требования ВОЗ на нее больше не распространяются.
2. Две новые вакцины, вводимые перорально (Sack и др., 1999 г.).
 - Убитые целые клетки *V. cholerae* 01 в комбинации с очищенной рекомбинантной субъединицей В холерного токсина (WC/rBS). Вакцина готовится из четырех штаммов убитых *V. cholerae*, включая убитых термически вибрионов классических штаммов Inaba и Ogawa, и убитых формалином вибрионов штамма El Tor Inaba и классического штамма Ogawa. Эта вакцина лицензирована в Аргентине, Гватемале, Гондурасе, Никарагуа, Перу, Сальвадоре и Швеции.
 - Изготовленная из живых ослабленных вибрионов и вводимая перорально вакцина, содержащая генетически измененные *V. cholerae* 01 штамма 103-HgR. Эта вакцина лицензирована в Аргентине, Канаде, Перу, на Филиппинах и в Швейцарии. Она содержит аспартам (производное фенилаланина, который добавляется для придания вакцине сладковатого вкуса). Буфер содержит бикарбонат натрия и аскорбиновую кислоту, которые служат для нейтрализации желудочной кислоты.
3. В результате передачи технологии во Вьетнаме был создан и испытан вариант цельноклеточной вакцины, не содержащей субъединицу В токсина. (Trach и др., 1997 г.). Эта вакцина представляется перспективной для будущих массовых кампаний иммунизации.

Легкие неблагоприятные реакции

Побочные эффекты от *парентеральных цельноклеточных противохолерных вакцин* аналогичны явлениям, наблюдаемым при приеме цельноклеточной тифоидной вакцины, хотя иногда они проявляются не так сильно (Benenson и др., 1968 г.). Примерно у 50% реципиентов наблюдаются болезненные

ощущения и воспаления на месте введения вакцины, у 10-30% развиваются общие симптомы лихорадочного состояния и недомогание. Эти симптомы продолжаются в течение одного-трех дней, хотя у некоторых наблюдаются запоздалые реакции и боль в руке, которые развиваются на четвертый-седьмой день (Sack и др., 1999 г.).

Незначительные пост-вакцинационные желудочно-кишечные симптомы отмечались с одинаковой частотой как у людей, которым вводилась вакцина, так и у получавших плацебо, при рандомизированных испытаниях под двойным слепым контролем лицензированной в настоящее время вакцины BS/WCV, которые проводились с использованием рекомендованного графика иммунизации в две дозы с промежутком в две недели (Begue и др., 1995 г.).

После применения лицензированной в настоящее время вакцины CVD *итамма 103-HgR* отмечались желудочно-кишечные симптомы, проявлявшиеся с одинаковой частотой у реципиентов вакцины и плацебо в ходе рандомизированных испытаний под двойным слепым контролем, которые были проведены в Северной Америке и европейских странах с использованием дозы в 5×10^8 КОЕ (Cruz и др., 1990 г.; Kotloff и др., 1992 г.). В развивающихся странах побочные явления также были идентичны для групп, принимавших вакцину и плацебо, с использованием дозы в 5×10^9 КОЕ (Arehawaratana и др., 1992; Simanjutak и др., 1992; Lagos и др., 1998 г.).

Живая пероральная вакцина 103-HgR оказалась безопасной для ВИЧ-положительных реципиентов (Perry, 1998 г.) и хорошо переносилась даже детьми в возрасте трех месяцев (Lagos и др., 1998 г.; 1999 г.).

Тяжелые неблагоприятные реакции

Традиционная убитая холерная вакцина, которая вводилась парентерально, больше не рекомендуется для применения. Когда она использовалась, угрожающие жизни реакции были крайне редкими, но можно было ожидать аллергических анафилактических реакций. Dittmann (1992 г.) отмечал отдельные сообщения о реакциях неврологического и психиатрического характера. Он также сообщал об одном случае синдрома Гийена-Барре, двух случаях миокардита и двух случаях инфаркта миокарда, а также фатальной анафилактической реакции и случаях острой почечной недостаточности и панкреатита..

Нет каких-либо особых противопоказаний для использования *убитых пероральных вакцин*. Безопасность при применении вакцин для беременных женщин и лиц с ослабленным иммунитетом не изучалась. Так как эти пероральные вакцины содержат убитых микробов, риск представляется минимальным (Sack и др., 1999 г.).

Не было сообщений о тяжелых неблагоприятных реакциях при использовании *живых пероральных вакцин*.

Библиография

Arehawaratana PS, Singharaj P, Taylor, et al. (1992). Safety and immunogenicity of different immunization regimens of CVD 103-HgR live oral vaccine in soldiers and civilians in Thailand. *Journal of Infectious Diseases*, 164:1042–8.

Begue RE, Castellares G, Ruiz R, et al. (1995). Community-based assessment of safety and immunogenicity of the whole cell plus recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine in Peru. *Vaccine*, 13:691–4.

Бененсон А.С., Джозеф П.Р., Озизон Р.О. (1968 г.). Полевые испытания противохолерных вакцин в Восточном Пакистане. 1. Изучение реактивности и антигенности. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, 38:347–57.

Cryz SJ, Levine MM, Kaper JB (1990). Randomized double-blind placebo-controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of the live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR in adult Swiss. *Vaccine*, 8:577–80.

Dittmann S (1992). Immunobiological preparations. In *Meyler's Side Effects of Drugs*, 12th ed. Elsevier Science, 1992:791–814.

Kotloff KL, Wasserman SS, O'Donnell S, et al. (1992). Safety and immunogenicity in North Americans of a single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR: Results of a placebo-controlled, double blind crossover trial. *Infection and Immunity*, 60:4430–2.

Lagos R, Losonsky G, Abrego P, et al. (1998). Tolerancia, inmunogenicidad, excreción y transmisión de la vacuna anti-cólera oral viva atenuada, CVD 103-HgR. Estudio pareado doble ciego en niños chilenos de 24 à meses. *Boletín Medico del Hospital Infantil de Mexico*, 53: 214–220.

Lagos R, San Martin O, Wasserman SS, Prado V, Losonsky GA, Bustamente C, Levine MM (1999). Palatability, reactogenicity and immunogenicity of engineered live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in Chilean infants and toddlers. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 18(7): 624–30.

Perry RT, Ilowe CV, et al. (1998). A singles dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR is safe and immunogenic in HIV-infected and non-infected adults in Mali. *Bulletin of the World Health Organization*, 76(1):63–71.

Sack DA, Cadoz M (1999). Cholera vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:639–49.

Simanjutak SC, et al. (1992). Safety and immunogenicity of single dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in 5–9 years old Indonesian children. *Lancet*, 340:689–94.

Trach DD, Clemens JD, Ke NT, et al. (1997). Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Viet Nam. *Lancet*, 349:231–235.

4. Неблагоприятные реакции на вакцину против дифтерии, столбняка и коклюша

Вакцины

Вакцины против дифтерита, коклюша и столбняка, предназначенные для детей грудного и более старшего возраста, содержат следующие активные составляющие (Mortimer Jr и др., 1999 г.; Wassilak и др., 1999 г.; Edwards и др., 1999 г.):

- Дифтерийные и столбнячные анатоксины.
- Вакцину против коклюша одного из двух видов:
 - вакцина, содержащая целые клетки инактивированной бактерии *Bordetella pertussis*;
 - бесклеточная вакцина, содержащая от одного до пяти очищенных протеинов этой бактерии.
- Консерванты (например, тиомерсал или феноксиэтанол), стабилизаторы (например, желатин или полисорбат 80) и такие адъюванты, как гидроокись или фосфат алюминия.

Вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС) объединяются так, чтобы их можно было вводить ребенку одной инъекцией. Используемые для взрослых вакцины обычно содержат сочетание только двух вакцин: дифтерийной и противостолбнячной с более низкой концентрацией дифтерийного анатоксина. Беременным женщинам вводится один столбнячный анатоксин, с тем чтобы предохранить от неонатального столбняка.

а) ДИФТЕРИЙНЫЙ АНАТОКСИН

Дифтерийный анатоксин – это препарат инактивированного дифтерийного токсина. Обычно он абсорбирован на гидроокиси или фосфате алюминия и сочетается с другими анатоксинами или вакцинами. Количество измеряется в единицах флоккуляции, а иммунизационный потенциал в международных единицах (МЕ) на дозу (эти величины измеряются различными способами и не переводятся друг в друга непосредственно). В рекомендациях ВОЗ указывается, что потенциал анатоксина должен составлять не менее 40 МЕ на дозу для детей в возрасте до семи лет.

Легкие неблагоприятные реакции

Пятьдесят лет назад попытки защитить детей и взрослых от дифтерии наталкивались на неприемлемые местные или системные реакции. В целом это были очень сильные замедленные аллергические реакции четвертого типа, вызываемые дифтерийными протеинами. Очистка анатоксина, абсорбция его на гидроокиси алюминия и снижение его концентрации (Mortimer Jr и др., 1990 г.) значительно снизили частоту проявления этих реакций.

Реакции на абсорбированный дифтерийный анатоксин более часты у людей, которым уже вводились другие вакцины (Edsall и др., 1954 г.). Их частотность изменяется в зависимости от концентрации анатоксина и уровня антител к дифтерийному токсину в крови до вакцинации.

Легкие неблагоприятные реакции включают:

- Слабые и средние местные реакции: покраснения, боли и уплотнения на месте инъекции (11% - 38%).
- Системные реакции: скоротечный жар (1%), недомогание, боли, гипермия.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Сообщалось о случаях общей крапивницы или зуда и редко об анафилактических реакциях. Современные данные о неблагоприятных реакциях на анатоксин дифтерии как таковой редки, так как обычно он используется в сочетании с анатоксином столбняка для взрослых и с вакциной против коклюша для детей младше семи лет.

в) АНАТОКСИН СТОЛБНЯКА

Анатоксин столбняка – это препарат инактивированного токсина. Он может быть как в чистом (неабсорбированном) виде, так и абсорбированным на фосфате или гидроокиси алюминия, в виде самостоятельного препарата или в сочетании с другими анатоксинами или вакцинами. Потенциал анатоксина, выражаемый в международных единицах, изменяется в широких пределах в зависимости от способа приготовления и изготовителя, но требования ВОЗ обуславливают, что каждая доза должна содержать не менее 60 МЕ. Частота и тяжесть местных реакций на вакцину против столбняка увеличивается в зависимости от числа введенных доз и возраста (Myers и др., 1982 г.). Опасность местных реакций и асептического абсцесса возрастает в случаях, когда в результате инъекции абсорбированной вакцины адъюванты вступают в контакт с подкожными тканями (EPI, 1982 г.; Mark, 1999 г.). Это обстоятельство приобретает особое значение в программах по предупреждению неонатального столбняка путем иммунизации беременных женщин в развивающихся странах.

Легкие неблагоприятные реакции

Такие легкие местные реакции, как боль и эритема, являются наиболее частыми и наблюдаются в 25% - 85% случаях (Mortimer Jr и др., 1999 г.). В некоторых случаях на месте инъекции может образоваться узелковое утолщение, которое не рассасывается в течение нескольких недель. Асептический абсцесс случается в 6–10 случаях на 1 миллион введенных доз.

Системные реакции при бустерных инъекциях случаются в пределах от 0,5% до 10% случаев; они вызывают жар, недомогание, озноб, ломоту во всем теле и головные боли.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Аллергические реакции

Такие реакции, как общая крапивница и анафилаксия, редки (1-6 случаев на 1 миллион введенных доз). Реакция гиперчувствительности (типа феномена Артюса) и тяжелые местные реакции могут случаться у гипериммунизированных лиц, т.е. лиц, которые имели высокий титр антистолбнячных антител перед вакцинацией.

Воспаление плечевого нерва

Эта реакция, определяемая как нарушение нормальной деятельности в верхней оконечности нервного сплетения без вовлечения других периферических или центральных структур нервной системы, была зарегистрирована после введения столбнячного анатоксина (AAP, 1997) (относительный риск от 5 до 10; 0,5-1 случай на 100 000 введенных доз) (Vaccine Safety Committee, 1994 г.) и обычно связывается с введением многократных доз (Rutledge и Carter, 1986 г.).

Синдром Гийена-Барре

Эта реакция проявляется в течение шести недель после вакцинации и связывается со столбнячным компонентом вакцины. В исследовании, проведенном в США, рассматриваются 306 случаев синдрома у взрослых и детей и делается заключение, что, если такая связь и существует, то случаи являются очень редкими (Tuttle и др., 1997 г.).

с) СОЧЕТАНИЕ ДИФТЕРИЙНОГО И СТОЛБНЯЧНОГО АНАТОКСИНОВ

Ассоциированная противодифтерийная и противостолбнячная вакцина (АДС-м) с пониженным содержанием противодифтерийного анатоксина вводится лицам в возрасте семи лет и старше. Интенсивность и частота местных и системных реакций увеличивается с возрастом, с числом введенных доз и с концентрацией анатоксина. (Myers и др., 1982 г.; CDC, 1996 г.; NCCI, 1998 г.). Таким образом, при снижении дифтерийной составляющей число и тяжесть реакции уменьшаются. Имеющиеся данные

позволяют предположить, что как дифтерийные, так и столбнячный анатоксин способствуют неблагоприятным реакциям.

Легкие неблагоприятные реакции

Введение АДС-м приводит к таким местным реакциям, как боль, уплотнения и эритемы в пределах от 10% до 75% случаев. В некоторых случаях на месте инъекции может образоваться узелок, который не рассасывается в течение нескольких недель. Асептический абсцесс проявляется в 6-10 случаях на 1 миллион введенных доз. Жар и другие системные реакции (мышечная ломота и головные боли) бывают в 10% случаев.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Замечания об аллергических реакциях, воспалениях плечевого нерва и синдроме Гийена-Барре, содержащиеся в разделе о столбняке, справедливы также и для АДС-м вакцины.

д) Коклюшные вакцины

В настоящее время имеется два класса коклюшных вакцин: цельноклеточные и неклеточные вакцины.

- Цельноклеточные вакцины представляют собой взвесь убитых *B. pertussis* с концентрацией более чем 4 МЕ.
- Неклеточные вакцины изготавливаются из очищенных антигенов *B. pertussis*. Все существующие в настоящее время вакцины содержат анатоксин коклюша (3,2 – 40 мкг на дозу) и большинство из них содержат волокнистый агглютинин (2,5 – 34,4 мкг на дозу). Среди других антигенов в составе вакцины могут быть пертактин (1,6 – 23,4 мкг на дозу), фимбрии 2 (0,8 - 5 мкг на дозу) и фимбрии 3 (5 мкг на дозу), (CDC, 1997 г.).

Неблагоприятные реакции, вызываемые инъекцией коклюшных вакцин в сочетании с дифтерийным и столбнячным анатоксином, представлены в двух последующих разделах.

е) АКДС, СОДЕРЖАЩИЕ ЦЕЛьНОКЛЕТОЧНЫЕ КОКЛЮШНЫЕ ВАКЦИНЫ

Легкие неблагоприятные реакции

Цельноклеточный компонент является основной, но не единственной причиной для реакций, случающихся после введения АКДС (Cody, 1981 г.; Scheifele, 1994 г.; Gupta, 1991 г.; Cherry, 1996 г.). Результаты сравнительного исследования по введению вакцины АДС и АКДС детям младше шести лет свидетельствуют о значительно более низком уровне таких реакций, как чувствительность, покраснения, отеки, жар, сонливость, раздражение, тошнота, потеря аппетита и продолжительные рыдания (но не визг) при введении дифтеритно-столбнячной вакцины (Cody, 1981 г.).

В другом исследовании с применением плацебо сравнивались две группы детей в возрасте шести месяцев, одной из которых ранее были введены две дозы вакцины АКДС (Long, 1990 г.). Введение вакцины АКДС вызвало значительное увеличение реакции всех типов за исключением отеков больше 5 см, температуры, превышающей 39,4°C и визга.

Такие легкие местные реакции, как боль, отеки и покраснения кожи случаются в 40%-80% случаев при введении вакцины АКДС. В редких случаях на месте инъекции могут образоваться узелковые утолщения, которые не рассасываются в течение нескольких недель. Асептический абсцесс случается в пределах 6-10 случаев на 1 миллион введенных доз.

Легкие системные реакции включают температуру свыше 38°C и раздражение (40%-75%), сонливость (33%-62%), потерю аппетита (20%-35%) и тошноту (6%-13%).

Частотность местных реакций имеет тенденцию к увеличению при увеличении числа введенных доз, в то время как системные реакции (Cody, 1981 г.; Communicable diseases in Canada, 1992 г.; 1994 г.) за исключением жара (Cherry, 1996 г.) уменьшаются при введении последующих доз. Местные реакции бывают более интенсивными, когда при внутримышечной инъекции абсорбированных вакцин алюминиевые соли проникают в подкожные ткани (Ipp, 1989 г.).

Тяжелые неблагоприятные реакции

Наблюдались следующие характерные тяжелые неблагоприятные реакции:

- Устойчивый безутешный плач в течение более чем трех часов (большая часть от боли, 1%).
- Температура свыше 40,5°C (0,3%).
- Необычные взвизгивания (0,1%).
- Конвульсии (обычно связанные с лихорадочным состоянием, один случай на 12 500 введенных доз) (Farrington и др., 1995 г.).
- Гипотонические гипореспонсивные эпизоды (один случай на 1750 введенных доз) (Cody, 1981 г.).

Анафилактические реакции отмечались редко (два случая на 100 000 введенных доз) (Edwards и др., 1999 г.; CDC, 1996 г.).

Случаи конвульсий более часты, если они наблюдались до инъекции (относительный риск 6,4) или если они наблюдались у кого-нибудь из других детей в данной семье (относительный риск 2,4) (Edwards и др., 1999 г.; Livengood, 1989 г.). В течение трех дней после введения вакцины АКДС отмечался повышенный относительный риск конвульсий (Farrington, 1995 г.).

Систематическое введение ацетаминофена или любого другого жаропонижающего средства во время инъекции или в течение 4-8 часов после нее снижает частоту последующих лихорадочных явлений и местных реакций (AAP, 1997 г.). Это может оказаться полезным в том случае, если у ребенка или членов его семьи ранее наблюдались случаи конвульсий (Ipp и др., 1987 г.; CDC, 1987 г.).

Комитет по безопасности вакцин США в 1994 г. пришел к выводу, что не существовало достаточных оснований для заключения о том, что коклюшная вакцина могла нанести постоянный ущерб головному мозгу (Edwards и др., 1999 г.). Более того, эксперты отвергли утверждение о существовании причинной связи между введением вакцины КДС и аутизмом, спазмами у детей, синдромом Рейе и синдромом внезапной младенческой смерти.

f) АКДС, СОДЕРЖАЩИЕ НЕКЛЕТОЧНУЮ КОКЛЮШНУЮ ВАКЦИНУ

Легкие неблагоприятные реакции

В общих чертах вакцины, содержащие неклеточные коклюшные компоненты, вызывают те же самые неблагоприятные реакции, но с меньшей частотой, чем вакцины, содержащие цельноклеточный коклюшный компонент. (Edwards и др., 1999 г.; CDC, 1997 г.). Данные исследования показывают, что частота реакций от вакцин, содержащих неклеточный коклюшный компонент, не превышает частоты реакций после введения вакцин без коклюшного компонента АДС и СА (Gustafsson, 1996 г.). Исследования показывают существенное различие между детьми, которым была введена первая доза в возрасте двух, четырех и шести месяцев для всех незначительных и средних реакций, за исключением рвоты (см. таблицу 4) (Mills и др., 1998 г.; Decker и др., 1995 г.; Decker & Edwards, 1996 г.).

Таблица 4: Процент легких и средних реакций в течение 24 часов после введения дозы АКДС

| Неблагоприятные реакции | Неклеточные вакцины ^{a)} | | Цельноклеточные вакцины ^{b)} |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------|---------------------------------------|
| | Пределы | Среднее | |
| Краснота от 1 до 19 мм | 15,1–44,0 | 31,4 | 56,3 |
| Краснота 20 мм и более | 1,4–5,9 | 3,3 | 16,4 |
| Отек от 1 до 19 мм | 7,5–28,6 | 20,1 | 38,5 |
| Отек 20 мм и более | 0,8–8,0 | 4,2 | 22,4 |
| Боль | 1,6–13,2 | 6,9 | 40,2 |
| Температура от 37,8°C до 38,3°C | 16,0–29,2 | 20,8 | 44,5 |
| Температура 38,4°C и выше | 1,6–5,9 | 3,7 | 15,9 |
| Раздражение | 12,6–24,4 | 17,1 | 41,5 |
| Сонливость | 29,4–59,2 | 42,7 | 62,0 |
| Потеря аппетита | 17,7–27,2 | 21,7 | 35,0 |
| Рвота | 7,4–21,6 | 12,6 | 13,7 |

^{a)} 13 различных неклеточных коклюшных вакцин, каждая содержащая от 1 до 4 антигенов, все в сочетании с дифтерийным и столбнячным анатоксинами.

^{b)} Коклюшная вакцина с целыми клетками, комбинированная с дифтерийным токсином Ледерле и столбнячным анатоксином.

Источник: Decker и др. (1995 г.).

Тяжелые неблагоприятные реакции

Исследования, ставившие своей целью оценку частотности тяжелых и редких реакций, продолжаются. Несмотря на случаи конвульсий, длительного плача, температуры выше 40°C, гипотонии и гипореактивности после введения неклеточных вакцин, следует помнить, что уровень слабых и сильных реакций сокращается более чем наполовину при применении цельноклеточной вакцины (Edwards и др., 1999 г.)

Результаты ряда исследований свидетельствуют о безопасности использования вакцины, содержащей неклеточный коклюшный компонент в качестве бустера для детей, которым в начале курса вакцинаций вводилась цельноклеточная вакцина (Pichichero и др., 1997 г.; Halperin и др., 1996 г.; Feldman и др., 1992 г.). В частности, введение в качестве бустера (четвертой

дозы) неклочной коклюшной вакцины детям, которым до этого также вводилась неклочная вакцина, привело к большому числу реакций, чем при введении цельноклочной вакцины. Однако несмотря на то, что частотность местных и системных реакций, связанных с неклочными вакцинами, имеет тенденцию к росту при увеличении числа введенных доз, она остается более низкой, чем при применении цельноклочной вакцины.

Библиография

American Academy of Pediatrics (1997). In: Peter G, ed. *1997 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 1997:394–407, 518–523, 687.

CDC (1987). Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Pertussis immunization; family history of convulsions and use of antipyretics. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 36:281–2.

CDC (1996) Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR-12):22–31.

CDC (1997). Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Pertussis Vaccination: Use of acellular pertussis vaccines among Infants and young children. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46(RR-7):1–16.

Cherry JD (1996). Historical review of pertussis and the classical vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 174,supt 3:S259–S263.

Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, et al. (1981). Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*, 68:650–60.

Decker MM, Edwards KM, Steinhoff MC, et al. (1995). Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*, 96:557–66.

Decker MM, Edwards KM (1996). The multicenter acellular pertussis trial: An overview. *Journal of Infectious Diseases*, 174, supt 3:S270–S275.

Edsall G, Altman JS, Gaspar AJ (1954). Combined tetanus-diphtheria immunization of adults: Use of small doses of diphtheria toxoid. *American Journal of Public Health*, 44:1537–45.

Edwards KM, Decker MD, Mortimer Jr EA (1999). Pertussis vaccine. In Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*, 3rd ed., WB Saunders Company, 1999:293–344.

WER (1982). Expanded Programme on Immunization. Reactions to tetanus toxoid. *Weekly Epidemiological Record*, 57:193–4.

Farrington P, Pugh S, Colville A et al. (1995). A new method for active surveillance of adverse events from DTP and MMR vaccines. *Lancet*, 345: 567–9.

Feldman S, Perry S, Andrew M, et al. (1992). Comparison of acellular (B type) and whole-cell pertussis component diphtheria-tetanus-pertussis vaccines as the first booster immunization in 15–24 month-old children. *Journal of Pediatrics*, 121:857-61.

Gupta RK, Relyveld EH (1991). Adverse reactions after injection of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) vaccine are not due only to pertussis organisms or pertussis components in the vaccine. *Vaccine*, 9:abstract.

Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, et al. (1996). A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*, 334:349–55.

Halperin SA, Eastwood BJ, Barreto L, et al. (1996). Adverse reactions and antibody response to four doses of acellular or whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids in the first 19 months of life. *Vaccine*, 14:767–72.

Ipp MM et al. (1987). Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 6:721–5.

Ipp MM, Gold R, Goldbach M, et al. (1989). Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis-polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. *Pediatrics*, 83:679–82.

Livengood JR, Mullen JR, White JW, et al. (1989). Family history of convulsions and use of pertussis vaccine. *Journal of Pediatrics*, 115:527–31.

Long S, Deforest A, Smith DG, et al. (1990). Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics*, 85:294–302.

Mark A, Carlsson RM, Granstrom M (1999). Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine*, 17:2067–72.

Mills E, Gold R, Thippawong J, et al (1998). Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-*Haemophilus b* conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age. *Vaccine*, 16:576–85.

Mortimer Jr EA, Kharton M (1999). Diphtheria toxoid. in Plotkin S, Orenstein W. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:140–157.

Myers MG, Beckman CW, Vosdingh RA et al. (1982). Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids. Reactions rate and immunogenicity in older children and adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 248:2478–80.

National Consultative Committee on Immunization (1998). *Canadian Immunization Guide*, 5th edition, Directorate General for Health, Disease Control Laboratory, Health Canada, 1998:69, 75, 93–94.

Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, et al (1997). A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell

pertussis vaccine given as a fourth dose in 15 to 20 month-old children. *Pediatrics*, 100:772–88.

Rutledge SL, Carter O (1986). Neurologic complications of immunizations. *Journal of Pediatrics*, 109:917–924.

Scheifele DW et al. (1994). Role of whole-cell pertussis vaccine in severe local reactions to the preschool (fifth) dose of diphtheria-pertussis-tetanus vaccine. *Canadian Medical Association Journal*, 150:29–35.

Tuttle J et al. (1997). "The risk of Guillain-Barré syndrome after Tetanus-toxoid-Containing Vaccines in Adults and Children in the United States", *American Journal of Public Health*, 87:2045–8.

Vaccine Safety Committee (1991). *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines: A report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines*. Institute of Medicine (IOM). Washington DC, National Academy Press.

Vaccine Safety Committee (1994). *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines. Evidence Bearing on Causality*. Institute of Medicine. Washington, D.C, National Academy Press.

Vaccine Safety Committee (1994). *DTP vaccines and chronic nervous system dysfunction: A new analysis*. (Supplement.) Institute of Medicine (IOM). Washington, D.C., National Academy Press.

Wassilak SGF, Orenstein WA, Sutter RW (1999). Tetanus toxoid. In Plotkin S, Orenstein W. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:441-474.

5. Неблагоприятные реакции на вакцину против гемофильной инфекции типа b (Hib)

Приготовление вакцины

Были разработаны и лицензированы несколько конъюгатных вакцин Hib на основе богатого опыта их использования в Европе и в Америке. Все они используют один и то же гаптен – полирибосилрибитол фосфат (ПРФ). Однако они отличаются по используемому носителю протеина, размеру полисахарида, типу связи и иммуногенности (Ward & Zangwill, 1999 г.). Использовались четыре различных типа носителей – дифтерийный антитоксин (ПРФ-Д), столбнячный токсид (ПРФ-С), нетоксичный вариант дифтерийного токсина (HbOC) и внешне-мембранный протеиновый комплекс (НМПК) серогруппы В *Neisseria meningitidis* (ПРФ-ВМПК). В качестве консерванта некоторые изготовители используют тиомерсал, а в некоторые вакцины добавляют вспомогательные вещества.

Легкие неблагоприятные реакции

После введения вакцины Hib местные реакции случаются весьма часто. В течение 24 часов после вакцинации реципиенты могут испытывать болезненные ощущения в месте инъекции. Эти реакции обычно незначительны и скоротечны. В большинстве случаев они проходят сами собой в течение двух или трех дней и не требуют дальнейшего медицинского наблюдения (Fritzell & Plotkin, 1992 г.). Легкие системные реакции, включая жар, случаются редко (2%) (Valdheim и др., 1990 г.).

Тяжелые неблагоприятные реакции

Тяжелые неблагоприятные реакции при введении вакцины Hib весьма редки, что делает ее одной из самых безопасных вакцин, существующих в настоящее время. В исследовании, включавшем 4459 детей индейцев племени Навахо не было обнаружено никакой разницы в типе и частоте серьезных неблагоприятных реакций среди тех, кому вводилась сопряженная вакцина Hib, и тех, кто получал плацебо (CDC, 1991 г.). Другие исследования показали, что применение вакцины Hib безопасно для ВИЧ-инфицированных (Leroу и др., 1996 г.; Dockrell и др., 1998 г.).

Анафилаксия

Во время проведения клинических испытаний, предшествовавших лицензированию вакцины, не было зарегистрировано случаев анафилаксии. В ходе последующих наблюдений были выявлены пять возможных случаев

анафилактики (Milstien и др., 1987 г.; Stratton и др., 1994 г.). Однако никаких сообщений о случаях анафилактики после введения вакцины Hib не было опубликовано. После рассмотрения имеющихся данных Институт медицины пришел к заключению о том, что нет достаточных оснований признать или отрицать причинно-следственную связь между применением вакцины Hib и анафилактикой. (Stratton и др., 1994 г.).

Синдром Гийена-Барре

Никаких контролируемых исследований по изучению опасности проявления синдрома Гийена-Барре после введения вакцины Hib не проводилось. О случаях СГБ не сообщалось ни в одном из клинических испытаний, предшествовавших лицензированию вакцины. Институт медицины идентифицировал семь случаев СГБ, которые произошли после введения вакцины Hib, однако троим из этих людей были введены и другие вакцины, а у одного период до начала проявления синдрома не увязывается с вакцинацией. Поэтому Институт медицины пришел к заключению о том, что не было достаточных данных для того, чтобы признать или отрицать причинную связь между введением вакцины Hib и СГБ (Stratton и др., 1994 г.).

Тромбоцитопения

В одном из испытаний конъюгатной вакцины Hib сообщалось о случае тромбоцитопении; однако последующее исследование показало, что вакцина не оказала никакого влияния на количество тромбоцитов (Lerow и др., 1984 г.; Stratton и др., 1994 г.). С тех пор в результате последующих наблюдений было выявлено несколько возможных случаев тромбоцитопении после введения вакцины Hib (Milstien и др., 1987 г.; Stratton и др., 1994 г.). Институт медицины, рассмотрев имеющиеся данные, пришел к заключению о том, что нет достаточных данных для того, чтобы признать или отрицать причинную связь между введением вакцины Hib и тромбоцитопенией (Stratton и др., 1994 г.).

Поперечный миелит

Система сообщений о неблагоприятных реакциях при применении вакцин выявила в США три возможных случая поперечного миелита (ПМ) после введения вакцины Hib (Stratton и др., 1994 г.). Однако в литературе не было опубликовано никаких сообщений о случаях ПМ после введения вакцины Hib. Никаких подобных сообщений не было также и при испытаниях, проводившихся до выдачи лицензии. Поэтому Институт медицины пришел к заключению, что нет достаточных данных для того, чтобы признать или отрицать причинную связь между введением вакцины Hib и ПМ (Stratton и др., 1994 г.).

Вакцинация хорошо переносилась ВИЧ-инфицированными реципиентами, за исключением случаев слабой болезненности в месте инъекции, о которых сообщали некоторые из них (Kroon и др., 1997 г.)

Комбинированные вакцины Hib

- Выделите человека, который будет отвечать за реагирование. Эту ответственность следует возложить на сотрудника старшего звена, с тем чтобы всем было ясно, что руководящие работники занимаются этим вопросом и несут ответственность.
- Установите контакты со средствами информации, особенно с корреспондентами, занимающимися вопросами здравоохранения. Для этого предоставляйте им регулярно информацию по вопросам, связанным со здоровьем и здравоохранением. Полезно раздавать специально подготовленные материалы в отношении ожидаемых неблагоприятных реакций и их частотности в нормальной ситуации. Таким образом, когда имеется сообщение о неблагоприятной реакции и ее частотности, корреспонденты могут его с чем-то сравнить. Устанавливайте особо тесные отношения с доброжелательными корреспондентами, к которым вы сможете впоследствии обращаться в случае кризиса.
- Подготовьте соответствующие вопросы и ответы, а также подборки фактов по неблагоприятным реакциям.
- В преддверии массовой кампании проверьте факты (см. раздел 2) в отношении того, что может не сработать. До начала кампании выпустите заявление для прессы. Это означает, что пресса будет информирована об ожидаемых уровнях неблагоприятных реакций (например, связанный с вакциной паралитический полиомиелит после применения пероральной поливакцины).
- Создайте заслуживающие доверия информационные каналы, например регулярно давайте информацию по вопросам здравоохранения в радиопередаче или на страницах журнала, посвященного здоровью.
- Обращайтесь за советами к опытным местным специалистам по связям с общественностью (пиар) или к аналогичным специалистам в отношении того, как и что делать в случае предполагаемых неблагоприятных последствий.
- Обеспечьте бюджетные ассигнования на подготовку кадров, планирование и реагирование на кризисы.

Библиография

Begg NT, Miller E, Fairley CK, et al. (1995). Antibody responses and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines given for primary immunization by separate or mixed injection. *Vaccine*, 13:1547–50.

Black S, Shinefeld H, Ray P, et al. (1993). Safety of combined oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) and whole-cell diphtheria–tetanus toxoid–pertussis vaccine in infancy. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 12:981–5.

Booy R, Taylor SA, Dobson SRM, et al. (1992). Immunogenicity and safety of PRP-T conjugate vaccine given according to the British accelerated immunization schedule. *Archives of Disease in Childhood*, 67:475–8.

CDC (1991). Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus b* conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40(RR-1):1–7.

CDC (1993). Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b* vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42(RR-13):1–15.

Dagan R, Botujansky C, Watenberg N, et al. (1994). Safety and immunogenicity in young infants of *Haemophilus b*-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria–tetanus–pertussis-enhanced inactivated poliovirus vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 13:356–61.

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

Dockrell DH, Poland GA, Mitchell PS, et al. (1998). Effect of *Haemophilus influenzae* type b immunization on HIV viremia in HIV-seropositive adults. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirus*, 18:512–14.

Fritzell B, Plotkin SA (1992). Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. *Journal of Pediatrics*, 121:355–62.

Global Programme for Vaccines and Immunization (GPV) (1998). The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 73:64–8.

Gold R, Scheifele D, Barreto L, et al. (1994). Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants at two, four and six months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 133:348–55.

Kovel A, Wald ER, Guerra N, Serdy C, Meschievitz CK (1992). Safety and immunogenicity of acellular diphtheria–tetanus–pertussis and *Haemophilus b* conjugate vaccines given in combination or at separate injection sites. *Journal of Pediatrics*, 120:84–7.

Kroon FP, van Dissel JT, Rijkers GT, Labadie J, van Furth R (1997). Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b vaccine in relation to the number of

CD4⁺ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 255:600–6.

Lepow ML, Samuelson JS, Gordon LK (1984). Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in adults. *Journal of Infectious Diseases*, 150:402–6.

Leroy V, Ladner J, Nsengumuremyi F, et al. (1996). Safety of *Haemophilus influenzae* conjugate vaccine in children born to HIV-1 infected mothers: Kigali (Rwanda), 1992–1994. *Vaccine*, 14:177–8.

Madore DV, Johnson CL, Phipps DC, et al. (1990). Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-CRM conjugate vaccine in infants aged 15 to 23 months. *Pediatrics*, 86:527–34.

Milstien JB, Gross TP, Kuritsky JN (1987). Adverse reactions reported following receipt of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: an analysis after 1 year of marketing. *Pediatrics*, 80(2):270–4.

Mulholland EK, Byass P, Campbell H, et al. (1994). The immunogenicity and safety of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in Gambian children. *Annals of Tropical Pediatrics*, 14:183–8.

Paradiso PR, Hogerman DA, Madore DV, et al. (1993). Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in young infants. *Pediatrics*, 92:827–32.

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

Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, Jr., eds. (1994). *Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality*. Washington, DC, National Academy Press.

Valdheim CM, Greenberg DP, Marcy SM, et al. (1990). Safety evaluation of PRP-D *Haemophilus influenzae* type b conjugate in children immunized at 18 months of age and older: Follow-up study of 30 000 children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 9:555–61.

Ward JI, Zangwill KM (1999). *Haemophilus influenzae* vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:183–221.

6. Неблагоприятные реакции на вакцину против гепатита А

Вакцины

Инактивированная вакцина против гепатита А готовится из вируса адаптированной клеточной культуры, очищенной от лизатов с помощью ультрафильтрации и эксклюзивной гелевой хроматографии или другими методами, инактивированной формалином, абсорбированной на адьюванте из гидроокиси алюминия с применением или без применения феноксиэтанола-2 в качестве консерванта. Содержание антигена в вакцине определяется ее реактивностью в ходе количественных иммунных испытаний на антиген вакцины, а окончательный потенциал вакцины (на дозу) выражается в единицах иммуно-ферментного анализа ИФА (ЕI.U.). Титр варьируется от 360 ЕI.U в вакцинах для детей до 1440 ЕI.U в вакцинах для взрослых. Для каждой вакцины содержание антигена выражается в единицах антигена гепатита А (CDC, 1996 г.) и варьируется в пределах от 25 до 160 антигенных единиц. Несколько живых ослабленных вакцин против гепатита А находятся в настоящее время в стадии разработки, а две вакцины были лицензированы в Китае, однако необходимы дополнительные контролируемые испытания для ослабленных вакцин, чтобы лучше оценить как их безопасность, так и эффективность (WHO, 1995 г.).

Легкие неблагоприятные реакции

Данные, касающиеся неблагоприятных реакций, приводятся по результатам клинических исследований, проведенных до лицензирования вакцины. Никаких тяжелых неблагоприятных явлений в отношении вакцины против гепатита А не было зафиксировано с определенностью.

Наиболее частыми побочными явлениями, наблюдаемыми в течение 3 дней у взрослых реципиентов при введении им дозы в 1440 ЕI.U, являются следующие (CDC, 1996 г.):

- Болезненность в месте инъекции (56%).
- Головные боли (14%).
- Недомогание (7%).

При клинических испытаниях среди детей наиболее часто упоминались следующие побочные эффекты:

- Болезненные ощущения в месте инъекции (15%).
- Проблемы, связанные с кормлением (8%).
- Головные боли (4%).
- Уплотнение в месте инъекции (4%).

Balsarek и др., (1995 г.) обнаружили незначительные местные неблагоприятные явления (эритемы, уплотнения, болевые ощущения) у 29,8% детей дошкольного возраста после введения дозы в 360 ЕI.U., которые в большинстве случаев проявлялись после введения первой дозы. О легких системных побочных эффектах, включая лихорадочные состояния, недомогания, потерю аппетита и головные боли, которые проходили сами собой, сообщали родители 47% иммунизированных детей. Все эти неблагоприятные реакции проходили в течение 48 часов.

Не сообщалось о каких-либо тяжелых неблагоприятных явлениях среди 9200 человек, которым была введена одна из вышеупомянутых вакцин. Среди взрослых самыми распространенными побочными эффектами, которые проявлялись в течение 5 дней после введения вакцины, были болезненность (53%), боль (51%) и легкое раздражение (17,3%) в месте инъекции (53%) и головные боли (16,1%). Среди детей наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщалось, были боль (19%), недомогание (17%) и легкое раздражение (9%) в месте инъекции (CDC, 1996 г.).

Системные реакции, в число которых входит усталость, лихорадочные явления, диарея и рвота, случаются меньше, чем у 5% реципиентов (Feinstone и др., 1999 г.).

Безопасность вакцины против гепатита А во время беременности не была установлена. Так как эта вакцина готовится из инактивированного вируса, опасность для развития плода, по-видимому, крайне незначительна. Однако вакцина не должна вводиться беременным женщинам, если нет четко выраженной опасности инфекции. Безопасность вакцины против гепатита А для пациентов с хроническими болезнями печени оценивалась в ходе обследований, которые проводились в пяти местах с контрольной группой здоровых людей. Симптомы были в целом классифицированы как незначительные или средние по своей тяжести, и все они исчезли сами собой (Keefe и др., 1998 г.)

Тяжелые неблагоприятные реакции

Сообщения о тяжелых неблагоприятных реакциях, независимо от причин, поступившие к производителям вакцин после лицензирования, включали

анафилаксию, синдром Гийена-Барре, заболевание плечевого нервного сплетения, поперечный миелит, рассеянный склероз и различные формы эритемы. Большинство этих явлений наблюдалось у взрослых людей, причем примерно одна треть из них наблюдалась у людей, которым одновременно вводились и другие вакцины. Для тяжелых неблагоприятных реакций, в отношении которых известны фоновые уровни (например, синдром Гийена-Барре и заболевание плечевого нервного сплетения), эти уровни у людей, которым вводились вакцины, не выше показателей, которые можно было ожидать у неиммунизированной части населения.

Был описан случай лейкоцитокластического васкулита, который произошел после вакцинации и прошел без терапевтического вмешательства (Cone и др., 1996 г.).

Не сообщалось ни о каких тяжелых неблагоприятных реакциях среди примерно 40 000 детей, которым вводилась доза вакцины против гепатита А в 360 ЕД.У., в ходе исследования по эффективности защиты вакциной (Innis и др., 1994 г.; Sandman и др., 1995 г.).

Комбинированные вакцины

В тех случаях, когда вакцины против гепатита А и В вводились вместе, частотность неблагоприятных реакций в целом была аналогична частотности, которая наблюдалась при введении одной вакцины против гепатита В.

Библиография

Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, Schiff ER, Krause DS (1995). Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *Journal of Infectious Diseases*, 171(Suppl 1): S70–2.

CDC (1996). Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR-15):1–30.

Cone L, Sneider R, Nazemi R, Dietrich EJ (1996). Vasculitis related to hepatitis A vaccination. Brief report. *Clinical Infectious Diseases*, 22:596.

Feinstone SM, Gust ID (1999). Hepatitis A vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:650–671.

Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P et al. (1994). Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271:28–34.

Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. (1998). Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology*, 27:881–6.

National consultative committee on immunization (1998). *Canadian Immunization Guide*, 5th edition, Directorate General for Health, Disease Control Laboratory, Health Canada, 1998:69, 75, 93–94.

Sandman L, Davidson M, Krugman S (1995). Inactivated hepatitis A vaccine: A safety and immunogenicity study in health professionals. *Journal of Infectious Diseases*, 171(Suppl1):S50–2.

WHO (1995). Memorandum from a WHO meeting: Public health control of hepatitis A. *Bulletin of the World Health Organization*, 73:15–20.

7. Неблагоприятные реакции на вакцину против гепатита В

Приготовление вакцины

Вакцины против гепатита В (HBV) состоят из препаратов антигена гепатита В "s" (HBsAg), подвергнутых высокой степени очистки. Он представляет собой гликопротеин, являющийся компонентом внешней оболочки вируса гепатита В, а также встречается в сферической форме диаметром 22 нм или в форме трубок в сыворотке людей с острой и хронической инфекцией. Вакцины готовятся посредством выделения HbsAg из плазмы крови людей, страдающих хронической инфекцией (вакцины на основе плазмы) или путем введения плазмид, содержащих вирусный ген, в дрожжевую среду или клетки молочной железы (вакцина на основе рекомбинантной ДНК). В вакцины, которые иногда содержат тиомерсал в качестве консерванта, добавляется соответствующий адъювант, например фосфат алюминия или гидроокись алюминия. Концентрация HbsAg варьируется от 2,5 до 40 μg на дозу в зависимости от изготовителя или целевой группы населения (CDC, 1996; Mahoney et al., 1999). С того момента, когда начали осуществляться всемирные программы, иммунизации было подвергнуто более полмиллиарда человек во всем мире с применением весьма эффективной вакцины, которая считается исключительно безопасной.

Легкие неблагоприятные реакции

Как правило, вакцинация сопровождается незначительной реакцией в виде местной боли, миалгии и преходящего жара, которые в большинстве случаев проходят в течение 24 часов. У детей неблагоприятные реакции случаются реже, чем у взрослых (<10% против 30%). В целом (Zajac, 1986; Andre, 1989; Stevens, 1987; Szmunes, 1980; Francis 1982), реакции проявляются приблизительно со следующей частотностью:

| | |
|---|-------|
| Повышение температуры до 37,7°C и более | 1–6% |
| Болезненность | 3–29% |
| Эритема | 3% |
| Опухание | 3% |
| Головная боль | 3% |

В некоторых исследованиях проводится сопоставление реакций на различные вакцины (Greenberg, 1996), различных концентраций одной и той же вакцины (Pooverawan, 1993; Tan 1990) и различных схем вакцинации (Goldfard, 1994; Giammanco, 1998) или описывается реакция на какую-либо одну вакцину (Soulie, 1991; McMahon, 1992; Leroux-Roels, 1997) или на новую адъювантную систему (Thoelen, 1998), без группы, которой вводится

плацебо. Все они свидетельствуют о наличии слабых местных и системных реакций, которые длятся не более 48 часов. По данным исследований, сопровождаемых контролем с помощью плацебо, эти побочные действия проявляются у людей, которым была введена вакцина, не чаще, чем у людей, которым было введено плацебо.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Анафилактический шок

Распространенность анафилактического шока среди привитых составляет, по оценкам, 1 случай на 600 000 введенных вакцинных доз. Данные о серьезной, тяжелой или фатальной анафилактической реакции отсутствуют. Людям, показавшим анафилактическую реакцию на предшествующую дозу, дальнейшая вакцинация с использованием вакцины против гепатита В противопоказана (CDC, 1996).

Синдром Гийена–Барре

Предположение о возможной связи между синдромом Гийена–Барре (СГБ) и введением первой дозы вакцины на основе плазмы, было высказано в США (CDC, 1991). По сообщениям, в 1991 г. синдром Гийена–Барре наблюдался весьма редко (0,5 на 100 000 привитых), причем случаев летального исхода среди взрослых не было. По оценкам, в период с 1986 по 1990 год 2,5 миллиона взрослых было введено от одной до нескольких доз рекомбинантной вакцины. Имеющиеся сегодня данные не позволяют доказать наличие связи между введением вакцины на основе плазмы или рекомбинантной вакцины и СГБ.

В настоящее время можно говорить о трех спорных отрицательных реакциях, связанных с применением вакцин против гепатита В: связь вакцины против гепатита В с диабетом, демиелинизирующими заболеваниями (например, рассеянным склерозом) и синдромом хронической усталости (Mahoney et al., 1999). Установить причинно-следственную связь между этими отрицательными реакциями и вакциной против гепатита В трудно: эти реакции проявляются редко, наблюдаются также в отсутствие вакцинации против гепатита В и чаще всего встречаются в группах людей пожилого возраста, которые не были привиты против гепатита В в детском возрасте в порядке обычной вакцинации детей. В обзоре историй болезни, который был недавно проведен Управлением по вопросам пищевых продуктов и лекарственных средств (УПЛ) в рамках системы отчетности о неблагоприятных последствиях вакцин за 1991–1994 гг., сделан вывод о том, что неожиданных неблагоприятных реакций среди новорожденных и детей грудного возраста, привитых против гепатита В, не было, несмотря на то, что в этих возрастных группах было произведено по меньшей мере 12 миллионов вакцинаций против гепатита В (Mahoney et al., 1999).

Демиелинизирующие нарушения

В ряде статей сообщается об отдельных случаях демиелинизирующих нарушений в результате вакцинации против гепатита В (Shaw, 1988; Herroelen, 1991; Mahassin, 1993; Trevisani 1993; Nadler, 1993; Tartaglino, 1995). Во Франции в течение многих лет вплоть до 1999 г. в массовых печатных изданиях и в телевизионных программах высказывалась тревога по поводу того, что иммунизация против гепатита В может быть связана с новыми случаями или вспышками рассеянного склероза или других демиелинизирующих заболеваний.

В этой связи ВОЗ опубликовала документ с изложением своей позиции по этому вопросу, в котором было указано на "отсутствие данных, свидетельствующих о том, что вакцина против гепатита В вызывает рассеянный склероз" (WER, 1997). В сравнении с фоновой заболеваемостью рассеянным склерозом во Франции, которая составляла 1-3 случая на 100 000 человек, число зарегистрированных случаев демиелинизирующих заболеваний, увязанных по времени с вакцинацией против гепатита В, составила в период с декабря 1994 по декабрь 1996 года 0,6 на 100 000. Наблюдения в других странах показывают ту же закономерность, что и во Франции: 0,1-0,8 случая демиелинизирующих заболеваний на 100 000 реципиентов (Австралия, Бельгия, Германия, Индия, Канада, Соединенное Королевство, Соединенные Штаты Америки).

В 1994 г. во Франции, после того как Национальное агентство по лекарственным средствам получило доклад о нескольких случаях неврологических расстройств, ассоциируемых с рассеянным склерозом, после иммунизации против гепатита, было начато экстренное национальное обследование, касающееся применения фармацевтических препаратов. В этой связи были проведены три исследования среди взрослых: два в неврологических отделениях во Франции и третье - на основе "Исследовательской базы данных врачей общего профиля" Министерства здравоохранения Соединенного Королевства. Ни одно из трех исследований не позволило обнаружить статистически значимого увеличения риска первичной демиелинизации центральной нервной системы после иммунизации. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования в целях установления возможной связи. Что касается детей младшего возраста, то на сегодняшний день никаких сообщений о неблагоприятных последствиях этого типа не поступало. (Levy-Bruhl et al., 1999).

Деятельность Совета по профилактике вирусного гепатита включена в программу работы Сотрудничающего центра ВОЗ по профилактике гепатита и борьбе с ним в Антверпенском университете (Бельгия). На совещании Совета в сентябре 1998 г. были сделаны следующие выводы: "имеющиеся данные, хотя и ограниченные, не позволяют установить причинно-следственную связь между иммунизацией против гепатита В и демиелинизирующей болезнью центральной нервной системы, включая рассеянный склероз". В этой связи созданная им группа поддержала

рекомендации ВОЗ на предмет того, что все страны должны проводить программы иммунизации детей младшего возраста и/или подростков и продолжать, в случае необходимости, практику иммунизации взрослых в случае повышения опасности заражения гепатитом В (Hall et al., 1999; Halsey et al., 1999).

Синдром хронической усталости

В Канаде в 1993–94 гг. также возникли слухи, что вакцинация против гепатита В является причиной синдрома хронической усталости (Delage, 1993), однако эпидемиологические данные так и не подтвердили это утверждение (Canadian Medical Association, 1993.).

Выпадение волос

Были сообщения о выпадении волос после плановой иммунизации, прежде всего против гепатита В (Wise et al., 1997). Выпадение волос – явление обычное, и в этой связи подтвердить причинно-следственную связь с вирусом гепатита В чрезвычайно трудно.

Диабет

Были утверждения, что введение вакцин, в том числе против гепатита В, может вызывать диабет типа I (ювенильный или инсулинозависимый диабет – ИЗСА) у крыс (Classen, 1996) и детей (Classen, 1997). Согласно общепринятому сегодня мнению специалистов, никакой связи здесь нет (Karvonen 1999; Jefferson, 1998). В Финляндии ликвидация эпидемического паротита совпала со снижением числа случаев ИЗСА (Hyoty, 1993). Исследования в Швеции также не подтвердили факт увеличения случаев диабета после прекращения применения БЦЖ (Dahlquist, 1995) или иммунизации против коклюша (Heijbel, 1997). Аналогичные исследования и результаты получили документальное подтверждение в Швеции (Blom, 1991) и Канаде (Parent, 1997). В Соединенных Штатах группа специалистов провела анализ всех имеющихся на сегодняшний день фактических данных по этому вопросу. Установить какую-либо связь ей также не удалось (Institute, 1999).

Библиография

Andre FE (1989). Summary on safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *American Journal of Medicine*, 87 (suppl 3A): 39–45.

Blom L, Nyström L. Dahlquist G (1991). The Swedish diabetes study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia*, 34:176–81.

Canadian Communicable Diseases Report (1993). Report on the working group on the possible relationship between hepatitis B vaccination and the chronic fatigue syndrome. *Canadian Communicable Diseases Report*, 19:25–8.

CDC (1991). Centers for Diseases Control and Prevention: Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40(RR-13):1–25.

CDC (1996). Centers for Diseases Control and Prevention Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45 (RR-12):1–35.

Classen JB (1996). The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents. *Autoimmunity*, 24:137–145.

Classen DC, Classen JB (1997). The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 6:449–454.

Dahlquist G, Gothefors L (1995). The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG vaccination. *Diabetologia*, 38:873–4.

Delage G, Salit I, Pennie R, Alary M, Duval B, Ward B (1993). The possible relation between hepatitis B vaccination and chronic fatigue syndrome. *Union medicale du Canada*, 122:278–9.

Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, et al. (1982). The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control and Prevention multi-center efficacy trial among homosexual men. *Annals of Internal Medicine*, 97:362–6.

Giammanco G, Moiraghi A, Zotti C, et al. (1998). Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered according to two different primary vaccination schedules. *Vaccine*, 16:722–726.

Goldfarb J, Baley J, Vanderbrug Medendorp S et al. (1994). Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of Engerix-B hepatitis B vaccine in neonates. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 13:18–22.

Greenberg DP, Vadheim CM, Wong VK et al. (1996). Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis vaccines given to infants at two, four and six months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 15:590–6.

Hall A, Kane M, Roure C, Meheus A (1999). Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine? Meeting report. *Vaccine*, 17:2473–5.

Halsey NA, Duclos P, Van Damme P, Margolis H (1999), on behalf of the Viral Hepatitis Prevention Board. Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 18:23–4.

Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G (1997). Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care*, 20:173–5.

Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G (1991). Central nervous system demyelination after immunization with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*, 338:1174–5.

Hyoty H, Hiltunene A, Leinikki p, et al. (1993). Decline of mumps antibodies in type I (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type I diabetes after the introduction of measles–mumps–rubella (MMR) vaccine in Finland. *Diabetologia*, 36:1303–8.

Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel (1999). Childhood immunization and type I diabetes: summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 18:217–22.

Jefferson T, Demicheli V (1998). No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52:674–5.

Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J (1999). Association between type 1 diabetes and haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *British Medical Journal*, 318:1169–72.

Leroux-Roels G, Desombere I, de Tollenaere G et al. (1997). Hepatitis B vaccine containing surface antigen and selected preS1 and preS2 sequences. 1. Safety and immunogenicity in young, healthy adults. *Vaccine*, 15:1724–31.

Levy-Bruhl D, Rebiere I, Desenclos JC, Drucker J (1999). Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*, 9:33-5.

Mahassin F, Algayres JP, Valmary J et al. (1993). Myélite aiguë après vaccination contre l'hépatite B. *Presse Medicale*, 22:1997–8.

Mahoney FJ, Kane M (1999). Hepatitis B Vaccine. In Plotkin S & Orenstein W, eds. *Vaccines*. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 1999:158-182.

McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB et al. (1992). Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *American Journal of Medicine*, 92:254–6.

Nadler JP (1993). Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clinical Infectious Diseases*, 17:929–8.

Parent M, Fritschi L, Siemiatycki J, Colle E, Menzies R (1997). BCG vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care*, 20:767–72.

Poovorawan Y, Pongpunlert W, Theamboonlers A et al. (1993). Randomized, single-blind comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 20 µg and 10 µg doses of hepatitis B vaccine in adolescents. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 24:255–9.

Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA, et al. (1988). Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis vaccination: experience of the first three years. *American Journal of Epidemiology*, 127:337–52.

Soulie JC, Devillier P, Santarelli J, et al. (1991). Immunogenicity and safety in newborns of a new recombinant hepatitis B vaccine-containing the S and pre-S2 antigens. *Vaccine*, 9:545–8.

Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, et al. (1987). Yeast-recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B transmission. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 257:2612–6.

Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ, et al. (1980). Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *New England Journal of Medicine*, 303:833–41.

Tan KL, Oon CJ, Goh KT, Wong LY, Chan SH (1990). Immunogenicity and safety of low doses of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 79:593-8.

Tartaglino LM, Heiman-Patterson T, Friedman DP, Flanders AE (1995). MR Imaging in a case of postvaccination myelitis. *American Society of Neuroradiology*, 16:581–2.

Thoelen S, Van Damme P, Mathei C et al. (1998). Safety and immunogenicity of a hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system. *Vaccine*, 16:708-14.

Trevisani F, Gattinara GC, Caraceni P et al. (1993). Transverse myelitis following hepatitis B vaccination. *Journal of Hepatology*, 19:317–8.

Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME (1997). Hair loss after routine immunizations. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 278:1176–8.

Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM (1986). Overview of the clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *Journal of Infection*, 13 (suppl A): 39–45.

Weekly Epidemiological Record (1997). Expanded Programme on Immunization: Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidemiological Record*, 72:149–52.

8. Неблагоприятные реакции на вакцину против гриппа

Приготовление вакцины

Вакцина изготавливается из выращенных на куриных яйцах инактивированных вирусов, подвергнутых высокой степени очистки. В настоящее время существуют препараты на основе цельного вируса, субвириона и поверхностного антигена (расщепленного вируса). Препараты из расщепленного вируса содержат вирусы, которые были обработаны с помощью органического растворителя в целях удаления поверхностных гликопротеинов и, тем самым, снижения реактогенности вакцины или способности вызывать побочные эффекты.

Вакцина против гриппа содержит 15 μg каждого антигена из трех штаммов вируса на дозу в 0,5 мл (обычно двух типа А и одного типа В), которые, по предположениям, будут циркулировать в течение предстоящего периода распространения гриппа (CDC, 1999). В феврале каждого года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) делает рекомендации относительно штаммов вируса, подлежащих включению в процесс изготовления вакцин на предстоящую зиму в Северном полушарии. В сентябре дается вторая рекомендация по вакцинам, подлежащим использованию зимой в Южном полушарии (WER, 1999). Эти рекомендации основаны на информации, собираемой более 100 лабораториями всего мира, которые осуществляют контроль за гриппом.

Все вакцины сопоставимы между собой в силу аналогичного состава и методов изготовления. В процессе изготовления, наряду с бисульфитом натрия, могут использоваться антибиотики, включая неомидин или гентамицин. Все изготовители используют в качестве консерванта тиомерсал и в качестве стабилизатора – желатин. Кроме того, вакцины содержат незначительное количество остаточных яичных протеинов.

Легкие неблагоприятные реакции

Вакцины против гриппа, как правило, хорошо переносятся всеми реципиентами. Эти вакцины относятся к разряду инактивированных, т.е. они содержат только неинфекционные вирусы, которые точно не могут вызвать заболевания. Поэтому респираторные заболевания после вакцинации носят случайный характер, не связанный с введением вакцины против гриппа (CDC, 1999). Анализ 14 исследований с разбивкой по признаку пола обнаружил, что женщины (как в молодом, так и пожилом возрасте) показывают значительно больше местных реакций (Beyer, 1996).

Местные реакции

В исследованиях, сопровождаемых контролем с помощью плацебо, которые проводятся слепым методом, наиболее часто встречающимся побочным эффектом вакцины является болезненное ощущение в месте инъекции (испытываемое 10–64% пациентов), которое длится до двух дней после введения вакцины против гриппа (Govaert et al. 1993; Margolis et al., 1990; Nichol et al. 1996). В течение 24 часов после вакцинации реципиенты могут испытывать боль и обнаруживать повышенную чувствительность в месте инъекции. Эти реакции носят, как правило, слабый и преходящий характер. В большинстве случаев они проходят сами по себе в течение двух-трех дней и дальнейшего медицинского наблюдения не требуют.

Системные реакции

В этих случаях могут также возникать легкие системные реакции. У тех, кто ранее не подвергался вакцинации с использованием антигенов (например у детей), может наблюдаться жар, общее недомогание и боль в мышцах (Barry et al., 1976). Эти реакции проявляются в течение 6–12 часов после вакцинации и длятся, как правило, до 2 суток (CDC, 1999).

Частота фебрильных реакций на вакцину, изготовленную на основе цельного вируса, у детей грудного возраста такова, что в 8–50% случаев ее применение противопоказано. Эту проблему можно решить посредством вакцинации в два приема с использованием вакцины из расщепленного вируса (Gross, 1977).

Тяжелые неблагоприятные реакции

Анафилактический шок

Шоковые реакции, предположительно аллергического характера (например, сыпь, ангионевротический отек, аллергическая астма и общая анафилаксия), после вакцинации против гриппа наблюдаются редко (Bierman et al., 1997). В целом предполагается, что причина этих реакций кроется в повышенной чувствительности к остаточному яичному протеину, содержащемуся в вакцине. Однако в ходе одного исследования было обнаружено, что введение вакцины, содержащей небольшие дозы яичного протеина, лицам, страдающим аллергией на яйца, прошло безо всяких осложнений (James et al., 1998; Murphy et al., 1985). Большинство лиц с повышенной чувствительностью на яйца могут подвергаться иммунизации без всякого риска. Что же касается лиц с точно установленной аллергией на яйца, то к их иммунизации надо подходить с осторожностью.

Реакция гиперчувствительности может проявиться на любой компонент вакцины. И хотя введение вакцин с содержанием тиомерсала может вызвать реакцию гиперчувствительности, тем не менее большинство пациентов не показывают никакой реакции при введении этого вещества, входящего в

состав вакцин. По имеющимся сообщениям, повышенная чувствительность к тиомерсалу обычно проявляется в виде местных аллергических реакций замедленного типа. Применения вакцин, содержащих тиомерсал, как, например, вакцин против гриппа, следует избегать в период беременности, поскольку в этом случае есть теоретический риск для головного мозга плода.

Синдром Гийена–Барре

Вакцина против гриппа, полученная в 1976 г. от свиней, ассоциировалась с повышенным риском СГБ (Hurwitz et al., 1981). Среди тех, кто был иммунизирован с помощью этой вакцины, коэффициент заболеваемости СГБ, который превышал фоновые показатели, составил немногим менее 10 случаев на 1 миллион привитых (CDC, 1998).

Менее ясна опасность СГБ, которая связывается с введением вакцин против гриппа (изготовленных на основе различных штаммов вируса). Обнаружить небольшое повышение риска такого редкого заболевания, как СГБ, относительно трудно. Годовой коэффициент заболеваемости СГБ составляет приблизительно 10–20 случаев на миллион взрослого населения (CDC, 1998). Ни одно из исследований, проведенных в ходе четырех сезонов гриппа в период с 1977 по 1991 г., не обнаружило статистически значимого относительного риска заболевания СГБ после вакцинации против гриппа (Kaplan et al., 1982; Hurwitz et al., 1981). Вместе с тем в ходе кампании по вакцинации в 1990/91 г. в Соединенных Штатах небольшой повышенный риск СГБ наблюдался у реципиентов в возрасте от 18 до 64 лет (CDC, 1993). Недавно проведенное исследование выявило повышенный общий риск СГБ на уровне 1,7 в течение 6 недель после вакцинации против гриппа во время сезонов 1992–1993 и 1993–1994 гг. (Lasky et al., 1998). Это представляет собой увеличение на 1–2 случая на 1 миллион (Lasky et al., 1998). Даже если СГБ и действительно является побочным действием вакцины против гриппа, расчетный риск в размере 1-2 случаев на 1 миллион вакцинируемых в любом случае меньше риска заболевания тяжелой формой гриппа (Lasky et al., 1998). Вакцина против гриппа не предрасполагает к синдрому Рейе.

Редкие последствия

В редких случаях была установлена временная связь с иммунизацией следующих реакций: васкулит (Mader, 1993), увеит (Blanche, 1994) и делирий (Boutros, 1993), ретробульбарный неврит, плечевой неврит и краниальный паралич. Причинно-следственную связь этих заболеваний установить не удалось.

Астма

Высказывались опасения, что эта вакцина может привести к усилению астмы. Это не было доказано, хотя в последних исследованиях (Park, 1998; Nicholson, 1998; Reid, 1998) высказывается предположение о том, что небольшая опасность этого может существовать.

Одновременное введение других вакцин, в том числе против детских болезней

Целевые группы вакцинации против гриппа и пневмококковых инфекций в значительной мере совпадают. В случае людей, подвергающихся высокой степени риска, которые ранее не были вакцинированы против пневмококка, медико-санитарные работники должны серьезно рассмотреть возможность одновременной вакцинации против гриппа и пневмококка. Обе вакцины могут вводиться в одно и то же время в разные участки тела и не приводят к усилению побочных эффектов (Grilli et al., 1997; Fletcher et al., 1997). Вместе с тем надо иметь в виду, что если вакцинация против гриппа проводится каждый год, то вакцинация против пневмококка – только один раз.

Дети, которые подвергаются значительному риску осложнений, связанных с гриппом, могут быть вакцинированы против гриппа одновременно с обычной вакцинацией против других болезней, в том числе против коклюша, и с использованием, по возможности, вакцины ДСБК, которая реже ассоциируется с жаром.

Библиография

Barry DW, Mayner RE, Staton E, et al. (1976). Comparative trial of influenza vaccines. I. Immunogenicity of whole virus and split product vaccines in man. *American Journal of Epidemiology*; 104:34–36.

Barry DW, Mayner RE, Hochstein HD, et al (1976). Comparative trial of influenza vaccines. II. Adverse reactions in children and adults. *American Journal of Epidemiology*, 104:47–59.

Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, et al. (1997). Safety of influenza vaccine in allergic children. *Journal of Infectious Diseases*, 136:S652–S655.

Beyer WEP, Palache AM, Kerstens R, Masurel N (1996). Gender differences in local and systemic reactions of inactivated influenza vaccine, established by a meta-analysis of fourteen independent studies. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15:65–70.

Blanche P, Decrette C, Sicard D (1994). Development of uveitis following vaccination for influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 19:979.

Boutros N, Keck BP (1993). Delirium following influenza vaccination. *American Journal of Psychiatry*, 150:1899.

CDC (1993). Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Part 1, vaccines. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42(RR-6):1–14.

CDC (1998). Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 47(No.RR-6): 1-26.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999, 48(No. RR-4): 1-28.

Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, Roberts K, Ayres JG (1997). Simultaneous immunization with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccines in patients with chronic respiratory disease. *British Medical Journal*, 314:1663–5.

Govaert ME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA (1993). Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomized double blind placebo controlled trial. *British Medical Journal*, 307:988–90.

Gross PA, Ennis FA, Gaerlan PF, et al. (1977). A controlled double blind comparison of reactogenicity, immunogenicity, and protective efficacy of whole virus and split-product influenza vaccines in children. *Journal of Infectious Diseases*, 136:623–32.

Grilli G, Fuiano L, Biasio LR, et al. (1997). Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in the elderly individuals. *European Journal of Epidemiology*, 13:287–91.

Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC (1981). Guillain–Barré syndrome and the 1978–1979 influenza vaccine. *New England Journal of Medicine*, 304:1557–61.

James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. (1985). Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *Journal of Pediatrics*, 106:931–3.

Kaplan JF, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB (1982). Guillain–Barré syndrome in the United States, 1979–1980 and 1980–1981. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 248: 698–700.

Kilbourne ED, Arden NH (1999). Inactivated Influenza Vaccines. In Plotkin SA & Orenstein, WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company, 1999:531–552.

Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. (1998). The Guillain–Barré Syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *New England Journal of Medicine*, 339(25): 1797–802.

Mader R, Narendran A, Lewtas J, et al. (1993). Systemic vasculitis following influenza vaccination – report of 3 cases and literature review. *Journal of Rheumatology*, 20:1429–31.

Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE (1990). Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 264:1139–41.

Murphy KR, Strunk RC (1985). Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children sensitive to egg proteins. *Journal of Pediatrics*, 106:931–933.

Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. (1996). Side-effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 156:1546–50.

Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, et al. (1998). Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet*, 351:326–31.

Park CL, Frank A (1998). Does influenza vaccination exacerbate asthma? *Drug Safety*, 19:83–8.

WER (1999). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1991–2000 season. *Weekly Epidemiological Record*, 74:57–61.

Reid DW, Bromly CL, Stenton SC, Hendrick DJ, Bourke SJ (1998). A double-blind placebo-controlled study of the effect of influenza vaccination on airway responsiveness in asthma. *Respiratory Medicine*, 92:1010–1.

9. Неблагоприятные реакции на вакцину против японского энцефалита

Вакцины

В настоящее время в мире широко производятся и применяются следующие три вакцины против японского энцефалита:

Инактивированная вакцина, приготовленная на головном мозге мышей, производится в ряде азиатских стран: Китайской провинции Тайвань, Индии, Японии, Корее, Таиланде и Вьетнаме (ВОЗ, 1994 г.). Она инактивируется формальдегидом и содержит желатин в качестве стабилизатора и тиомерсал в качестве консерванта.

Инактивированная культуральная вакцина: В Китае используются первичные клетки почек хомяка, которая может найти широкое применение в ближайшем будущем.

Живая аттенуированная культуральная вакцина SA14-14-2 изготавливается на устойчивом нейро-аттенуированном штамме вируса японского энцефалита, выращенном в Китае

Легкие неблагоприятные реакции

Инактивированная вакцина, приготовленная на головном мозге мышей

Приблизительно у 20% реципиентов вакцины наблюдаются местные реакции в виде болезненности и опухания. Приблизительно такая же доля реципиентов вакцины (по сообщениям, 10–30%) может обнаруживать слабо выраженные общие симптомы, включая головную боль, слабый жар, миалгию, недомогание и желудочно-кишечные расстройства (Poland et al., 1990, WHO, 1998).

Инактивированная культуральная вакцина

Местные реакции, включая опухоль в месте инъекции, наблюдаются приблизительно у 4% реципиентов вакцины. Такие слабо выраженные общие симптомы, как головная боль и головокружение, наблюдаются, по имеющимся данным, менее чем у 1% реципиентов вакцины.

Живая аттенуированная культуральная вакцина

Клиническое наблюдение субъектов, иммунизированных в экспериментальном порядке, документально подтверждает отсутствие местных или общих симптомов. В ходе исследования с участием 867 детей, у которых контролировалась температура в течение 21-дневного периода после иммунизации, температура выше 37,6°C наблюдалась менее чем у 0,5% реципиентов вакцины (Yu et al., 1988).

Тяжелые неблагоприятные реакции

Инактивированная вакцина, приготовленная на головном мозге мышей

В процессе изготовления производится интенсивная очистка взвеси мозговой ткани зараженной мыши и контролируется содержание основного белка, входящего в состав миелина, на уровне менее 2 нг/мл. В ходе исследований, проведенных в Японии в 1955–66 гг., неврологические осложнения, связанные с вакциной, наблюдались у реципиентов вакцин не чаще, чем в контрольных группах. Однако после 1992 г. было сообщено о нескольких случаях острого энцефалита, который увязывался по времени с вакцинацией против японского энцефалита. Недавно поступило сообщение из Кореи, где имели место три таких случая, в том числе два со смертельным исходом.

У реципиентов вакцин из числа взрослого населения западных стран наблюдались аллергические реакции, сильная распространенная крапивница, ангионевротический отек лица или расстройство дыхания (Anderson & Ronne, 1991; Plesner & Ronne, 1997; Ruff et al., 1991; CDC, 1993). Частота этих реакций варьируется в пределах от 1 до 64 на 10 000 реципиентов вакцины (Tsai & Chang, 1999). Хотя эти реакции и не находят четкого объяснения, они, тем не менее, могут быть обусловлены желатином, используемым в качестве стабилизатора.

Инактивированная культуральная вакцина

Ранее у 12% реципиентов вакцины наблюдались осложнения в виде повышения температуры до 38°C и более, однако после снижения концентрации бычьей сыворотки в вакцинах нового состава частота фебрильных судорог снизилась наполовину. Аллергическая реакция в виде крапивницы наблюдалась у одного из около 15 000 обследованных реципиентов вакцины (Tsai & Chang, 1999).

Живая аттенуированная культуральная вакцина

Результаты одноразового рандомизированного исследования на контингенте из 13 266 привитых и 12 951 непривитом ребенке в возрасте от одного до двух лет, которые находились под наблюдением в течение 30 дней на предмет выявления возможных последствий, подтвердили безопасность этой вакцины. Случаев энцефалита или менингита не было обнаружено ни в

одной из этих групп, причем коэффициенты госпитализации в обеих группах были схожи. Наблюдения исключают риск связанного с вакцинацией энцефалита выше 1 на 3400 (Liu et al., 1997).

В порядке предосторожности реципиенты вакцины должны находиться под наблюдением в течение 30 минут после вакцинации. В этих целях следует обеспечить наличие адреналина и других медикаментов и оборудования для вывода из анафилактического шока. Реципиентов вакцины следует предупредить о возможности крапивницы замедленного типа и ангионевротического отека головы и дыхательных путей и порекомендовать им находиться в местах, где может быть оказана оперативная медико-санитарная помощь, в течение 10 дней после введения дозы вакцины против японского энцефалита.

Библиография

Anderson MM, Ronne T (1991). Side effects with Japanese encephalitis vaccine. *Lancet*, 337:1044.

CDC (1993). Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42(No.RR-1):1–15.

Liu ZL, Hennessy S, Strom BL, et al. (1997). Short term safety of attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14–14-2): results of a randomised trial with 26,239 subjects. *Journal of Infectious Diseases*, 176:1366–9.

Plesner AM, Ronne T (1997). Allergic mucocutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Vaccine*, 15:1239–43.

Poland JD, Cropp CB, Craven RB, et al. (1960). Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in US inhabitants. *Journal of Infectious Diseases*, 161:878–82.

Ruff TA, Eisen D, Fuller A et al. (1991). Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Lancet*, 338:881–2.

Tsai TF, Chang GJJ, Yu YX (1999). Japanese Encephalitis Vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:672–710.

Vaughan DW, Hoke CH (1992). The epidemiology of Japanese encephalitis: Prospects for prevention. *Epidemiological Reviews*, 14:197–221.

WHO (1998). Japanese encephalitis vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 73:337–44.

WHO (1994). Japanese encephalitis. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. *Weekly Epidemiological Record*, 69:113–8.

Yu YX, Ming AG, Pen GY, et al. (1988). Safety of a live attenuated Japanese encephalitis virus vaccine (SA14-14-2) for children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 39:214–7.

10. Неблагоприятные реакции на вакцину против болезни Лима

Приготовление вакцины

Вакцина против болезни Лима изготавливается из липидированного рекомбинантного белка А внешней оболочки (rOspA) *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. Белок rOspA экспрессируется в *Escherichia coli* и подвергается очистке. Каждая доза в 0,5 мл содержит 30 мкг очищенного липидированного rOspA, абсорбированного на гидроокиси алюминия в качестве адьюванта. Другой изготовитель использует липидированный и очищенный препарат rOspA на основе изолята *Borrelia burgdorferi* B. (Telford & Fikrig, 1995; CDC, 1999). Обычно требуется введение двух доз с интервалом в один год. Препараты выпускаются, как правило, в виде одной дозы и не содержат тиомерсала, но могут содержать какой-либо адьювант на основе алюминия.

Легкие неблагоприятные реакции

Для проведения рандомизированного контролируемого клинического исследования (фаза III) в 31 пункте было привлечено в общей сложности 10 936 человек в возрасте 15–70 лет, проживающих в очагах распространения болезни Лима. Они были распределены методом случайной выборки для введения трех доз вакцины или плацебо (Steere et al., 1998). 5469 лицам была введена как минимум одна доза rOspA в размере 30 мкг и 5467 лицам была сделана как минимум одна инъекция плацебо. Эти люди находились под наблюдением в течение 20 месяцев. Информация о том, что касается неблагоприятных реакций, которые, как предполагалось, могли быть связаны с инъекцией вакцины, была получена по 4999 субъектам в каждой группе.

Неблагоприятной реакцией, о которой сообщалось наиболее часто, было болезненное ощущение в месте инъекции. О ней сообщило без всяких наводящих вопросов 24,1% реципиентов вакцины и 7,6% реципиентов плацебо ($p < 0,001$). Менее 2% субъектов из той или иной группы сообщили о покраснении и опухоли в месте инъекции, однако этих сообщений поступило больше от реципиентов вакцины, чем от реципиентов плацебо ($p < 0,001$).

Миалгия, гриппозно подобное состояние, жар и озноб наблюдались чаще у реципиентов вакцины, чем у реципиентов плацебо ($p < 0,001$), однако доля лиц, которые обнаруживали одну из этих реакций, составляла, по представленным данным, не более 3,2%. Зарегистрированные показатели артрита как у реципиентов вакцины, так и у реципиентов плацебо отличались незначительно, однако реципиенты вакцины гораздо чаще ($p < 0,05$) сообщали о явлениях артралгии или миалгии в течение 30 дней

после введения каждой дозы. В целом, статистически значимой разницы между группами реципиентов вакцины и реципиентов плацебо в числе случаев неблагоприятных реакций по истечении 30 дней после введения дозы и эпизодов непосредственной аллергической реакции среди реципиентов вакцины не отмечалось.

По данным исследований, опубликованным на сегодняшний день, слабые местные реакции представляли собой обычное явление и наблюдались чаще у реципиентов вакцин, чем у реципиентов плацебо. Самой распространенной реакцией являлась боль или повышенная чувствительность в месте инъекции или и то, и другое вместе. Эта реакция наблюдалась у более чем 85% субъектов (Keller D et al., 1994; Schoer et al., 1995).

Безопасность для пациентов с ранее поставленным диагнозом «болезнь Лима»

Безопасность трех различных дозировок вакцины rOspA с адьювантом, введенной 30 взрослым с ранее поставленным диагнозом «болезнь Лима», была проверена в ходе неконтролируемого исследования на безопасность и иммуногенность (Schoen et al., 1995). Вторая, третья и четвертая дозы были введены с интервалом в один месяц. Обследование пациентов было проведено через месяц после введения третьей дозы. Каких-либо серьезных отрицательных реакций в течение периода исследования обнаружено не было.

В результате рандомизированного контролируемого клинического исследования (фаза III) было обнаружено, что частотность неблагоприятных последствий среди привитых, которые изначально показали положительную серологическую реакцию, была аналогична частотности последствий среди тех, кто показал отрицательную серологическую реакцию. Частотность мышечно-костных симптомов в течение первых 30 дней после вакцинации была выше среди привитых, которые сообщили, что они ранее перенесли болезнь Лима, чем среди привитых, которые болезнью Лима не болели. Однако эта разница не была статистически значимой. Статистически значимой разницы не было установлено и в частотности неблагоприятных мышечно-костных реакций замедленного типа среди реципиентов вакцины и реципиентов плацебо, сообщивших, что они ранее перенесли болезнь Лима.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Значительной разницы между двумя группами в частотности тяжелых побочных эффектов в двух исследованиях установлено не было (Keller D et al., 1994; Schoer et al., 1995). Предварительный анализ не позволил обнаружить существенной разницы и в серьезных или редких неблагоприятных реакциях среди реципиентов вакцины по сравнению с реципиентами плацебо.

Опасность возможной иммунопатогенности вакцины rOspA

Фаза III исследования не позволила обнаружить различия в частотности неврологических или ревматологических нарушений между реципиентами вакцины и контрольной группой, которой была сделана инъекция плацебо в течение 20 месяцев после введения первоначальной дозы. Однако в силу того, что связь между иммунной реактивностью на OspA и трудно поддающимся лечению артритом Лима не совсем понятна, лицам, перенесшим трудно поддающийся лечению артрит Лима, эту вакцину вводить не следует.

Ответы на некоторые вопросы, касающиеся этой вакцины, пока не найдены. Изменяет ли вакцинация клиническую картину болезни Лима? Задерживает ли она действие инфекции? Изменяет ли она начальный инфекционный процесс?

Библиография

CDC (1999). Centers for Diseases Control and Prevention. Recommendations for the use of Lyme disease vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48(No.RR-7):1–24.

Evans J, Fikrig E (1999). Lyme disease vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:968–982.

Keller D, Koster FT, Marks DH, et al. (1994). Safety and immunogenicity of a recombinant outer surface protein A Lyme vaccine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271:1764–8.

Schoen RT, Meurice F, Brunet CM, et al. (1995). Safety and immunogenicity of an outer surface protein A vaccine in subjects with previous Lyme disease. *Journal of Infectious Diseases*, 172:1324–9.

Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al. (1998). Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *New England Journal of Medicine*, 339: 216–22.

Telford SR, Fikrig E (1995). Vaccination against Lyme disease caused by diverse *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Experimental Medicine*. 1995 Jan 1; 181(1):215–21.

11. Неблагоприятные реакции на менингококковую полисахаридную вакцину

Приготовление вакцины

Лицензированные менингококковые вакцины готовятся из подвергнутых очистке полисахаридов содержащихся в капсуле бактерий, в соответствии с требованиями действующего стандарта (ВОЗ, 1976а). Имеющиеся продукты включают полисахаридные вакцины моновалентной группы А или С, двухвалентной А+С или четырехвалентной А+С+У+W135. До введения вакцины лиофилизированные препараты восстанавливаются, при этом растворитель может содержать очень малую дозу тиомерсала. Разовая доза вакцины обычно содержит 50 мкг каждого антигена и вводится подкожно. Иммунизация вызывает ответную реакцию антител конкретной серологической группы и показана для борьбы с широко распространенными эпидемиями и локальными вспышками, а также для профилактики спорадических случаев заболевания менингококком у лиц, подверженных высокому риску. Недавно была введена в практику конъюгатная вакцина против менингококка С, которая получила широкое распространение в кампаниях вакцинации в Соединенном Королевстве.

Легкие неблагоприятные реакции

"Золотым стандартом" оценки частотности неблагоприятных реакций на вакцины является рандомизированное исследование двойным слепым методом, в ходе которого контрольной группе вводится доза плацебо, содержащая неактивное вещество. По очевидным этическим соображениям такая схема исследования никогда не использовалась для испытания менингококковых вакцин, поэтому контрольным группам вводилась либо какая-либо иная вакцина, либо не вводилось ничего. Во всех контролируемых исследованиях с использованием схемы вакцинации, предусматривающей инъекцию разовой или двухразовой дозы, полисахаридные вакцины переносились реципиентами хорошо и никакой серьезной реакции не показывали (WHO, 1976b). Местные реакции были частыми (до 71% реципиентов в одном исследовании), но слабыми, главным образом в виде местной эритемы, которая длилась 1–2 дня (Mäkelä et al., 1975; Mäkelä et al., 1977; Peltola et al., 1978; Griffiss et al., 1981; Hankins et al., 1982; Ambrosch et al., 1983; Peltola et al., 1985; Lepow et al., 1986; Lieberman et al., 1996; King et al., 1996).

Системные реакции

Наиболее типичной системной реакцией на полисахаридные вакцины является жар. В исследованиях, проводимых в контролируемых условиях, частотность преходящих фебрильных реакций с повышением температуры до 38,5°C и более составляла, согласно представленным данным, 0,6%–3,6% (Mäkelä et al., 1977; Hankins et al., 1982; King et al., 1996; Lieberman et al., 1996). Между частотностью и тяжестью общих реакций и остаточным содержанием бактериального эндотоксина в использованной серии вакцин была обнаружена определенная связь (Peltola et al., 1978). Однако нынешние полисахаридные вакцины подвергаются высокой степени очистки, поэтому системные реакции наблюдаются реже. В Квебеке в 1993 г. во время массовой кампании иммунизации с помощью двухвалентной вакцины А+С частотность жара составила, по представленным данным, 1,9%, однако реальная цифра была, вероятно, ниже (Saintonge, 1995). В ходе этой же кампании частотность всех аллергических реакций составила 9,2 на 100 000 доз. При этом среди приблизительно 1,2 миллиона привитых был отмечен единственный случай анафилактического шока без летального исхода (Yergeau et al., 1996). В Новой Зеландии, после вакцинации 130 000 детей было сообщено о 92 случаях преходящих симптомов нарушения периферийной двигательной и нервной сенсорной системы (Hood et al., 1989). Однако эти сообщения поступили от родителей, после того как средства массовой информации обратились к населению с просьбой сообщить о реакции на менингококковую вакцину. Что же касается медицинского заключения, то оно было сделано только по небольшому числу случаев, поэтому установить причинно-следственную связь было трудно.

Данных о повторной вакцинации опубликовано мало. В ходе двух небольших исследований среди детей было установлено, что частотность местных и системных реакций после второй и третьей дозы была не выше, чем после первой (Gold et al., 1979; MacDonald et al., 1998).

Прочие последствия

Полисахаридные вакцины вызывают у детей относительно слабую иммунную реакцию. В ходе недавно проведенного в Канаде исследования у детей, иммунизированных в возрасте 15–23 месяца, после введения через 12 месяцев второй дозы обнаружили симптомы серологической гипореспонсивности на полисахариды группы С (MacDonald et al., 1998). Иммунологическая невосприимчивость к полисахаридам группы С также наблюдалась и у взрослых (Granoff et al., 1998). Однако клиническая значимость этого явления неясна. На сегодняшний день повышенной опасности заболевания менингококком группы С у реципиентов вакцины не наблюдалось, даже у тех, кому была введена первая доза в возрасте до двух лет (Taunay et al., 1978; De Wals et al., 1996). Инактивированные вакцины считаются безопасными для плода. Среди 51 новорожденного ребенка, матери которых были вакцинированы против менингококка во время

беременности, документального подтверждения неблагоприятных последствий не было (McCormick et al., 1980).

Библиография

Ф. Амброш, Г. Видерман, П. Крой, А. М. Джордж (1983 г.). Иммуногенность и побочное действие новой четырехвалентной менингококковой вакцины. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, т. 61, № 2, сс. 51-56.

De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, et al. (1996). Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bulletin of the World Health Organization*, 74:407–11.

Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF, Gotschlich EC (1979). Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *Journal of Infectious Diseases*, 140:690–7.

Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL et al. (1998). Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 178:870–4.

Griffiss JM, Brandt BL, Broud DD (1981). Safety and immunogenicity of group Y and group W135 meningococcal capsular polysaccharide vaccines in adults. *Infection and Immunity*, 34:725–32.

Hankins WA, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL (1982). Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y, and W135 (41306). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 169:54–7.

Hood DA, Edwards IR (1989). Meningococcal vaccine – do some children experience side effects? *New Zealand Medical Journal*, 102:65–7.

King WJ, MacDonald NE, Wells G, et al. (1996). Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. *Journal of Pediatrics*, 28:196–202.

Lepow ML, Beeler J, Randolph M, Samuelson JS, Hankins WA (1986). Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *Journal of Infectious Diseases*, 154:1033–6.

Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, et al. (1996). Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 275:1499-1503.

McCormick JB, Gusmao HH, Nakamura S, et al (1980). Antibody response to serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born of mothers vaccinated during pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, 65:1141-4.

MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM (1998). Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal

polysaccharide vaccine in toddlers. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 280:1685–9.

Mäkelä PH, Käyhty H (1975). Effect of group-A meningococcal vaccine in army recruits in Finland. *Lancet*, ii:883–92.

Mäkelä PH, Peltola H, Käyhty H, et al (1977). Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b: a field trial in Finland. *Journal of Infectious Diseases*, 136suppl:S43–S50.

Peltola H, Käyhty H, Kuronen T, Haque N, Sarna S, Mäkelä PH (1978). Meningococcus group A vaccine in children three months to five years of age. *Journal of Pediatrics*, 92:818–22.

Peltola H, Safary A, Käyhty H, Karanko V, André FE (1985). Evaluation of two tetravalent (ACYW135) meningococcal vaccines in infants and small children: a clinical study comparing immunogenicity of O-acetyl-negative and O-acetyl-positive group C polysaccharides. *Pediatrics*, 76:91–6.

Saintonge F (1995). *Évaluation des réactions adverses associées au vaccin anti-méningococcique polysaccharidique de groupe A et de groupe C*. Montréal, Direction de la santé publique de Montréal-Centre.

Taunay AE, Feldman RA, Bastos C, et al. (1978). Assessment of the protection conferred by anti-group C meningococcal polysaccharide vaccine to 6 to 36 month-old children. *Reviews of the Institute Adolfo Lutz*, 38:77–82.

Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y (1996). Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Canadian Medical Association Journal*, 154:503–7.

ВОЗ (1976а). *Двадцать седьмой доклад Комитета экспертов ВОЗ по биологическим препаратам*. Женева, Всемирная организация здравоохранения (Серия технических докладов ВОЗ, No 594).

ВОЗ (1976б). *Доклад исследовательской группы ВОЗ. Борьба с цереброспинальным менингитом*. Женева, Всемирная организация здравоохранения (Серия технических докладов ВОЗ, No 588).

12. Неблагоприятные реакции на вакцину против кори– эпидемического паротита–краснухи

Приготовление вакцины

В настоящее время в мире производятся многочисленные аттенуированные *противокоревые вакцины*, изготовленные в большинстве случаев из штамма вируса «Эдмонстон». Применение находят также четыре вакцины, содержащие другие штаммы, в том числе «Ленинград-16», «Шанхай-191», САМ-70 и TD97. В большинстве случаев вирус выращивается на культуре клеток куриного эмбриона. Однако иногда аттенуация вакцин производится на диплоидных клетках человека. Большинство вакцин содержат небольшие дозы антибиотиков (например, 25 мкг неомидина на дозу), но некоторые не содержат. В качестве стабилизаторов используются сорбитол и желатин (Redd et al., 1999).

В мире используется более десяти *вакцинных штаммов против эпидемического паротита* («Джерил Линн», «Урабе», «Хошино», «Рубини», «Ленинград-3», «L-Загреб», «Мийахара», «Тории», НК М-46, S-12 и RIT 4385). Штамм «Джерил Линн» используется во многих странах. Большинство вакцин содержат 25 мкг неомидина на дозу. Некоторые изготовители в Японии и Европе производят живую вакцину против эпидемического паротита, содержащую штамм «Урабе Ам9». Однако опасения по поводу риска менингита, связанного с этой вакциной, вынудили некоторые страны отказаться от использования вакцинного штамма «Урабе» (WER 1992). Другие вакцины находят более ограниченное распространение. В большинстве случаев вирусы культивируются на фибробласте куриного эмбриона (например, вакцины, содержащие штаммы вируса «Джерил Линн» и «Урабе»), однако для некоторых вакцин в качестве исходного материала используются также фибробласты эмбриона перепелок и человека.

Большинство *вакцин против краснухи*, используемых в мире, содержат штамм вируса RA 27/3 (Plotkin, 1965). Единственным исключением являются вакцины, производимые в Японии, для изготовления которых используются иные штаммы вируса («Матсуба», DCRB 19, «Такахаси» и ТО-336). Все они выращены на культуре клеток почек кролика, а «Матсуура» – на фибробласте эмбриона перепелок. Штамм RA 27/3 используется наиболее часто в силу его устойчивой иммуногенности, создания резистентности к повторной инфекции и низкой частотности побочных эффектов (Plotkin et al., 1973). Живой вирус вызывает вирусемию и фарингеальные выделения, однако в обоих случаях они незначительны и не носят инфекционного характера (Plotkin & Orenstein, 1999).

а) ПРОТИВОКОРЕВАЯ ВАКЦИНА

Легкие неблагоприятные реакции

После введения вакцин, содержащих коревые антигены, нередко наблюдаются местные реакции. В течение 24 часов после вакцинации реципиенты могут ощущать боль и обнаруживать повышенную чувствительность в месте инъекции. Эти реакции носят, как правило, слабый и преходящий характер. В большинстве случаев они проходят сами по себе в течение двух-трех дней и не требуют дальнейшего медицинского наблюдения.

Использование вакцины может также вызывать легкие системные реакции. Противокоревая вакцина связывается с умеренным повышением температуры, которое наблюдается не более чем у 5% реципиентов и длится 1-2 суток. В большинстве случаев эти реакции носят случайный характер, поскольку в ходе одного из исследований, проконтролированных с использованием плацебо, повышение температуры наблюдалось менее чем у 2% реципиентов на 8-9 день после вакцинации (Peltola & Heinonen, 1986). Вакцинация против кори также вызывает сыпь приблизительно у 2% привитых. Сыпь обычно появляется через 7-10 дней после вакцинации и держится 2 дня.

После второй дозы вакцины с противокоревым компонентом слабые побочные эффекты проявляются реже (Chen et al., 1991) и, как правило, лишь у тех, кто не приобрел иммунитета после первой дозы (Davis et al., 1997). Лица, которым вводится вторая доза противокоревой вакцины, в подавляющем большинстве уже, возможно, приобрели иммунитет после первой дозы. Фактический показатель зависит от возраста, в котором они получили первую дозу, например, 9 из 10, если вакцинация была произведена в возрасте 12 месяцев, что должно было привести к немедленной и полной нейтрализации вакцинного вируса. Поэтому можно с полным основанием предположить, что опасность этих явлений будет снижаться на соответствующую величину, за исключением случаев аллергических реакций. Аналогичным образом, нет никаких причин полагать, что лица, получившие более 2 доз, будут подвергаться большей опасности неблагоприятных реакций.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Аллергические реакции, включая анафилактический шок:

Аллергические реакции в месте инъекции, в том числе крапивница, после применения вакцин против кори – паротита – краснухи (КПК), паротита – кори (ПК) или их компонентов наблюдаются редко. Реакции анафилаксии встречаются чрезвычайно редко. По оценкам, частотность анафилаксии варьируется в пределах от 1 на 20 000 до 1 на миллион введенных доз противокоревой вакцины (Stratton et al., 1994). Проведенные в последнее

время исследования позволяют утверждать, что реакции анафилаксии на эту вакцину вызываются не остаточными яичными протеинами, а другими компонентами вакцины. Анализ историй болезни показывает, что у лиц, показывающих реакции анафилаксии после вакцинации против КПК, происходило выделение антител IgE на желатин, который использовался в качестве стабилизатора в процессе производства вакцин (Kelso et al., 1993; Sakaguchi et al., 1995). Опасность серьезных отрицательных последствий у лиц, обнаруживающих аллергию на яйца, невелика. Испытание на прокалывание и внутрикожную реакцию с использованием противокоревых вакцин оказывает незначительное воздействие на конечную реакцию на эти вакцины, которые безо всякого риска вводились людям, страдающим сильной аллергией на яйца (Fasano et al., 1992; Kemp et al., 1990; James et al., 1995). Поэтому аллергия на яйца более не рассматривается в качестве показания против иммунизации с использованием противокоревых вакцин.

Энцефалопатия/энцефалит

Инфекция вирусом натуральной кори является причиной постинфекционного энцефаломиелита приблизительно в одном случае на 1000 инфицированных. Как минимум, у 50% пораженных этой болезнью она приводит к неизлечимым нарушениям центральной нервной системы. Считается, что этот синдром приобретает иммунологическим путем в результате перивенулярных демиелинизирующих повреждений. Хотя многие высказывают опасение по поводу того, что аттенуированная вакцина против кори может явиться причиной такого синдрома, Институт медицины Соединенных Штатов пришел к выводу о том, что на данный момент нет достаточных данных, которые позволили бы говорить о наличии или отсутствии причинно-следственной связи (Stratton et al., 1994). Не позволили установить наличие повышенной вероятности неврологических нарушений после вакцинации против кори и результаты 10-летнего последующего наблюдения в рамках Британского национального исследования энцефалопатии в детском возрасте (NCES), проведенного в Соединенном Королевстве (Miller, 1997). Анализ сообщений о случаях энцефалита после вакцинации против кори в Соединенных Штатах свидетельствовал о некотором образовании кластеров спустя 8–9 дней после иммунизации, что подтверждает, но не доказывает возможность того, что эта вакцина является причиной энцефалита (Weibel, 1998; Duclos, 1998). Вероятность поражения этой болезнью составляла менее 1 случая на 1 миллион или приблизительно в 1000 раз меньше чем вероятность поражения в результате кори.

Подострый склерозирующий лейкоэнцефалит (ПСЛ)

Вакцинация против кори снижает вероятность поражения этой болезнью, что подтверждается практически полной ликвидацией случаев ПСЛ после широкомасштабных кампаний по вакцинации против кори (Duken et al., 1989). Использование вакцины, содержащей живые вирусы кори, не приводит к повышению вероятности ПСЛ даже среди тех лиц, которые ранее перенесли корь или вакцинацию (Howson et al., 1991; Duclos & Ward, 1998).

Синдром Гийена–Барре

О случаях СГБ сообщалось после введения вакцины против КПК и ее компонентов, однако Институт медицины Соединенных Штатов проанализировал имеющиеся результаты исследований и пришел к выводу о том, что на данный момент нет достаточных данных, которые позволили бы говорить о наличии или отсутствии причинно-следственной связи (Stratton et al., 1994). Не позволили установить какую-либо причинно-следственную связь и результаты исследований, опубликованные в последнее время (Hughes et al., 1996; Silveira et al., 1997).

Приступы

В редких случаях введение вакцины, содержащей противокоревый компонент, может явиться причиной фебрильных приступов. Сопоставляя регистрационные данные о вакцинации с компьютеризованной базой данных о поступлении на госпитализацию больных в пяти округах Соединенного Королевства, было обнаружено (Farrington et al., 1995), что 67% поступивших больных с жалобой на фебрильные судороги, которые начались через 6–11 дней после вакцинации против КПК, объясняются действием коревого компонента вакцины (риск: 1 на 3000 доз). Связь между вакциной против КПК и остаточными нарушениями в виде приступов установлена не была (Stratton et al., 1994). Дети, которые страдают приступами или у которых кто-то страдает приступами в семье, подвергаются большому риску идиопатической эпилепсии, однако фебрильные судороги после вакцинации не приводят к повышению вероятности того, что у этих детей будет развиваться эпилепсия или другие неврологические расстройства. Дети, страдающие судорогами, могут подвергаться повышенному риску фебрильных судорог после вакцинации против КПК, однако этот риск, судя по всему, минимален (CDC, 1989).

Тромбоцитопения

В редких случаях вакцины, содержащие антигены кори, эпидемического паротита или краснухи, могут явиться причиной тромбоцитопении. Риск тромбоцитопении после вакцинации против КПК составляет от 1 на 30 000 до 1 на 40 000 привитых детей (Bottiger et al., 1987; Nieminen et al., 1993; Farrington et al., 1995). Клиническое течение этой болезни носит обычно преходящий и доброкачественный характер (Beeler et al., 1996). Риск тромбоцитопении после вакцинации против КПК может быть повышен у тех, у кого ранее был поставлен диагноз «иммунная тромбоцитическая пурпура», и особенно у тех, кто переболел ею после ранее введенной дозы вакцины против КПК (Stratton et al., 1994; Drachtman et al., 1994; Vlachy et al., 1996). Имеющиеся данные подтверждают причинно-следственную связь только с КПК, а не с компонентом кори. Иными словами, объяснить эти реакции тем или иным вирусным компонентом этой вакцины невозможно. Хотя этот вывод сделан на основе естественного течения болезни, тем не менее, он,

вероятно, в большей степени связан либо с компонентом кори, либо с компонентом краснухи.

В Таблице 5 подтверждается тот факт, что корь является серьезным заболеванием, дающим частые осложнения, и что вакцинация с помощью аттенуированного живого вируса практически не сопряжена ни с каким риском.

Таблица 5: Риск осложнений в результате заражения вирусом натуральной кори по сравнению с известными рисками вакцинации иммунокомпетентных лиц с помощью живого аттенуированного вируса

(по данным Duclos и Ward, 1998 г.)

| Осложнение | Риск после естественного заболевания* ^{a)} | Риск после вакцинации ^{b)} |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|
| Воспаление среднего уха | 7–9% | 0 |
| Пневмония | 1–6% | 0 |
| Диарея | 6% | 0 |
| Постинфекционный энцефаломиелит | 0,5–1 на 1000 | 1 на 1 000 000 |
| ПСЛ | 1 на 100 000 | 0 |
| Тромбоцитопения | - ^{c)} | 1 на 30 000 ^{d)} |
| Смерть | 0,1–1 на 1000 (до 5–15% в развивающихся странах) | 0 |

* Риск, измеренный в промышленно развитых странах. Риск в развивающихся странах точно не установлен, однако в целом он выше (Hussey et al., 1996).

^{a)} Риски после натуральной кори рассчитаны в виде отношения числа последствий к числу случаев.

^{b)} Риски после вакцинации рассчитаны в виде отношения числа последствий к числу доз.

^{c)} Хотя было несколько сообщений о заболевании тромбоцитопенией после кори, в том числе о кровотечении, этот риск не был должным образом определен количественно.

^{d)} О вероятности этого риска было сообщено после вакцинации против КПК. Объяснить его только компонентом кори нельзя.

КПК = корь, эпидемический паротит и краснуха;

ПСЛ = Подострый склерозирующий лейкоэнцефалит.

Воспаление кишечника и аутизм

В последние годы исследователи высказывают гипотезу о том, что вакцина против кори может быть связана с воспалением кишечника (ВК), включая болезнь Крона (Ekbom et al., 1990; Wakefield et al., 1993; Ekbom et al., 1994; Thompson et al., 1995; Wakefield et al., 1995; Ekbom et al., 1996). Одна исследовательская группа сделала предположение о том, что вакцина против кори может иметь отношение к развитию ВК и аутизма (Wakefield et al.,

1998). В научных кругах высказываются опасения относительно того, что исследования, на основе которых строятся эти гипотезы, страдают методологическими изъянами (Patriarca & Beeler, 1995; Farrington & Miller, 1995; MacDonald, 1995; Miller & Renton, 1995; Chen & DeStefano, 1998). Другое исследование не подтверждает эти гипотезы о наличии указанной связи (Liu et al., 1995; Iizuka et al., 1995; Feeney et al., 1997; Haga et al., 1996). В принципе, фактических данных, которые указывали бы на связь между вакциной против КПК и ВК или аутизмом, нет. Утверждаемая связь между вакцинацией против кори и болезнью Крона и аутизмом строится на слабой научной базе и опровергается результатами огромной научно обоснованной работы (Duclos & Ward, 1998).

в) ВАКЦИНА ПРОТИВ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА

Легкие неблагоприятные реакции

После введения вакцины, содержащей антиген эпидемического паротита, нередко наблюдаются местные реакции. В течение 24 часов после вакцинации реципиенты могут испытывать боль и обнаруживать повышенную чувствительность в месте инъекции. Эти реакции, как правило, слабы и преходящи. В большинстве случаев они проходят сами по себе в течение двух-трех дней и не требуют дальнейшего медицинского наблюдения. Применение этих вакцин может также вызывать слабые системные реакции. Наиболее распространенные побочные эффекты включают паротит и слабый жар. Симптомы паротита проявляются обычно через 10–14 дней после вакцинации (Fescharek et al., 1990).

Как правило, различия в показателях легких реакций на различные штаммы, как представляется, небольшие. Например, околоушная или подчелюстная отечность наблюдается у 1,6% детей, которым была введена вакцина «Джерил Линн», и у 1–2% тех, кому была введена вакцина «Урабе» (Porow-Kraupp et al., 1986). Вместе с тем данные последующего обследования в Канаде показывают гораздо более значительное различие в показателях паротита в случае применения штамма «Урабе» по сравнению со штаммом «Джерил Линн».

Применение вакцины против эпидемического паротита также связывается с сыпью, зудом и пурпурой, однако эти реакции встречаются нечасто. С биологической точки зрения есть вероятность того, что орхит (Kuczyk et al., 1994), артрит (Nakayama et al., 1990; Nussinovitch et al., 1995), нейросенсорная глухота (Stewart & Prabhu, 1993; Nabe-Nielsen & Walter, 1988) и острый миоцит (Rose et al., 1996) также могут проявляться после вакцинации против эпидемического паротита, однако эти реакции редки. По данным вышеупомянутого обследования в Канаде, существует повышенный, хотя и небольшой, риск орхита в случае штамма «Урабе» по сравнению со штаммом «Джерил Линн».

Тяжелые неблагоприятные реакции

Асептический менингит

Некоторые аттенуированные вакцины против эпидемического паротита связываются с асептическим менингитом. Инкубационный период после иммунизации составляет 2–3 недели, и клиническое течение примерно такое же, как и в случае натурального заболевания (McDonald et al., 1989). Риск проявления этого осложнения варьируется в зависимости от штамма вакцины и изготовителя:

- **Штамм «Джерил Линн».** Данных, свидетельствующих о том, что этот штамм может явиться причиной асептического менингита, нет. Проведенное в Соединенных Штатах ретроспективное исследование случаев госпитализации больных с диагнозом «эпидемический паротит», поступивших за 10 последних лет, позволило выявить только один случай асептического менингита на 100 000 доз вакцины против КПК, содержащей штамм «Джерил Линн», которая была введена детям в возрасте 12-23 месяцев (Black et al., 1997). Другое исследование выявило 1 случай на 1,8 миллиона введенных доз (Nalin, 1992). Еще в одном исследовании на это осложнение приходится 0,1 случая на 100 000 доз (Fescharek et al. 1990). Эта реакция наблюдается столь редко, что в случае ее проявления в связи с применением вакцины, она, по всей вероятности, представляет собой случайное совпадение.
- **Штамм «Ленинград-3».** Определенная причинно-следственная связь была установлена между вакцинными штаммами «Урабе», «Ленинград-3» и L-Z против эпидемического паротита и асептическим менингитом (Miller et al., 1993; Stratton et al., 1994; Black et al., 1997, Galazka et al., 1999). В Словении пассивный эпиднадзор за период 1979–85 гг. выявил 20-100 случаев асептического менингита на 100 000 доз вакцины против КПК, содержащей штамм «Ленинград-3» (Kraigher 1990, Cizman M et al., 1989).
- **Штамм «Ленинград-Загреб» (LZ).** Вспышка асептического менингита была отмечена в Бразилии после использования этого штамма в 1998 году в ходе одной из кампаний. В течение недели, на которую пришлось пиковое значение во время вспышки, отмеченный коэффициент заболеваемости составил 4,22-1,36 на 100 000 жителей, что в 70 раз выше аналогичного показателя, характерного для периода, предшествующего кампании (Dougado 2000). В Словении было зарегистрировано 20 случаев на 100 000 доз (Fescharek et al., 1990). Кроме того, в Словении было отмечено 2 случая асептического менингита на 100 000 доз (A. Kraigher, unpublished data). Из Хорватии сообщалось о 90 случаях на 100 000 доз (Tesovic et al., 1993).
- **Штамм «Рубини».** Этот штамм дает относительно низкую иммуногенность, и его применение, по имеющимся данным, как правило,

не вызывает асептического менингита. Однако в Италии исследование методом «случай-контроль» позволило установить, что дети, вакцинированные с использованием штамма «Рубини», подвергаются большему риску эпидемического паротита, чем в случае применения вакцинного штамма «Урабе» или «Джерил Линн» (Benevento 1998). В Португалии, несмотря на высокую степень охвата вакцинацией против КПК, продолжаются крупные эпидемии эпидемического паротита. Пиковая частотность заболеваний эпидемическим паротитом пришлась на то время, когда Португалия перешла на использование вакцины против КПК с компонентом на основе штамма «Рубини» (Dias et al., 1996).

- **Штамм «Урабе».** После получения сообщений о случаях асептического менингита, которые по времени связывались с применением вакцины против КПК, содержащей штамм «Урабе», Канада изъяла из продажи всю эту вакцину (Furesz et al., 1990). Исследование, проведенное в Ноттингеме (Соединенное Королевство), выявило 9 случаев асептического менингита на 100 000 доз (Miller et al., 1993). В результате этого Соединенное Королевство отказалось от дальнейших закупок этой продукции. В результате одного из исследований, проведенных в Японии, было выявлено 49 случаев асептического менингита на 100 000 доз, содержащих штамм «Урабе» местного производства (Sugiura et al., 1991). По результатам дальнейшего исследования, этот показатель составил 100 случаев на 100 000 доз (Ueda et al., 1995).

с) ВАКЦИНА ПРОТИВ КРАСНУХИ

Легкие неблагоприятные реакции

После введения вакцины, содержащей антиген краснухи, нередко наблюдаются локализованные реакции. В течение 24 часов после вакцинации реципиенты могут испытывать боль и обнаруживать повышенную чувствительность в месте инъекции. Эти реакции, как правило, слабы и преходящи. В большинстве случаев они проходят сами по себе в течение двух-трех дней и не требуют дальнейшего медицинского наблюдения.

Применение вакцины против краснухи может также вызывать слабые системные реакции. У вакцинированных лиц иногда развивается легкая форма болезненного состояния, сопровождающаяся жаром, сыпью, лимфаденопатией, фарингитом и головной болью. Риск неблагоприятных последствий после вакцинации против краснухи меняется с возрастом.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Артралгия, артрит и артропатия

Вакцины против краснухи могут связываться с болями в суставах. Преходящая боль в суставах наблюдается более чем у 25% женщин в

постпубертатном возрасте (Freestone et al., 1971). На артрит приходится только 10% этих случаев. Вместе с тем у детей, которым вводится вакцина против КПК, такие отрицательные реакции наблюдаются очень редко (менее 1%) (Rowlands & Freestone, 1971). Симптомы обычно начинают проявляться через одну-три недели после вакцинации и длятся от одного дня до трех недель. Институт медицины Соединенных Штатов проанализировал имеющиеся результаты исследований и пришел к заключению о том, что хотя данные и подтверждают причинно-следственную связь между вакциной против краснухи и случаями хронического артрита у взрослых, тем не менее, полученные выводы носят ограниченный характер (Howson et al., 1991). Однако опубликованные совсем недавно результаты исследований показывают, что риск хронической артропатии у женщин, которым была введена вакцина 27/3 против краснухи, не повышается, и, как следствие, не подтверждают заключение вышеупомянутого института (Slater et al., 1995; Frenkel et al., 1996; Ray et al., 1997). Одно исследование позволило сделать вывод о том, что в пограничных состояниях существует статистически значимое небольшое повышение риска (Tingle et al., 1997).

Несмотря на риск преходящей артралгии или артрита у женщин в постпубертатном возрасте, необходимо принимать меры по выявлению и вакцинации женщин в репродуктивном возрасте, которые могут подвергаться опасности заболевания краснухой. Это поможет предотвратить дефекты развития, связанные с врожденным синдромом краснухи (ВСК). Натуральная инфекция краснухи может оказать пагубное воздействие на течение беременности, включая гибель плода, преждевременные роды и целый ряд врожденных дефектов. Инфекция краснухи может оказать негативное воздействие приблизительно на 85% беременных женщин, если они заболеют ею в течение первых трех месяцев беременности. Применение вакцины против краснухи во время беременности не оказывает никакого отрицательного воздействия на плод.

Аттенуированный штамм вируса, содержащийся в применяемой в настоящее время вакцине против краснухи, может занести инфекцию в плод в редких случаях, но никаких данных, свидетельствующих о том, что внутриутробная инфекция может нанести вред, нет. Теоретический максимальный риск ВСК после введения вакцины, составляющий 1,6%, гораздо ниже риска серьезных врожденных дефектов, вызванных во время беременности не ВСК, а иными факторами (Plotkin & Orenstein, 1999). Наблюдаемый риск был равен нулю. Поэтому, в силу не подтвержденного данными теоретического риска и в силу невозможности доказать нулевой риск, установленный факт беременности является противопоказанием для введения вакцины, содержащей штамм вируса краснухи. В этой связи рекомендуется отложить зачатие на месяц после вакцинации. Если же вакцинация сделана беременной женщине, то это *не* следует рассматривать в качестве показания для прерывания беременности.

d) АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

Во многих странах детям обычно вводится ассоциированная вакцина, содержащая антигены либо кори – паротита – краснухи (КПК), либо кори – краснухи (КК). Ассоциированная вакцина вызывает иммунологическую реакцию, аналогичную той, которая вызывается дозами отдельных антигенов (Decker & Edwards, 1999). В ходе недавнего исследования было проведено сравнение реактогенности и иммуногенности двух вакцин против КПК, производимых двумя изготовителями (Usonis et al., 1999). Исследователи обнаружили различия в распространенности среди вакцинированных лиц местных реакций (боль, покраснение и опухоль в месте инъекции), которые, скорее всего, являются следствием различных показателей рН. Безопасность и иммуногенность этих вакцин, судя по всему, одинакова.

Легкие неблагоприятные реакции

При использовании ассоциированных вакцин (против КК или КПК) могут наблюдаться слабые реакции, аналогичные описанным выше. Использование вакцины против КК может привести к легким формам лимфаденопатии, крапивницы, сыпи, недомогания, фарингита, лихорадки, головной боли, головокружения, тошноты, рвоты, диареи, полиневрита, артралгии и артрита.

После вакцинации против КПК наиболее распространенной реакцией является жар. Приблизительно у 5–15% детей наблюдается умеренное повышение температуры в течение 12 дней после вакцинации (CDC, 1998). В большинстве случаев эти реакции носят случайный характер, поскольку температура наблюдается менее чем у 2% детей через 8–9 дней после вакцинации, сопровождаемой контролем с помощью плацебо (Peltola & Heinonen, 1986). Вакцинация против кори также является причиной сыпи, которая наблюдается примерно у 2% реципиентов вакцины. Сыпь обычно появляется на 7–10 день после вакцинации и держится 2 дня. В редких случаях после введения вакцины против КПК наблюдаются симптомы преходящей лимфаденопатии и эпидемического паротита (CDC, 1998).

Тяжелые неблагоприятные реакции

Тип и распространенность тяжелых реакций не отличаются в значительной степени от описанных реакций, наблюдаемых при отдельной вакцинации против КПК.

Изменение иммунокомпетентности

У лиц с нарушенной иммунной системой, в том числе у ВИЧ-инфицированных, может наблюдаться временное усиление репликации вакцинных вирусов. В историях болезни причины смерти некоторых лиц с сильно нарушенной иммунной системой связываются с коревой инфекцией в результате вакцинации (Stratton et al., 1994; CDC, 1996). Что касается эпидемического паротита или краснухи, то таких данных нет. Вакцины,

содержащие антигены кори, эпидемического паротита и краснухи, создают теоретическую угрозу для лиц с сильно нарушенной иммунной системой. В тех случаях, когда это возможно, врачу следует установить на основе клинических и лабораторных анализов, страдает ли данное лицо сильными иммунологическими расстройствами. В большинстве случаев в развивающихся странах проверка на ВИЧ и определение степени иммунодефицита невозможны. Практика иммунизации должна строиться на принципах обеспечения сбалансированности между отдаленным риском усиления репликации у человека, инфицированного ВИЧ, и известным высоким риском летального исхода или серьезных осложнений в случае его заражения корью.

Библиография

Alderslade R, Bellman MH, Rawson NSB, et al. (1981). The National Childhood Encephalopathy Study: a report on 1000 cases of serious neurological disorders in infants and young children from the NCES research team. In *Department of Health and Social Security. Whooping cough: reports from the Committee on the Safety of Medicines and the Joint Committee on Vaccination and Immunization*. London, Her Majesty's Stationery Office.

AAP – American Academy of Pediatrics (1997). Measles. In: Peter G, ed. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL, AAP, 1997:344.

Beeler J, Varricchio F, Wise R (1996). Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990–1994). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 15: 88–90.

Benevento and Compobasso Pediatricians Network for Control of Vaccine-Preventable Diseases (1988). Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against measles, rubella and mumps. *Vaccine*, 16; 818-822.

Black S, Shinefield H, Ray P, et al. (1997). Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles–mumps–rubella vaccination in one- to two- year old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 16: 500–3.

Bottiger M, Christenson B, Romanus V, Taranger J, Strandell A (1987). Swedish experience of two-dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps, and rubella. *British Medical Journal (Clin Res Ed)*, 295:1264–7.

Buynak EB, Hilleman MR (1966). Live attenuated mumps virus 1. Vaccine development. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 123:7.

CDC (1989). Centers for Disease Control and Prevention. *Adverse events following immunization*. Atlanta, US Department of Health and Human Services, Public Health Service (Surveillance Report no. 3, 1985–1986).

CDC (1998). Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and

congenital rubella syndrome and control of mumps. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 47(RR-8):1–57.

CDC (1996). Centers for Disease Control and Prevention. Measles pneumonitis following measles–mumps–rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996, 45(28): 603–6.

Chen RT, DeStefano F (1998). Vaccine adverse events: causal or coincidental [comment]. *Lancet*, 351:611–612.

Chen RT, Moses JM, Markowitz LE, Orenstein WA (1991). Adverse events following measles–mumps–rubella and measles vaccinations in college students. *Vaccine*, 9:297–299.

Cizman M et al. (1989). Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 8; 302-308.

Davis RL, Marcuse E, Black S, et al. (1997). MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: A comparison of adverse clinical events after immunization on the Vaccine Safety Datalink (VSD) project. *Pediatrics*, 100:767–771.

Decker MD, Edwards KM (1999). Combination Vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:508–530.

Dias JA et al. (1996). Mumps epidemic in Portugal despite high vaccine coverage - preliminary report. *Eurosurveillance*, 1; 25-28.

Dourado I, Cunha S, Barreto M. Adverse events associated with the MMR vaccine containing the Leningrad-Zagreb strain in the states of Mato Grosso do Sul and Matto Grosso during the 1998 vaccination campaigns. Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases. PAHO, Washington.

Drachtman RA, Murphy S, Ettinger LJ, et al. (1994). Exacerbation of chronic thrombocytopenic purpura following measles–mumps–rubella immunization. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 148:326–7.

Duclos P, Ward BJ (1998). Measles vaccines: A review of adverse events. *Drug Safety*, 6:435–54.

Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC (1989). Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatric Neurology*, 6:339–41.

Ekbom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM (1990). Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case–control study. *American Journal of Epidemiology*: 132:1111–9.

Ekbom A, Daszak P, Kraaz W, Wakefield AJ (1996). Crohn's disease after in-utero measles exposure. *Lancet*, 348:515–7.

Ekbom A, Wakefield AJ, Zack MM, Adami, HO (1994). Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet*, 344:508–10.

-
- Farrington CP, Pugh S, Colville A, et al. (1995). A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet*, 345:567–569.
- Farrington P, Miller E (1995). Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease [letter]. *Lancet*, 345:1362.
- Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA (1992). Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *Journal of Pediatrics*, 120:878–81.
- Feeney M, Clegg A, Winwood P, Snook J (1997). A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet*, 350:764–6.
- Fescharek R, Quast U, Maass G, et al. (1990). Measles–mumps vaccination in the FGR: An empirical analysis after 14 years of use. II. Tolerability and analysis of spontaneously reported side effects. *Vaccine*, 8:446–456.
- Freestone DS, Prydie J, Smith SG, Laurence G (1971). Vaccination of adults with Wistar RA 27/3 rubella vaccine. *Journal of Hygiene*, 69:471–7.
- Frenkel LM, Nielsen K, Garakian A, Jin R, Wolinsky JS, Cherry JD (1996). A search for persistent rubella virus infection in persons with chronic symptoms after rubella and rubella immunization and in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical Infectious Diseases*, 22:287–94.
- Furesz J, Contreras G (1990). Vaccine-related mumps meningitis - Canada. *Canadian Disease Weekly Report*, 16 (50); 253-254.
- Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A (1999). Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bulletin of the World Health Organization*, 77:3–14.
- Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K, et al. (1996). Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut*, 38:211–5.
- Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, eds. (1991). *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines*. Washington, DC, National Academy Press, 1991:86–124.
- Hughes R, Rees J, Smeeton N, Winer J (1996). Vaccines and Guillain–Barré syndrome. *Lancet*, 312:1475–6.
- Hussey GD, Clements CJ (1996). Clinical problems in measles case management. *Annals of Tropical Diseases* 16: 307-317.
- Iizuka M, Nakagomi O, Chiba M, Ueda S, Masamune O (1995). Absence of measles virus in Crohn's disease [letter]. *Lancet*, 345:199.
- James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA (1995). Safe administration of measles vaccine to children allergic to eggs. *New England Journal of Medicine*, 332:1262–6.
- Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW (1993). Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 91:867–872.

Kemp A, Van Asperen P, Mukhi A (1990). Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. *American Journal of Diseases of Children*, 144:33-5.

Kraigher A (1990). Monitoring side-effects and adverse events following immunization against measles and mumps in a national vaccination programme in Slovenia from 1982 to 1986. Dissertation, Medical Faculty, Zagreb, Croatia.

Kuczyk MA, Denil J, Thon WF, et al. (1984). Orchitis following mumps vaccination in an adult. *Urologia Internationalis*, 53:179-180.

Liu Y, van Kruiningen HJ, West AB, Cartun RW, Cortot A, Colombel JF (1995). Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn's disease. *Gastroenterology*: 108:1396-404.

MacDonald TT (1995). Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease [letter]. *Lancet*, 345:1363-4.

McDonald JC, Moore DL, Quennec P (1989). Clinical and epidemiological features of mumps meningoencephalitis and possible vaccine-related disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 8:751-755.

WER (1992). Meningitis associated with measles-mumps-rubella vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 67:301-2.

Miller D, Renton A (1995). Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease [letter; comment]. *Lancet*, 345:1363.

Miller D, Wadsworth J, Diamond J, Ross E (1997). Measles vaccination and neurological events [letter]. *Lancet*, 349:729-730.

Miller E, Goldacre M, Pugh S, et al. (1993). Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet*, 341:979-95.

Nabe-Nielsen J, Walter B (1988). Unilateral total deafness as a complication of the measles-mumps-rubella vaccination. *Scandinavian Audiology Suppl*, 30:69-70.

Nakayama T, Urano T, Osano M, et al. (1990). Evaluation of live trivalent vaccine of measles AIK-C strain, mumps Hoshino strain and rubella Takahashi strain, by virus-specific interferon-gamma production and antibody response. *Microbiology and Immunology*, 34:497-508.

Nalin D (1992). Evaluating mumps vaccines {letter: comment}. *Lancet*, 339:335.

Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT, Maki-pernaa A, Kekomaki R (1993). Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatrica*, 82:267-70.

Nussinovitch M, Harel L, Varsano I (1995). Arthritis after mumps and measles vaccination. *Archives of Disease in Childhood*, 72:348-349.

Patriarca PA, Beeler JA (1995). Measles vaccination and inflammatory bowel disease [comment]. *Lancet*, 345:1062-63.

Peltola H, Heinonen O (1986). Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet*, 1:939-42.

Plotkin SA, Cornfeld D, Ingalls TH (1965). Studies of immunization with living rubella virus: Trials in children with a strain cultured from an aborted fetus. *American Journal of Diseases of Children*, 110:381–389.

Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL (1973). Immunologic properties of RA 27/3 rubella virus vaccine. *J. JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 225:585–590.

Plotkin SA, Wharton M. Mumps Vaccine (1999). In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:267–292.

Plotkin SA (1996). History of rubella and the recent history of cell culture. In Plotkin S, Fantini B, eds. *Vaccinia, Vaccination, Vaccinology: Jenner, Pasteur, and their successors*. Paris, Elsevier, 1996:271–282.

Plotkin SA (1999). Rubella Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:409–440.

Popow-Kraupp T, Kundi M, Ambrosch F, et al. (1986). A controlled trial for evaluating two live attenuated mumps-measles vaccines (Urabe Am 9-Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten) in young children. *Journal of Medical Virology*, 18:69–79.

Ray P, Black S, Shrinefield H (1997). Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 278:551–6.

Redd SC, Markowitz LE, Katz SL (1999). Measles Vaccine. in Plotkin SA, Orenstein WA, eds.. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:222–266.

Rose C, Viget N, Copin MC, et al. (1996). Myosite aiguë sévère et transitoire après vaccination ourlienne (Imovax-Oreillons). *Thérapie*, 51:87–89.

Rowlands DF, Freestone DS (1971). Vaccination against rubella of susceptible schoolgirls in Reading. *J Hygiene*, 69:579–86.

Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S (1995). IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 96:563–65.

Silveira CM, Salisbury DM, de Quadros CA (1997). Measles vaccination and Guillain–Barré syndrome. *Lancet*, 349:14–6.

Slater PE, Ben-Zvi T, Fogel A, Ehrenfield M, Ever-Hadani S (1995). Absence of an association between rubella vaccination and arthritis in under-immune postpartum women. *Vaccine*, 13:1529–32.

Stewart BJA, Prabhu PU (1993). Reports of sensorineural deafness after measles–mumps–rubella immunization. *Archives of Disease in Childhood*, 69:153–154.

Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, Jr., eds (1994). *Adverse events associated with childhood vaccines: Evidence bearing on causality*. Washington, DC, National Academy Press.

Sugiura A, Yamada A (1991). Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 10; 209-213.

Tesovic G, Begovic J, Bace A (1993). Aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine. *Lancet*, 341; 1541.

Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ (1995). Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet*, 345:1071–4.

Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M et al. (1997). Randomized double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunization in seronegative women. *Lancet*, 349:1277–81.

Ueda K et al. (1995). Aseptic meningitis caused by measles-mumps-rubella vaccine in Japan. *Lancet*, 346; 701-702.

Usonis V, Bakasenas V, Kaufhold A, Chitour K & Clemens R (1999). Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 18(1):42-48.

Vlacha V, Forma EN, Miron D, Peter G (1996). Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles–mumps–rubella vaccination. *Pediatrics*, 97:738–9.

Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE (1995). Crohn's Disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology*, 108:911–16.

Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. (1998). Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and regressive developmental disorder in children. *Lancet*, 351:637–41.

Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, et al. (1993). Evidence of persistent measles infection in Crohn's Disease. *Journal of Medical Virology*, 39:345–53.

Weibel RE, Caserta V, Benor DE, Evans G (1998). Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further-attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Pediatrics*, 101:383–7.

13. Неблагоприятные реакции на пневмококковую вакцину

Приготовление вакцины

Нынешние пневмококковые вакцины, введенные в практику с 1983 года, включают либо 14, либо 23 подвергнутых очистке капсульных полисахаридных антигенов *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F. Одна доза (0,5 ml) 23-валентной вакцины содержит 25 µg каждого капсульного полисахаридного антигена, растворенных в изотоническом соляном растворе с добавлением в качестве консерванта фенола (0,25%) или тиомерсала (0,01%) без адьюванта.

В настоящее время проводится целая серия клинических испытаний нового поколения пневмококковых вакцин. Эти белково-полисахаридные соединения, известные под названием конъюгатных вакцин, содержат 7-11 отдельных полисахаридов, связанных с белковым носителем, и индуцируют иммунологическую память. Эти вакцины должны обеспечивать возможность защиты даже у детей в возрасте до 2 лет и снижать передачу пневмококка в условиях скопления людей (WHO, 1999).

Легкие неблагоприятные реакции

Полисахаридная пневмококковая вакцина в общем и целом считается безопасной, что подтверждается результатами клинического опыта ее применения начиная с 1977 г., когда она была лицензирована. Приблизительно у половины людей, которым вводится пневмококковая вакцина, наблюдаются слабые местные побочные реакции (например, боль в месте инъекции, эритема и опухание). Эти реакции обычно длятся до 48 часов. Умеренные системные реакции (например, жар и миалгия) и более тяжелые реакции (например, местное уплотнение) встречаются редко. Внутрикожное введение может вызвать тяжелые местные реакции и поэтому непригодно. Мета-анализ результатов девяти рандомизированных контролируемых испытаний эффективности пневмококковой вакцины показал наличие местных реакций среди приблизительно одной трети из 7531 пациента, которому была введена вакцина (Fine, 1994).

Тяжелые неблагоприятные реакции

О тяжелых системных неблагоприятных реакциях (например, анафилактическом шоке) после введения вакцины сообщается редко (CDC, 1989; Fedson, 1994). Fine и другие не упоминали о тяжелых фебрильных или анафилактических реакциях в упомянутом выше мета-анализе (по

7531 пациенту). Неврологические нарушения (например, синдром Гийена–Барре) не связываются с применением пневмококковой вакцины. Хотя предварительные данные предполагают, что пневмококковая вакцина может являться причиной временного увеличения репликации среди ВИЧ-инфицированных (Brichacek et al., 1996), истинное значение этого предположения неизвестно.

Неблагоприятные реакции после ревакцинации

Ранее проведенные исследования указывают на то, что местные реакции (т.е. реакции по типу феномена Артюса) у взрослых, которым была введена вторая доза 14-валентной вакцины в течение двух лет после первой дозы, проявляются в более тяжелой форме по сравнению с теми, которые наблюдались после первой вакцинации (CDC, 1989; Borgono et al., 1978). Однако дальнейшие исследования позволили сделать предположение о том, что ревакцинация, которая проводится с перерывом более 4 лет, не является причиной увеличения степени распространенности неблагоприятных побочных эффектов (CDC, 1989; Mufson, 1984; Rigau-Perez, 1983). В ходе одного исследования было установлено значительное повышение частотности местных реакций у тех, кому было введено более одной дозы вакцины (Snow et al., 1995). Анализ наблюдения за 1000 человек пожилого возраста, привлеченных для этой цели Организацией «Медикэар», которым была введена вторая доза пневмококковой вакцины, показал, что необходимость их госпитализации в течение 30 дней после вакцинации была, как представляется, ненамного выше, чем у примерно 66 000 человек, которые были вакцинированы впервые (Snow et al., 1995). На сегодняшний день нет данных, которые позволили бы оценить степень распространенности отрицательных реакций среди лиц, которым было введено более двух доз пневмококковой вакцины.

Библиография

Borgono JM, McLean AA, Vella PP, et al. (1978). Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 157:148–54.

Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M (1996). Increased plasma HIV-1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 174:1191–9.

National consultative committee on immunization (1998). *Canadian Immunization Guide*, 5th edition, Directorate General for Health, Disease Control Laboratory, Health Canada.

CDC (1997). Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46(No.RR-8):1–24.

CDC (1989). Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 38:64–8,73–6.

Fedson DS, Musher DM (1994). Pneumococcal vaccine. In Plotkin SA, Mortimer EA Jr eds. *Vaccines* 2nd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1999:517–63.

Fedson DS, Musher DM, Eskola J (1999). Pneumococcal Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:553–608.

Fine MF, Smith MA, Carson CA et al. (1994). Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 154:2666–77.

Mufson MA, Krause HE, Schiffman G (1984). Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 177:220–5.

Rigau-Perez JG, Overturf GD, Chan LS, Weiss J, Powars D (1983). Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2:199–202.

Rodriguez R (1995). Safety of pneumococcal revaccination. *Journal of General Internal Medicine*, 10:511–2.

Snow R, Babish JD, McBean AM (1995). Is there any connection between a second pneumonia shot and hospitalization among Medicare beneficiaries? *Public Health Reports*, 110:720–5.

WHO (1999). Pneumococcal vaccines WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 74:177–83.

14. Неблагоприятные реакции на полиомиелитную вакцину

а) ПЕРОРАЛЬНАЯ ПОЛИОМИЕЛИТНАЯ ВАКЦИНА (ППВ)

Приготовление вакцины

Приготовлением ППВ с использованием предоставляемого ВОЗ посевного материала вакцины Сэбина занимается примерно 18 изготовителей, разбросанных по всему миру. Большинство изготовителей выращивают вирус на культурах, содержащих клетки почек обезьян и перевивающиеся клеточные линии (клетки Веро или диплоидные клетки). ППВ содержит штаммы трех типов вируса полиомиелита, которые известны как инфекционные для человека. Титры рассчитанной на человека дозы являются следующими:

- 10^6 ТЦД₅₀ для типа 1;
- 10^5 ТЦД₅₀ для типа 2;
- $10^{5,7}$ ТЦД₅₀ для типа 3.

Каждая доза ППВ содержит остаточные количества (менее 25 мкг) антибиотиков, включая стрептомицин и неомидин. Кроме того, в качестве стабилизатора добавлен $MgCl_2$. Никаких адъювантов или консервантов в вакцине не присутствует (Sutter et al., 1999).

Легкие неблагоприятные реакции

Как правило, ППВ переносится хорошо. Обычных побочных эффектов ППВ не вызывает.

Тяжелые неблагоприятные реакции

Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП)

Главная тяжелая неблагоприятная реакция на ППВ – это ВАПП. Данное состояние описывается как "острый вялый паралич, наступающий через 4-30 дней после введения ППВ или 4-75 дней после контакта с лицом, получившим ППВ, с неврологическим расстройством, продолжающимся в течение 60 дней после первых проявлений, или со смертельным исходом". Точный показатель частотности ВАПП разнится в зависимости от исследования и используемой методологии измерения. Частотность ВАПП при первой прививке выше, чем при повторных. Она варьируется от 1 случая

на 1,4 млн. до 1 случая на 3,4 млн. первых прививок. По данным организованного в 1969 г. ВОЗ совместного исследования, частотность ВАПП составляет 1 случай на 5,9 млн. прививок для привитых и 1 случай на 6,7 млн. для контактной передачи.

Данные проведенных исследований говорят о том, что между развивающимися и промышленно развитыми странами никакой существенной разницы в уровне частотности ВАПП нет. В странах, где до недавнего времени имела место широкая циркуляция дикого вируса, ВАПП чаще встречается у детей и привитых, чем у взрослых и контактных непривитых лиц. Это объясняется, в частности, меньшим числом восприимчивых к инфекции лиц среди взрослых по причине недавно приобретенного ими натурального иммунитета и проведением иммунизации всех детей одновременно в рамках массовых кампаний по ликвидации полиомиелита. ВАПП чаще встречается у лиц с нарушенной иммунной системой. Ни одно исследование не показало передачи ВАПП, при которой возникает новый случай ВАПП.

Таблица 6. Частота вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (1 случай на "х" миллионов прививок)

| Исследование (источник) | Коэффициент для привитых, получивших первую прививку* (число случаев ВАПП) | Коэффициент для привитых в целом (число случаев ВАПП) | Коэффициент для контактной передачи (число случаев ВАПП) | Общий коэффициент |
|--|--|---|--|-------------------|
| Канада (Varughese, 1989) | - | 1:9,5 (4) | 1:3,2(12) | - |
| Англия и Уэльс (Jose, 1991) | 1:0,7(6) | 1:2,0(9) | 1:4,5(4) | 1:1,4 |
| ФРГ (Maass, 1987) | - | 1:4,4(21) | 1:15,5(6) | 1:3,4 |
| Италия (Novello, 1987) | - | 1:8,1(1) | 1:4,1(2) | 1:2,7 |
| Латинская Америка (Andrus, 1995) | 1:1,2(24) 1:1,1(27) | 1:3,6(85) 1:2,7(114) | 1:5,6(54) 1:3,3(91) | 1:2,2 1:1,5 |
| США (CDC, 1996) | 1:1,4(40) | 1:6,2(72) | 1:5,7(53) | 1:2,4 |
| Сотрудническое исследование ВОЗ в 13 странах (Esteves, 1988) | - | 1:5,9 | 1:6,7 | 1:3,2 |

* Наибольшая степень полноты и сравнимости, вероятно, характерна для данных по коэффициентам для привитых, получивших первую прививку, поскольку сравнение коэффициентов по повторным прививкам является методологически более сложным.

Синдром Гийена-Барре

Имеющиеся на сегодняшний день данные не свидетельствуют об увеличении риска возникновения СГБ в результате введения ППВ (CDC, 1996). Исследования, проведенные в Финляндии в 1980-х гг., позволили сделать предположение о повышении числа случаев СГБ после проведения массовой вакцинации с применением ППВ (Kinnunen et al., 1989; CDC, 1997; Uhari et al., 1989). На этом основании Институт медицины США сделал вывод о наличии связи между ППВ и СГБ (Stratton et al., 1994). Однако уже после того, как ИМ США сделал этот вывод, полученные в Финляндии результаты были подвергнуты повторному анализу, в результате которого были выявлены другие факторы, приведшие к увеличению числа случаев СГБ. К этим факторам относятся разразившаяся в то время эпидемия гриппа и широко распространенная тогда циркуляция дикого полиовируса типа III (Kinnunen et al., 1998). В тот же период времени в США было проведено еще одно исследование по наблюдению за этим феноменом. Полученные результаты не подтвердили наличия причинно-следственной связи между ППВ и СГБ. (Rantala et al., 1994; CDC, 1996; Kinnunen et al., 1998).

Асептический менингит/энцефалит

В редких случаях введение ППВ приводило, особенно у грудных детей с иммунодефицитом, к асептическому менингиту и энцефалиту (Andronikou et al., 1998; Yeung et al., 1997; Rantala et al., 1989).

Поперечный миелит

Всего зарегистрировано 7 случаев, когда введение ППВ приводило к поперечному миелиту, но при этом в 5 из них ППВ вводилась в комбинации с другими вакцинами. В ходе клинических испытаний, предшествовавших лицензированию полиомиелитной вакцины, ПМ не наблюдался; никаких других контролируемых исследований не проводилось. Поэтому имеющиеся данные недостаточны для определения наличия какой-либо причинно-следственной связи между ППВ и ПМ (Stratton et al., 1994).

Введение ППВ одновременно с другими вакцинами

ППВ может вводиться одновременно с другими вакцинами, поскольку никаких данных об учащении при этом случаев неблагоприятных реакций или о понижении иммуногенности нет. ППВ часто вводится одновременно с ассоциированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной (АКДС) вакциной, поэтому побочные реакции на последнюю могут быть ошибочно приняты за реакцию на ППВ.

Спровоцированный полиомиелит

У лиц, инфицированных диким вирусом полиомиелита, находящимся на стадии инкубации, внутримышечные инъекции (например, вакцины АКДС) могут вызвать паралич конечности, в которую производится инъекция (Sutter et al., 1992; Strebel, 1995).

в) ИНАКТИВИРОВАННАЯ ПОЛИОМИЕЛИТНАЯ ВАКЦИНА

Приготовление вакцины

Как и ППВ, инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ) содержит три штамма вируса полиомиелита. Вирусы выращиваются либо на клетках Веро, либо на диплоидных клетках человека (MRC-5), а затем подвергаются выпариванию, очистке и инаktivации формальдегидом. Каждая доза вакцины содержит 40 единиц D-антигена типа I, 8 единиц D-антигена типа II и 32 единицы D-антигена типа III. В вакцинах также обнаруживаются остатки антибиотиков, в частности неомидина, стрептомицина и полимиксина В. Некоторые изготовители используют 2-феноксиданол в качестве консерванта (Plotkin et al., 1997). Тиомерсал не применяется.

Легкие неблагоприятные реакции

При использовании ИПВ бывают местные реакции. В течение суток после вакцинации у привитых в месте инъекции часто отмечается болезненность и повышенная чувствительность. Эти реакции, как правило, имеют слабый и преходящий характер. В большинстве случаев они исчезают сами по себе в течение двух-трех дней и не требуют дальнейшего медицинского наблюдения. Могут иметь место и легкие системные реакции.

Тяжелые неблагоприятные реакции

ИПВ содержит небольшие количества стрептомицина, полимиксина В и неомидина, которые теоретически могут вызывать реакции у лиц с аллергией на эти антибиотики, но подтверждения таких реакций в ходе последующего эпиднадзора обнаружено не было (Plotkin et al., 1999; CDC, 1997). Нет также никаких публикаций с сообщениями о связанных с ИПВ случаях анафилаксии, тромбоцитопении или поперечного миелита (Straton et al., 1994).

Таблица 7. Неблагоприятные реакции на полиомиелитные вакцины

| Тип вакцины | Легкие реакции | Тяжелые реакции |
|---|--|--|
| Пероральная полиомиелитная вакцина | Никаких реакций не зарегистрировано | Асептический менингит/энцефалит, вакциноассоциированный паралитический полиомиелит Отсутствие каких-либо сведений, подтверждающих связь с синдромом Гийена-Барре или поперечным миелитом |
| Инактивированная полиомиелитная вакцина | <i>Местные:</i> Болезненность и повышенная чувствительность в месте инъекции <i>Системные:</i> Аллергические реакции на стрептомицин, полимиксин В и неомидин | Отсутствие каких-либо сведений, подтверждающих связь с тромбоцитопенией, поперечным миелитом и анафилаксией |

Источник: CDC, 1996 г.

Прочие вопросы

Обезьяний паповавирус SV40

С 1954 по 1962 год как инактивированная, так и живая аттенуированная полиомиелитные вакцины приготавливались на базе первичных культур почечных клеток макака резуса, которые в ряде случаев принадлежали обезьянам, инфицированным естественным путем паповавирусом SV40. Речь идет о живом обезьяньем паповавирусе 40 (SV-40), который может вызывать невральные опухоли у животных. Другие вирусы из этого же семейства паповавирусов могут вызывать невральные опухоли у человека. В ряде проведенных исследований была сделана попытка изучить вопрос о наличии возможной причинно-следственной связи между введением полиомиелитной вакцины и развитием опухолей (Dittmann, 1992). Долгосрочные контрольные исследования наличия такой связи не подтверждают (Butel and Lednicky, 1999). На совещании, состоявшемся в Национальном институте здравоохранения в 1997 г., был сделан вывод, что "никакого поддающегося измерению учащения опухолевых заболеваний у людей, подвергшихся воздействию зараженной вирусом SV40 полиомиелитной вакцины, не происходит" (Plotkin et al., 1999). Вся производимая в настоящее время пероральная полиомиелитная вакцина проверяется на наличие в ней SV40, при этом ни разу еще не был получен позитивный результат.

Введение ИПВ одновременно с другими вакцинами

ИПВ часто вводится одновременно с ассоциированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной (АКДС) вакциной. При этом побочные реакции на эту ассоциированную вакцину часто ошибочно приписываются компоненту, содержащему ИПВ. Сочетание ИПВ с другими вакцинами, включая АКДС и вакцину против гемофильной палочки типа b, по всей видимости, не приводит к увеличению числа неблагоприятных реакций (Murdin et al., 1996; Vidor et al., 1994).

Библиография

- Andronikou S, Siamopoulou-Mavridou A, Pontikake M, et al. (1998). Poliovirus vaccination in an infant with hypogammaglobulinaemia. *Lancet*, 351(9103):674.
- Andrus JK, Strebel PM, de Quadros CA, et al. (1995). Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989–91. *Bulletin of the World Health Organization*, 73(1):33–40.
- Begg NT, Chamberlain R, Roebuck M (1987). Paralytic poliomyelitis in England and Wales 1970–84. *Epidemic Intelligence*, 99:97–106.
- Butel J, Lednicky JA (1999). Cell and molecular biology of Simian Virus 40: Implications for human infections and disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 91:119–34.

CDC (1996). Centers for Diseases Control and Prevention. Paralytic poliomyelitis 1980–94. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46:79–83.

CDC (1997). Centers for Diseases Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46(RR-3):1-25.

CDC (1996). Centers for Diseases Control and Prevention. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(RR-12):1–35.

Dittmann S (1992). Immunological preparations. MNG Dukes, ed. *Meyer's side effect of drugs*, 12th Ed. Elsevier Science Publishers, 1992:791–840.

Esteves K (1988). Безопасность оральной полиомиелитной вакцины: результаты исследования ВОЗ. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, том 66, № 6, с. 57-64.

Galazka AM, Lauer BA, Henderson RH, Keja J (1984). Показания и противопоказания для вакцин, используемых в Расширенной программе иммунизации, *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, 62:357-66.

Joce R, Wood D, Brown D, Begg NT (1992). Paralytic poliomyelitis in England and Wales, 1985–1991. *British Medical Journal*, 305:79–82.

Kinnunen E, Farkkila M, Hovi T, et al. (1989). Incidence of Guillain–Barré syndrome during a nationwide oral poliovirus vaccine campaign. *Neurology*, 39:1036–6.

Kinnunen E, Junttila O, Haukka J, et al. (1998). Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain–Barré syndrome. *American Journal of Epidemiology*, 147: 69–73.

Maass G, Ouast U (1987). Acute spinal paralysis after the administration of oral poliomyelitis vaccine in the Federal Republic of Germany (1963–1984). The International Association of Biological Standardization, 15:185–191.

Murdin A, Barreto A, Vidor E (1996). Inactivated Polio Vaccine: past and present experience. *Vaccine*, 14:735–46.

Novello F, Lombardi F, Amato C, Santoro R, Fiore I, Grandolfo ME, Pasquini P (1987). Paralytic poliomyelitis in Italy, 1981–1985. *European Journal of Epidemiology* I, 3:54–60.

Plotkin SA, Murdin A, Vidor E (1999). Inactivated Polio Vaccines. In Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:345-363.

Rantala H, Cherry JD, Shields WD, et al. (1994). Epidemiology of Guillain–Barré syndrome in children: relationship of oral polio vaccine administration to occurrence. *Journal of Pediatrics*, 124:220–3.

-
- Rantala H, Uhari M, Tuokko H, et al. (1989). Poliovaccine virus in the cerebrospinal fluid after oral polio vaccination. *Journal of Infection*, 19:173–6.
- Roure C, Rebiere I, Aymard M, Dubrou S (1991). Surveillance de la poliomyélite en France. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*, 15: 59–61.
- Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, Jr., eds. (1994). *Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality*. Washington, DC, National Academy Press.
- Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. (1991). Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clinical Infectious Diseases*, 14:568–79.
- Sutter RW, Cochi SL, Melnick JL (1999). Live attenuated Poliovirus Vaccines in Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:364–408.
- Sutter RW, Patriaca PA, Suleman AJM, Brogan S, Cochi SL, El-Bualy MS (1992). Attributable risk of DTP injection in provoking paralytic poliomyelitis during a large outbreak in Oman. *Journal of Infectious Diseases*, 165, 444–449.
- Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, Sutter RW, Cochi SL (1995). Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine – a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *New England Journal of Medicine*, 332: 500–6.
- Uhari M, Rantala H, Niemelä M (1989). Cluster of childhood Guillain–Barré cases after an oral poliovaccine campaign. *Lancet*, 2:440–1.
- Varughese P, Caner A, Acres S, Furesz J (1989). Eradication of indigenous poliomyelitis in Canada: impact of immunization strategy. *Canadian Public Health Journal*, 80:363–8.
- Vidor E, Caudrelier P, Plotkin S (1994). The place of DPT/eIPV vaccine in routine paediatric vaccination. *Reviews in Medical Virology*, 4:261–277.
- Yeung WL et al. (1997). An infant with encephalitis. *Lancet*, 350:1594.

15. Неблагоприятные реакции на антирабическую вакцину

Вакцина

Существует три вида антирабической вакцины.

Вакцины, содержащие ткани головного мозга животных

- Инактивированные фенолом вакцины против вируса бешенства: в качестве субстрата используется головной мозг овец, коз или кроликов; содержат нервные ткани. Применяются в Азии и Африке.
- Инактивированные вакцины против вируса бешенства: в качестве субстрата используется головной мозг мышат-сосунов; имеют пониженное содержание миелина; применяются в Южной Америке.

Вакцины, производимые на субстратах птичьего происхождения

В качестве субстрата используется эмбрион утки. Для инактивации используется бета-пропиолактон. Очистка осуществляется с помощью ультрацентрифуги. Применяются в Европе.

Культуральные вакцины

- Вакцина на культуре диплоидных клеток человека: выращивается на фибробласте человека; инактивируется бета-пропиолактоном; применяется в Европе и США.
- Антирабическая вакцина на первичной культуре ткани почек хомяка: выращивается на клетках почек хомяка; инактивируется формалином.
- Очищенная вакцина на культуре клеток куриного эмбриона: инактивируется бета-пропиолактоном; очищается с помощью ультрацентрифуги; с октября 1997 г. лицензирована в Соединенных Штатах Америки.
- Очищенная антирабическая вакцина, выращиваемая на клетках Веро: инактивируется бета-пропиолактоном; очищается с помощью ультрацентрифуги.
- Адсорбированная антирабическая вакцина: используется штамм Кисслинга вируса бешенства, помещаемый на диплоидную клетку фибробласта легкого, взятого у плода макака резуса; инактивируется бета-пропиолактоном; содержит фосфат алюминия (Plotkin et al., 1999; CDC, 1998).

Легкие неблагоприятные реакции

- (i) *Вакцины, содержащие ткани головного мозга животных (Wiktor, 1980)*

Системные реакции

К числу незначительных расстройств, которые могут развиваться во время или после курса антирабической вакцинации, относятся повышение температуры, головная боль, бессонница, учащенное сердцебиение и диарея. Сенсибилизация белками, содержащимися в более старых вакцинах, может вызвать неожиданный шокоподобный коллапс, случающийся обычно в конце курса вакцинации.

Местные реакции

Приблизительно через 7-10 дней после начала курса антирабической вакцинации могут появиться эритематозные пятна. Через несколько часов после введения вакцины на коже появляются покраснения, которые бледнеют спустя 6-8 часов и появляются вновь после введения следующей дозы.

- (ii) *Культуральные вакцины*

Культуральные антирабические вакцины получили широкое признание как хорошо переносимые, хотя зарегистрированные показатели частотности реакции на первую прививку варьируются в зависимости от использовавшейся системы мониторинга. В Таблице 8 приводятся показатели частотности неблагоприятных реакций у более чем 1770 американских студентов ветеринарных факультетов, добровольно принявших участие в широкомасштабных испытаниях безопасности и иммуногенности вакцины, производимой на диплоидных клетках человека.

Таблица 8. Неблагоприятные реакции на культуральные антирабические вакцины

| Неблагоприятные реакции | Процентная доля |
|--|-----------------|
| Значительная боль в руке | 15-25% |
| Головная боль | 5-8% |
| Дискомфорт, тошнота или то и другое вместе | 2-5% |
| Аллергический отек | 0,1% |

Источник: Plotkin, 1980

По данным другого исследования результатов постэкспозиционной вакцинации у 21% привитых были отмечены местные реакции, у 3,6% -

повышение температуры, у 7% - головная боль и у 5% - тошнота. Самыми распространенными местными реакциями являются эритема, болезненность и уплотнение (Anderson et al., 1980). Сравнительное исследование вакцин на диплоидных клетках и клетках Веро с участием 144 добровольцев не выявило серьезных неблагоприятных реакций ни на ту, ни на другую вакцину, хотя некоторые привитые и жаловались на покраснения, уплотнения или местную боль, а в исключительных случаях – на повышение температуры (Ajjan & Pilet, 1989).

Возникновение аллергических реакций отмечается в основном после введения повторных доз (CDC, 1984; Dreesen et al., 1986). Общий показатель частотности аллергических реакций составил в рассматриваемом исследовании 11 случаев на 10 000 привитых (0,11%) по сравнению с 6% у привитых, получивших вторичную инъекцию (Fishbein et al., 1993). Эти реакции относят на счет антигенных свойств, придаваемых стабилизатору (альбумину человека) бета-пропиолактоном, который используется для инактивации вируса. Бета-пропиолактон увеличивает способность альбумина образовывать иммунные комплексы (CDC, 1984; Anderson et al., 1987; Swanson et al., 1987). Респираторные симптомы слабо выражены; смертельных исходов не было. Указанные реакции с успехом поддаются лечению адреналином, антигистаминными препаратами и иногда стероидами и исчезают через 2-3 дня.

Тяжелые неблагоприятные реакции

(i) *Вакцины, содержащие ткани головного мозга животных*

Тяжелые и летальные реакции

Введение вакцины, содержащей нервные ткани, может вызвать у пациента серьезное, а зачастую и смертельное заболевание. Такие осложнения бывают двух видов: 1) лабораторное бешенство – больше не встречающееся заболевание, вызывавшееся живым "фиксированным вирусом", содержавшимся в старой вакцине Пастера, и 2) нервно-паралитические осложнения, представляющие собой главную опасность, связанную с вакцинацией против бешенства. Все виды вакцин, содержащих нервные ткани взрослых особей млекопитающих, имеют одинаковую способность вызывать нервно-паралитические реакции. Нервно-паралитические реакции обычно развиваются на 13-15 день после начала курса вакцинации и могут приобретать одну из следующих трех форм.

1. Типа синдрома Ландри. При этом осложнении у пациента быстро поднимается температура и начинаются боли в спине. Начинает развиваться вялый паралич ног, и в течение одного дня парализуются руки. Затем паралич распространяется на лицо, язык и другие мышцы. Смертельный исход составляет примерно 30% случаев; в остальных 70% случаев обычно быстро наступает выздоровление.

-
2. Поясничного типа. Протекающее в менее тяжелой форме, чем при синдроме Ландри, это заболевание является наиболее распространенной формой нервно-паралитического осложнения. Клиническая картина объясняется развитием поясничного миелита. У пациента могут быть жар, чувство слабости, паралич нижних конечностей, пониженная чувствительность и нарушение функции сфинктеров. Частотность смертельного исхода не превышает 5% случаев.
 3. Типа неврита. При этом осложнении у пациента может повышаться температура и обычно развивается временный паралич лицевого, глазодвигательного, языкоглоточного или блуждающего нерва.

Нервно-паралитические осложнения вызываются аллергическим "энцефаломиелитом", развивающимся из-за сенсибилизации антигеном, содержащимся в нервных тканях взрослых особей (белком, входящим в состав миелина). Частотность этих реакций сильно варьируется (от 0,0017% до 0,44%), но при этом она однозначно является более низкой у людей, получающих вакцину, выращиваемую на эмбрионе утки, и вакцину, производимую с соблюдением всех технологических требований на субстрате головного мозга новорожденных грызунов.

(ii) Культуральные вакцины

Неврологические реакции

Среди миллионов людей, получавших вакцины, выращиваемые на диплоидных клетках человека, было отмечено 5 случаев развития заболеваний центральной нервной системы, включая транзиторные нервно-паралитические заболевания типа синдрома Гийена-Барре (Bernard et al., 1982; Boe & Nyland, 1980; Knittel et al., 1989; Tornatore & Richert, 1990; Moulignier et al., 1991). Но этот показатель является слишком низким для того, чтобы можно было однозначно говорить о наличии связи с вакцинацией, поскольку фоновый показатель частоты этих заболеваний составляет приблизительно 1 случай на 100 000 человек в год. Этот низкий показатель частотности неврологических осложнений при введении вакцины, культивируемой на диплоидных клетках человека, выглядит особенно хорошо при его сравнении с аналогичными показателями для вакцины, содержащей нервные ткани (1:1600), вакцины, при производстве которой используется головной мозг мышат-сосунов (1:8000), и вакцины, выращиваемой на эмбрионе утки (1:32000).

Библиография

- Ajjan N, Pilet C (1989). Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine*, 7:125–8.
- Anderson LJ, Sikes RK, Langkop CE, et al. (1980). Post-exposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 14:133-8.

-
- Anderson MC, Baer H, Frazier DJ, Quinnan JV (1987). The role of specific IgE and β -propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 80:861–8.
- Bernard KW, Smith PW, Kader FJ, Moran MJ (1982). Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 248:3136–8.
- Boe E, Nyland H (1980). Guillain–Barré syndrome after vaccination with human diploid cell rabies vaccine. *Scandinavian Journal of Infection*, 12:231–2.
- CDC (1984). Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices. Rabies Prevention – United States. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 33:393–407.
- CDC (1984). Centers for Disease Control and Prevention. Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 33:185–8.
- CDC (1991). Centers for Disease Control and Prevention – United States, 1991: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40(No.RR-3).
- Centers for Disease Control and Prevention (1998). Availability of new rabies vaccine for human use. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 47:12-3.
- Dreesen DW, Bernard KW, Parker RA, et al. (1986). Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine*, 4:45–9.
- Fishbein DB, Yenne KM, Dreesen DW, et al. (1993). Risk factors for systemic hypersensitivity reactions after booster vaccinations with human diploid cell rabies vaccine: A nationwide prospective study. *Vaccine*, 14:1390–4.
- Knittel T, Ramadori G, Mayet WT et al. (1989). Guillain–Barré syndrome and human diploid cell rabies vaccine. *Lancet*, 1:1334–5.
- Moullignier A, Richer A, Fritzell C et al. (1991). Méningo-radiculite secondaire à une vaccination antirabique. *Presse Medicale*, 20:1121–3.
- Plotkin SA (1980). Rabies vaccine prepared in human cell cultures: Progress and perspectives. *Reviews of Infectious Diseases*, 2:433–47.
- Plotkin SA, Ruppert CE, Koprowski H (1999). Rabies Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:743–766.
- Swanson MC, Rosanoff E, Furwith M et al. (1987). IgE and IgG antibodies to β -propiolactone and human serum albumin associated with urticarial reactions to rabies vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 155: 909–13.
- Tornatore C, Richert A (1990). CNS demyelination associated with diploid cell rabies vaccine. *Lancet*, 335:1346–7.
- Wiktor TH (1980). Virus vaccines and therapeutic approaches. In Bishop HD, ed. *Rhabdomyoviruses*, vol 3. Boca Raton, FL, CRC Press, 1980:99–112.

16. Неблагоприятные реакции на ротавирусную вакцину

Вакцины

В настоящее время имеются следующие ротавирусные вакцины:

- Ротавирусная четырехвалентная вакцина на базе макака резуса (RRV-TV): содержит 10^5 бляшкообразующих единиц (БОЕ) каждого серотипа ротавируса - G1, G2, G4 (рекомбинантные штаммы ротавируса макака резуса) и G3 (естественный штамм ротавируса макака резуса); вводится в жидкой форме; лицензирована в 1998 г., но в июле 1999 г. была снята с применения ее изготовителями в связи с появившимися сообщениями о случаях развития инвагинации кишечника после ее введения (см. ниже);
- Ротавирусная вакцина на базе бычьего штамма WC3, подвергнутого рекомбинации с использованием человеческого штамма: содержит 10^7 БОЕ рекомбинантного WC3, обладающего специфичностью G1, G2, G3 и P1a. Эта вакцина еще не лицензирована и сейчас проходит оценку в промышленно развитых странах;
- Педиатрическая пероральная одновалентная вакцина на базе человеческого штамма серотипа G1: еще не лицензирована.

Легкие неблагоприятные реакции

Никаких серьезных реакций на введение RRV-TV у более чем 17 000 детей, прошедших вакцинацию, не зарегистрировано. Вместе с тем, отмечалось существенное учащение случаев незначительного повышения температуры через 3-5 дней после прививки. При этом чаще всего (до 15% случаев) температура не превышала 38°C, и лишь у небольшой группы детей она была выше 39°C.

В ходе одного рандомизированного исследования с использованием двойного слепого метода младенцам в возрасте от 6 до 24 месяцев вводились RRV-TV, RRV-S1 или плацебо (Santosham et al., 1997). Доля детей, у которых в течение пяти дней после введения каждой дозы вакцины или плацебо отмечались диарея или рвота, варьировалась от 3 до 7%, при этом никаких существенных различий между группами установлено не было. Единственное статистически значимое различие было отмечено после введения второй дозы, когда повышение температуры до 38°C и более имело место у 18% детей, получивших RRV-TV, против 12% у детей, получивших плацебо ($p=0,02$). Еще одно рандомизированное испытание с

использованием двойного слепого метода и введением плацебо контрольной группе было проведено в Венесуэле, где 2207 младенцев получили перорально по 3 дозы RRV-TV или плацебо. Вакцина доказала свою безопасность, хотя эпизоды повышения температуры ($>38,1^{\circ}\text{C}$) в течение шести дней после введения первой дозы у привитых детей были отмечены в 15% , а у детей контрольной группы – в 7% случаев ($p<0,001$) (Perez-Schael et al., 1997). Температура, превышающая 39°C , отмечалась лишь у небольшой группы детей (1-2%) (Bernstein et al., 1995; Rennels et al., 1996; Santosham et al., 1997).

Безопасность бычьего штамма WC3 была подвергнута проверке с помощью многоцентрового исследования, в ходе которого было отмечено незначительное превышение (8%) случаев легкой формы диареи в группе привитых детей, да и то только после введения первой дозы (Clark et al., 1995).

Тяжелые неблагоприятные реакции

У лиц, получивших ротавирусную четырехвалентную вакцину на базе макака резуса, были отмечены случаи инвагинации кишечника (CDC, 1999). Достоверный уровень связанного с вакциной риска еще предстоит оценить. Значимость этой информации пока тоже не определена (WHO, 2000), но она вызвала такое беспокойство, что изготовители решили снять вакцину с применения. Другие ротавирусные вакцины такой опасности, возможно, не представляют.

Библиография

Bernstein DI, Glass RI, Dennehy PH, et al. (1995). Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 273:1191–5.

Centers for Disease Control and Prevention – United States (1999). Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998–1999. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48:577–81.

Centers for Disease Control and Prevention – United States (1999). Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48:(no. RR-2).

Clark HF, Borian FE, Plotkin S (1990). Immune protection of infants against rotavirus gastroenteritis with a serotype 1 reassortant bovine rotavirus WC-3. *Journal of Infectious Diseases*, 161:1099–1104.

Clark HF, White CJ, Offit PA, et al. and OHBRV study group (1995). Preliminary evaluation of safety and efficacy of quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine. *Pediatric Research*, 37:172A.

Clark HF, Glass RI, Offit PA (1999). Rotavirus vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:987-1005.

Lanata CF, Midthun K, Black RE, et al. (1996). Safety, immunogenicity and protective efficacy of one and three doses of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine in infants in Lima, Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 174:268–75.

Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JD, et al. (1996). Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belem, Brazil. *Bulletin of the World Health Organization*, 74: 491–500.

Perez-Schael I, Guntiñas MJ, Perez M, et al. (1997). Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *New England Journal of Medicine*, 337:1181–7.

Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, et al. (1996). Safety and efficacy of high dose rhesus-reassortant rotavirus vaccines. *Pediatrics*, 97:7–13.

Santosham M, Moulton LH, Reid R, et al. (1997). Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in native American populations. *Journal of Pediatrics*, 131: 632–8.

Vesikari T (1996). Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet*, 350:1538-41.

World Health Organization (2000). Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries. Geneva, 9-11 February 2000. WHO/V&B/00.23.

17. Неблагоприятные реакции на вакцину против вируса клещевого энцефалита

Вакцины

В Европе обычно применяются инактивированные формалином вакцины, производимые из очищенного вируса клещевого энцефалита (центрально-европейский подвид), который выращивается на куриных эмбрионах. Каждая доза содержит 0,35 мг вирусного антигена, 1 мг гидроокиси алюминия, используемого в качестве адьюванта, тиомерсал, используемый в качестве консерванта, и 0,5 мг альбумина человека, используемого в качестве стабилизатора.

Легкие неблагоприятные реакции

Подобно всем вакцинам, вводимым внутримышечно, данная вакцина может иногда вызывать такие местные реакции, как покраснение и припухлость в месте укола и набухание местных лимфатических узлов, или такие системные реакции, как чувство усталости, боль в конечности, тошнота и головная боль. В редких случаях могут иметь место кратковременное повышение температуры до уровня больше 38°C, рвота или временное выступление сыпи. У детей местные реакции из-за уменьшения дозировки встречаются реже (температура бывает выше 38°C в 19% случаев по сравнению с 30% у взрослых) (Girgsdies, 1996). Однако увеличение числа сообщений о развитии у привитых детей аллергических реакций заставило снять эту вакцину с применения. Аллергии, судя по всему, вызываются IgE-реакцией на желатиновый стабилизатор. После проведенного недавно изъятия из состава вакцины тиомерсала и альбумина произошло заметное увеличение числа случаев, когда у детей в возрасте до трех лет после введения первой дозы повышается температура. Причины этого остаются неясными.

Тяжелые неблагоприятные реакции

В очень редких случаях может развиваться неврит разной степени тяжести, хотя его этиологическая связь с вакцинацией четко не установлена (Kunz, 1992). Существуют подозрения, что у некоторых пациентов прививка вызывает обострение таких аутоиммунных болезней, как рассеянный склероз или иридоциклит.

Библиография

Barrett PN, Dorner F, Plotkin SA (1999). Tick-Borne Encephalitis Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 767–780.

Bohus M, Glocker FX, Jost S, Deuschl G, Lucking CH (1993). Myelitis after immunisation against tick-borne encephalitis. *Lancet*, 342:239–40.

Girgsdies OE, Rosenkrantz G (1996). Tick-borne encephalitis: Development of a pediatric vaccine. A controlled, randomized, double-blind and multicentre study. *Vaccine*, 15:1421–8.

Kunz C (1992). Tick-borne encephalitis in Europe. *Acta Leidensia*, 60:1–14.

18. Неблагоприятные реакции на брюшнотифозную вакцину

Вакцины

В настоящее время имеется несколько брюшнотифозных вакцин.

- Живая аттенуированная пероральная вакцина: существует в жидком виде или в виде капсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой; содержит лиофилизированный Ty21a – мутантный штамм *Salmonella typhi*;
- Недавно лицензированная парентеральная капсульно-полисахаридная вакцина (ViCPS): существует в виде раствора для инъекций, содержащего Vi-антиген (virulence – вирулентность), приготовляемого из полисахарида штамма *S.typhi* TY2; в каждой дозе содержится 25 мкг полисахарида;
- Парентеральная цельноклеточная вакцина, инактивированная нагреванием и фенолом, которая широко использовалась на протяжении многих лет;
- Парентеральная вакцина, инактивированная ацетоном.

Легкие неблагоприятные реакции

Вакцина Ty21a

Вакцина Ty21a вызывает меньше неблагоприятных реакций, чем ViCPS или парентеральная инактивированная вакцина. Исследования с участием добровольцев и полевые испытания показали, что вызываемые живой аттенуированной пероральной вакциной Ty21a побочные реакции являются редкими и сводятся к неприятному ощущению в области живота, тошноте, рвоте, повышению температуры, головной боли и сыпи или крапивнице (Gilman et al., 1977; Simanjuntak et al., 1991; Cryz, 1993).

В Таблице 5 приводятся результаты трех исследований реактогенности Ty21a у взрослых и детей, которые проводились с использованием двойного слепого метода, введением плацебо контрольной группе и при активном эпиднадзоре. У привитых частотность неблагоприятных реакций ни по одному симптому или признаку не была значительно выше, чем у лиц, получавших плацебо.

Таблица 9. Испытания брюшнотифозной вакцины

Рандомизированные клинические испытания по оценке реактогенности вакцины у взрослых, школьников и детей дошкольного возраста с использованием двойного слепого метода и введением плацебо контрольной группе. Испытуемым вводили три дозы Ty21a в капсулах, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, с молоком, содержащим NaHCO₂, или с буферной суспензией (Levine, 1999)

| Неблагоприятная реакция (%) | Взрослые (Чили) | | Дети 6 и 7 лет | | Лица всех возрастов (Индонезия) | | | |
|-----------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| | Вакцина в капсуле (385)* | Плацебо (367) | Вакцина в капсуле (172) | Плацебо (172) | Вакцина в капсуле (311) | Плацебо (291) | Вакцина в жидкой суспензии (333) | Плацебо (255) |
| Диарея | 1,8 | 1,1 | 1,2 | 9,9 | 3,9 | 3,1 | 3,8 | 5,5 |
| Рвота | 0,5 | 0,3 | 2,3 | 11,0 | 1,0 | 1,7 | 1,5 | 0,8 |
| Температура | 0,5 | 0,6 | 0,6 | 4,8 | 1,7 | 4,8 | 3,5 | |
| Сыпь | 0,5 | НУ | НУ | 1,0 | 0,3 | 1,2 | 0,4 | |

* Общее число испытуемых
НУ = не установлено

Данные из Levin et al., 1986; Black et al., 1983; Simanjuntak et al., 1991.

В ходе крупномасштабных полевых испытаний Ty21a с участием 555 000 школьников в Чили (Black et al., 1990), 32 000 человек в Египте (Wahdan et al., 1980) и 20 000 испытуемых (от трехлетних детей до взрослых) в Индонезии (Simanjuntak et al., 1991) неблагоприятных реакций на вакцину с помощью пассивных способов эпиднадзора выявлено не было.

Вакцина ViCPS

По данным нескольких испытаний, ViCPS вызывала повышение температуры (0-1% привитых), головную боль (1,5-3% привитых) и эритему или отвердение размером более 1 см (7% привитых) (Klugman et al., 1987; Cumberland et al., 1993; Keitel et al., 1994). В ходе исследования, проведенного в Непале, выяснилось, что вакцина ViCPS вызвала меньше местных и системных реакций, чем контрольный препарат (23-валентная пневмококковая вакцина) (Acharya et al., 1987). У южноафриканских школьников вакцина ViCPS вызвала меньше случаев эритемы и уплотнения, чем контрольная двухвалентная менингококковая вакцина (Klugman et al., 1987). При проведении одного прямого сравнения выяснилось, что ViCPS вызывала реакции в два раза реже, чем парентеральная инактивированная вакцина, что, вероятно, объясняется ничтожно малым количеством

содержащегося в ViCPS бактериального липополисахарида (Cumberland et al., 1993).

Парентеральные инактивированные вакцины

Парентеральные инактивированные вакцины вызывают несколько системных и местных неблагоприятных реакций, в частности повышение температуры (6,7-29% привитых), головную боль (9-10% привитых) и сильную локальную боль и/или припухлость (3-35% привитых). Из-за неблагоприятных реакций 21-23% привитых вынуждены не ходить на работу или в школу (WHO, 1964; Aschcroft et al., 1964; Хейфец и др., 1966; Levine, 1999). В Таблице 10 приведены обобщенные данные о распространенных неблагоприятных реакциях на имеющиеся в настоящее время брюшнотифозные вакцины.

Таблица 10. Распространенные неблагоприятные реакции на брюшнотифозные вакцины

| Вакцина | Реакции | | |
|---------------------------------|-----------------------|---------------|---|
| | Повышение температуры | Головная боль | Местные реакции |
| Ty21a | 0-5% | 0-5% | Не могут иметь места |
| ViCPS | 0-1% | 1,5-3% | Эритема или уплотнение > 1 см: 7% |
| Парентеральная инактивированная | 6,7-24% | 9-10% | Сильная локальная боль или припухлость: 3-35% |

Источник: CDC, 1994

Тяжелые неблагоприятные реакции

После введения парентеральных инактивированных брюшнотифозных вакцин время от времени отмечались случаи гипотензии, боли в груди и шока (CDC, 1994). Изредка эти вакцины вызывали более серьезные реакции, в частности, тромботическую пурпуру, острые почечные заболевания, дерматомиозит, аппендицит, узловую эритему, рассеянный склероз и синдром высокой температуры, сильного недомогания и токсемии. Имеется также сообщение о внезапной смерти после введения холерно-брюшнотифозной вакцины (Pounder, 1984). О каких-либо тяжелых реакциях на Ty21a или ViCPS сообщений не поступало.

Библиография

Acharya VI, Lowe CU, Thapa R, et al. (1987). Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*: a preliminary report. *New England Journal of Medicine*; 317:1101-4.

Ashcroft MT, Morrison-Richtie J, Nicholson CC (1964). Controlled field trial in British Guyana school-children of heat-killed-phenolised and acetone-killed lyophilised typhoid vaccines. *American Journal of Hygiene*, 79:196–206.

Black RE, Levine MM, Young C, et al (1983). Immunogenicity of Ty21a attenuated *Salmonella typhi* given with bicarbonate or in enteric-coated capsules. *Developments in Biological Standardization*, 53: 9–14. Basel, S.Karger.

Black RE, Levine MM, Ferreccio C, et al (1990). Efficacy of one or two doses of Ty21a *Salmonella typhi* vaccine in enteric coated capsules in a controlled field trial. Chilean Typhoid Committee. *Vaccine*, 8:81–4.

Centers for Diseases Control and Prevention (1994). Typhoid Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 43(RR-14);1–7.

Cryz SJ, Jr (1993). Post-marketing experience with live oral Ty21a vaccine (letter). *Lancet*, 341:49–50.

Cumberland NS, Roberts JS, Arnold WSG, Patel RK, Bowker CH (1992). Typhoid Vi: a less reactogenic vaccine. *Journal of International Medical Research*, 20:247-53.

Gilman RH, Hornick RB, Woodward WE, et al. (1977). Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a live oral vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 136:717–23.

Л.Б.Хейфец, Л.В.Салмин, М.З.Лейтман и др. (1966 г.). Контролируемый полевой опыт и лабораторное исследование 5 противотифозных вакцин в СССР. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, 34:317–35.

Keitel WA, Bond NL, Zahradnik JM, Cramton TA, Robbins JB (1994). Clinical and serological responses following primary and booster immunization with *Salmonella typhi* capsular polysaccharide vaccines. *Vaccine*, 12:195–9.

Klugman KP, Gilbertson IT, Koornhoff HJ, et al. (1987). Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet*, 330:1165–9.

Levine MM, Black RE, Ferreccio C, et al. (1986). The efficacy of attenuated *Salmonella typhi* oral vaccine strain Ty 21a evaluated in controlled field trials. In Holmgren J, Lindberg A, Molly K. (eds.) *Development of vaccines and drugs against diarrhea*. Lund, Sweden, Studentlitteratur, 1986: 90–101.

Levine MM (1999). Typhoid fever vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:781–814.

Pounder DJ (1984). Sudden, unexpected death following typhoid–cholera vaccination. *Forensic Science International*, 24:95–8.

Simanjuntak C, Paleologo F, Punjabi N, et al. (1991). Oral Immunization against typhoid fever in Indonesia with Ty 21a vaccine. *Lancet*, 338:1055–9.

Wahdan MH, Serie C, Cerisier Y, et al. (1980). Контролируемое полевое испытание живой оральной брюшнотифозной вакцины Ty21a. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, 58:349-54.

Доклад Югославской комиссии по борьбе с брюшным тифом (1964 г.).
Контролируемое испытание эффективности сухой ацетоновой и гретой
феноловой брюшнотифозных вакцин в практических условиях в Югославии.
Бюллетень Всемирной организации здравоохранения, том 30, №5, с.5-12.

19. Неблагоприятные реакции на вакцину против ветряной оспы

Вакцина

Вакцина против ветряной оспы приготовлена из Ока-штамма живого аттенуированного вируса варицелла-зостер (ВВЗ). Ока-штамм был выделен в Японии у здорового ребенка, являвшегося носителем естественного вируса ветряной оспы, и был аттенуирован путем последовательного культивирования на культурах легочных клеток человеческого эмбриона, клеток эмбриона морской свинки и человеческих диплоидных клеток (WI-38). В результате проведенного затем пассирования вируса через культуры человеческих диплоидных клеток (MCR-5) была получена одна из имеющихся сегодня вакцин. Вакцина против вируса ветряной оспы поставляется в лиофилизированном виде. В 0,5 мл растворенной вакцины содержится более 1350 бляшкообразующих единиц (БОЕ) Ока-штамма ВВЗ. В каждой дозе по 0,5 мл также содержатся 12,5 мг гидролизованного желатина, следовые количества неомицина и фетальной коровьей сыворотки, 25 мг сахарозы и следы оставшихся компонентов клеток MRC-5 (включая ДНК и белок). Консерванты в вакцине отсутствуют (CDC, 1996).

Легкие неблагоприятные реакции

Проведенные клинические испытания вакцины против ветряной оспы, в ходе которых она была введена более чем 11 000 здоровым детям, подросткам и взрослым, показали ее хорошую переносимость. В случаях, когда по недосмотру вакцинации подвергались люди, обладающие иммунитетом к ветряной оспе, учащения неблагоприятных реакций не происходило. В результате одного исследования, проведенного с использованием двойного слепого метода и введения плацебо контрольной группе и с участием 914 здоровых, восприимчивых к вакцине детей и подростков (Kuter et al., 1991), выяснилось, что болезненность и покраснение в месте инъекции были единственными неблагоприятными реакциями, которые у привитых встречались существенно чаще ($p < 0,05$), чем у лиц, получивших плацебо.

Другая серия неконтролируемых клинических испытаний показала, что из примерно 8900 здоровых детей в возрасте от 12 месяцев до 12 лет, получивших одну дозу вакцины и наблюдавшихся после этого в течение периода длительностью до 42 дней, у 14,7% отмечалось повышение температуры ($\geq 39^\circ\text{C}$ в ротовой полости), которое обычно было сопряжено с интеркуррентным заболеванием. У 19,3% развивались реакции в месте инъекции (например, боль/повышенная чувствительность, припухлость, эритема, сыпь, зуд, гематома, уплотнение и онемение). У 3,4% в пиковый период, наступавший через 5-26 дней после вакцинации, в месте укола

появлялась похожая на ветряночную сыпь в слабой форме, представленная в среднем двумя пузырьками. У менее 0,1% детей после прививки случались приступы лихорадки, но причинно-следственной связи между этими явлениями установлено не было.

Неконтролируемое исследование было также проведено среди лиц в возрасте ≥ 13 лет: примерно 1600 из них получили одну, а 955 - две дозы вакцины против ветряной оспы, после чего и те, и другие наблюдались в течение 42 дней на предмет появления у них неблагоприятных реакций. У 10,2% привитых, получивших одну дозу, и 9,5% привитых, получивших две дозы, отмечалось повышение температуры (например, $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ в ротовой полости), которое обычно было сопряжено с интеркуррентным заболеванием. У 24,4% привитых, получивших одну дозу, и 32,5% привитых, получивших две дозы, развивались реакции в месте инъекции (например, болезненность, припухлость, эритема, сыпь, зуд, гематома, гипертермия, уплотнение и онемение). У 3% привитых, получивших одну дозу, и 1% привитых, получивших две дозы, в пиковый период, наступавший соответственно через 6-20 и 0-6 дней после вакцинации, в месте инъекции появлялась похожая на ветряночную сыпь, в среднем в виде двух пузырьков. У 5,5% привитых, получивших одну дозу, и 0,9% привитых, получивших две дозы, в пиковый период, наступавший соответственно через 7-21 и 0-23 дня после вакцинации, появлялась похожая на ветряночную диффузная сыпь, представленная в среднем пятью пузырьками (CDC, 1996).

Данные о потенциальных неблагоприятных реакциях имеются в "Системе учета неблагоприятных реакций на вакцины" (СУНРВ). С марта 1995 г. по июль 1998 г. в Соединенных Штатах Америки было распространено 9,7 млн. доз вакцины против ветряной оспы. За этот период в СУНРВ (CDC, 1999) поступило 6580 сообщений о неблагоприятных реакциях, 4% из которых имели тяжелый характер. Приблизительно две трети сообщений касались детей в возрасте до 10 лет. Наиболее часто регистрировавшейся неблагоприятной реакцией была сыпь (37 случаев на 100 000 распространенных доз). Анализ по методу полимеразно-цепевой реакции подтвердил, что в большинстве случаев появление сыпи в течение двух недель после вакцинации было вызвано вирусом, схожим с диким вирусом ветряной оспы.

Тяжелые неблагоприятные реакции

К числу имевших место после лицензирования тяжелых неблагоприятных реакций, зарегистрированных (без проведения анализа причин) в Соединенных Штатах Америки Системой учета неблагоприятных реакций на вакцины и самими изготовителями вакцины, относятся: энцефалит, атаксия, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, пневмония, тромбоцитопения, судороги, невропатия и опоясывающий лишай. Что касается тяжелых неблагоприятных реакций, по которым имеются фоновые данные об их частотности, то учетные показатели СУНРВ по ним ниже, чем аналогичные показатели, обычно отмечаемые после ветряной оспы,

возникшей естественным путем, или чем фоновые показатели распространенности соответствующих заболеваний среди населения. Однако надежность данных СУНРВ является ограниченной из-за заниженности подаваемых сведений и отсутствия информации об эффективности используемых механизмов учета, что осложняет проведение сравнений между показателями, отражающими частотность неблагоприятных реакций на вакцину, о которых сообщается в СУНРВ, и показателями, характеризующими частотность развития осложнений после болезни, возникшей естественным путем. Тем не менее, порядок величин, характеризующих разницу между этими показателями, делает правдоподобным утверждение о том, что тяжелые неблагоприятные реакции после вакцинации возникают существенно реже, чем осложнения после болезни, развившейся естественным путем. В редких случаях была подтверждена причинно-следственная связь между вакциной против ветряной оспы и тяжелой неблагоприятной реакцией (например, пневмонией у страдавшего расстройством иммунной системы ребенка или опоясывающим лишаем). В некоторых случаях были выявлены дикие ВВЗ. Однако в большинстве случаев имевшихся данных для установления причинно-следственной связи оказалось недостаточно. Из 14 случаев со смертельным исходом, зарегистрированных СУНРВ, в восьми была четко установлена какая-то другая причина смерти, в трех имелось вполне вероятное другое объяснение смерти, а еще в трех причину смерти установить не удалось из-за нехватки информации. Был отмечен 1 случай смертельного исхода от возникшей естественным путем ветряной оспы девятилетнего ребенка, которому за 20 месяцев до этого была сделана прививка (ребенок умер от осложнений, вызываемых диким ВВЗ).

Ассоциация с другими вакцинами

Внедрение вакцинации от ветряной оспы в практику работы общественного здравоохранения с малолетними детьми было бы облегчено, если бы вакцину против ветряной оспы можно было использовать в комбинации с тривакциной от кори, паротита и краснухи (КПК). Было организовано исследование безопасности двух разных доз (5300 и 200 БОЕ) вакцины против ветряной оспы, вводимой либо в комбинации с обычной КПК-вакциной, либо отдельно. При введении вакцины против ветряной оспы отдельно оба уровня дозы оказались безопасными, хотя у 10% детей и были отмечены незначительные кожные реакции, которые могут объясняться действием вакцины. При введении вакцины против ветряной оспы в комбинации с КПК-вакциной существенного увеличения частотности реакций, которые обычно связываются с КПК-вакциной, тоже не произошло (Vesikari et al., 1991). Аналогичный уровень безопасности был отмечен при комбинированном введении КПК-вакцины, вакцины против ветряной оспы и вакцины против гемофильной палочки (HiB) (Reuman et al., 1997) и даже при комбинированном введении АКДС, HiB, КПК и вакцины против ветряной оспы (Shinefield et al., 1998).

Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц

Вакцинация против ветряной оспы ВИЧ-инфицированным лицам в настоящее время не рекомендуется (Gershon et al., 1998), однако сейчас проводятся исследования для определения ее безопасности для таких лиц и возможных показаний для ее применения к ним (AAP, 1997).

Библиография

American Academy of Pediatrics (1997). HIV infection. In Peter G, ed. *1997 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997:294.

Centers for Disease Control and Prevention (1999). Prevention of Varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48(No.RR-6):1–5.

Centers for Disease Control and Prevention (1996). Prevention of Varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996, 45(No.RR-11):1–36.

Gershon AA, Takahashi M, Jo White C (1999). Varicella Vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:475–507.

Reuman PD, Sawyer MH, Kuter BJ, Matthews H and the MMRV study group (1997). Safety and Immunogenicity of concurrent administration of measles–mumps–rubella–varicella vaccine and PedvaxHIB® vaccines in healthy children twelve to eighteen months old. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 16:662–7.

Shinefield HR, Black SB, Staehle BO et al. (1998). Safety, tolerability and immunogenicity of concomitant injections in separate locations of M–M–R®II, Varivax® and Tetramune® in healthy children vs; concomitant injections of M–M–R®II, and Tetramune® followed six weeks later by Varivax®. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 17:980–5.

Vesikari T, Ohrling A, Baer M, Delem A, Bogaerts H, Andre FE (1991). Evaluation of live Attenuated varicella vaccine (Oka-RIT Strain) and combined varicella and MMR vaccination in 13–17-month-old children. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 80:1051–7.

20. Неблагоприятные реакции на добавки витамина А

Витамин

Раздачу добавок витамина А рекомендуется производить в странах, где общественное здравоохранение сталкивается с проблемой недостаточности витамина А (НВА) и ксерофтальмии. В таких случаях введение витамина А при проведении иммунизации является безопасной и эффективной стратегией. В идеале любая программа, предусматривающая привязку раздачу добавок витамина А к иммунизации, должна быть частью комплексного национального плана по борьбе против НВА, который может также предусматривать меры по обогащению пищи и диетологические мероприятия.

Препараты витамина А могут производиться в форме ретинилпальмитата, ретинилацетата или ретинола, однако на рынке витамин А наиболее широко представлен в форме ретинилпальмитата¹. При условии, что вводится рекомендуемая доза, химическая форма значения не имеет. Как правило², эти препараты разводятся высококачественным – обычно арахисовым – растительным маслом с добавлением витамина Е, выполняющего функцию антиоксиданта и способствующего лучшему усвоению и удержанию витамина А в организме.

Когда витамин А дают в больших дозах³ как профилактическое средство одновременно с проведением иммунизации, обычно используют его масляный раствор (который может быть в мягких желатиновых капсулах или в жидком виде). Дозировка и частота приема при этом зависят от возраста⁴:

¹ Хотя Международная единица (МЕ) витамина А (выражающая биологическую активность, а не химическое количество) и была официально отменена в 1954 году, препараты витамина А по-прежнему для удобства маркируются с использованием МЕ при одновременном указании эквивалента в мг или мкг ретинола или его эфиров. Доза в 200 000 МЕ эквивалентна 110 мг ретинилпальмитата, 69 мг ретинилацетата или 60 мг ретинола.

² Существуют также таблетки из спрессованного порошка, но они используются реже.

³ Когда речь идет о добавках витамина А, "большая доза" означает количество, превышающее 25000 МЕ в расчете на одну дозу.

⁴ Детям в возрасте до 6 месяцев, вскармливаемым искусственно или вскармливаемым грудью матерями, не получавшими добавки витамина А в течение 6-8 недель после родов, – 50 000 МЕ перорально.

-
- детям в возрасте 6-11 месяцев - 100 000 МЕ перорально, раз в 4-6 месяцев;
 - детям в возрасте 12 месяцев и старше - 200 000 МЕ перорально, раз в 4-6 месяцев;
 - женщинам в течение 6-8 недель после родов: 200 000 МЕ перорально, *однократно* во время безопасного нефертильного периода.

Вышеуказанные дозировки в зависимости от возраста рекомендуются для введения добавок витамина А в процессе иммунизации. Для детей добавки одной большой дозы достаточно для пополнения до максимума их запасов витамина А, которых затем хватает на 4-6 месяцев. В идеале дети, которым грозит НВА, должны были бы получать добавки, по крайней мере, два раза в год (то есть раз в 4-6 месяцев). Давать витамин А чаще не нужно, хотя это и не опасно, если между двумя дозами выдерживается *интервал минимум в 1 месяц*.

Дозировка и частота приема добавок витамина А меняются, когда эти добавки даются беременным женщинам или когда они используются для лечения кори и ксерофтальмии/клинической недостаточности витамина А или для комплексного лечения детских болезней (КЛДБ) (WHO/UNICEF/IVACG Task Force, 1997).

Введение излишнего количества витамина А может вызвать интоксикацию, известную под названием гипервитаминоза А. Количество витамина, вызывающее интоксикацию, бывает разным у разных людей. Проявления интоксикации зависят от возраста человека и от того, как у него работает печень, а также от размеров дозы и продолжительности приема (Bauernfeind, 1980).

Во всем мире случаи приема излишнего количества витамина А (гипервитаминоза А) представляют собой весьма незначительную проблему по сравнению с частотой и последствиями недостаточности витамина А. По имеющимся оценкам, в мире ежегодно отмечается 200 случаев гипервитаминоза А; за этот же период у 3 млн. человек развивается клиническая нехватка витамина А, у 250 000–500 000 детей наступает слепота, а у еще большего числа людей возрастает риск заболеваемости и смертности (Bauernfeind, 1980; Beaton et al., 1994; Glasziou & Mackerras, 1993; WHO, 1995).

Легкие неблагоприятные реакции

Если при проведении иммунизации даются правильные – с учетом возраста – дозы витамина А, то побочные явления или неблагоприятные реакции возникают редко. Иногда у некоторых детей наблюдаются жидкий стул,

головная боль, раздражительность, повышенная температура, тошнота и рвота. В зависимости от возраста и дозировки, частота появления этих слабых симптомов непереносимости витамина А колеблется в пределах 1,5-7% (Florentino et al., 1990; West et al., 1992; Agoestina et al., 1994). Эти транзиторные побочные реакции исчезают практически у всех детей через 24-48 часов (Florentino et al., 1990; West et al., 1992; Agoestina et al., 1994). Наряду с этим имеются и задокументированные сообщения матерей о положительных реакциях на прием витамина А, к числу которых относятся улучшение аппетита, укрепление сна и изменения в поведении (дети становятся более активными и живыми) (Florentino et al., 1990).

У новорожденных и грудных детей в возрасте до шести месяцев введение добавок витамина А приводит к учащению случаев транзиторного выбухания родничка. Через 24-72 часа это проходит само собой (Florentino et al., 1990; West et al., 1992; Agoestina et al., 1994; Rahman et al., 1995; Vaqui et al., 1995). В зависимости от возраста и дозировки, частотность этой реакции колеблется в пределах 0,5–10% (West et al., 1992; Agoestina et al., 1994; de Francisco et al. 1993; WHO/CHD, 1998). Было проведено два исследования по вопросу о долгосрочных последствиях гипервитаминоза А для развития ребенка, в ходе которых никаких долгосрочных отклонений в развитии детей обнаружено не было (Agoestina et al., 1994; van Dillen & de Francisco, 1996). Хотя определенно этого утверждать нельзя, теоретически допустимо, что, несмотря на возможность незначительного увеличения внутричерепного объема под воздействием добавок витамина А, череп новорожденного является достаточно пластичным, чтобы можно было избежать повышения давления (Agoestina et al., 1994).

Клиническая интоксикация из-за передозировки

Гипервитаминоз

Интоксикация не возникает как следствие осуществления программ общественного здравоохранения. Она скорее бывает связана со злоупотреблением добавками витамина А и употреблением в пищу продуктов, чрезвычайно насыщенных преформированным витамином А (то есть продуктов животного происхождения). Хорошо известно, что токсические реакции из-за большого количества витамина А возникают либо при употреблении в пищу богатой витамином А печени (например, печени белого медведя, палтуса или кита), либо из-за введения в организм излишнего количества препаратов витамина А (Miller & Hayes, 1982). Целесообразно проводить различие между острой интоксикацией витамином А, вызываемой приемом за короткий период времени излишне большого количества витамина А, и хроническим гипервитаминозом, являющимся следствием длительного приема более умеренных доз витамина А.

- (i) ***Острая интоксикация витамином А (однократный прием 25 000 или более МЕ на килограмм веса)***

К числу симптомов, которые могут проявляться через 8-24 часа, относятся раздражительность, сонливость, вялость, тошнота и рвота, диарея, эритема, зуд, десквамация, головная боль и повышенное внутричерепное давление (вызывающее выбухание родничка у младенцев), диплопия, папиллоэдема. В течение одного или нескольких дней после приема дозы может наблюдаться шелушение кожи вокруг рта, которое может перейти на все тело (Miller & Hayes, 1982; Bendich & Langseth, 1989; Hathcock et al., 1990; CPS, 1999; Parfitt, 1999).

(ii) Хроническая интоксикация витамином А (излишний прием 4000 МЕ/кг ежедневно в течение 6-15 месяцев)

Симптомами такой интоксикации могут быть усталость, раздражительность, анорексия и потеря веса, рвота и другие желудочно-кишечные расстройства, суфибрилитет, гепатоспленомегалия, поражения кожи (пожелтение, сухость, чувствительность к солнечному свету), алопеция, трескающиеся и кровоточащие губы, ломкие ногти, выпадение волос, анемия, головная боль, гиперкальцемия, подкожные вздутия, никтурия и боли в костях и суставах. К числу симптомов хронической интоксикации могут также относиться повышенное внутричерепное давление и опухоли головного мозга, похожие на папиллоэдему, шум в ушах, расстройства зрения, включая тяжелые формы слепоты, болезненные опухоли трубчатых костей. Может иметь место повышение концентрации витамина А в плазме, но при этом необязательно происходит интоксикация (Miller & Hayes, 1982; Bendich & Langseth, 1989; Hathcock et al., 1990; CPS, 1999; Parfitt, 1999).

Вредные последствия при беременности

При беременности следует избегать принятия излишних или больших доз витамина А из-за его возможного тератогенного воздействия на плод (врожденные расстройства или дефекты). В районах, где недостаточность витамина А носит эндемический характер, согласно существующим сегодня рекомендациям, безопасный уровень приема добавок витамина А беременными женщинами не должен превышать 10000 МЕ в день или 25000 МЕ в неделю (WHO, 1998). Во время безопасного нефертильного периода в течение 6-8 недель после родов кормящим матерям можно без всякой опасности давать одну большую дозу добавки витамина А. Это повышает содержание витамина А в грудном молоке и идет на пользу вскармливаемым грудью детям в возрасте до шести месяцев.

Профилактика

Не допускать передозировки и четко следовать рекомендуемым в профилактических или лечебных целях предписаниям по дозировке с учетом возраста человека.

Лечение

В случае острой интоксикации из-за передозировки – освободить желудок и продолжать лечение активированным углем и слабительным. Осуществлять симптоматическое лечение. При хроническом гипервитаминозе – прекратить введение витамина А. Интоксикация постепенно пройдет, но на это может потребоваться несколько недель.

Библиография

Agoestina T, Humphrey JH, Taylor GA, et al. (1994). Безопасность введения витамина А новорожденным в дозе 52 мкмоль (50 000 МЕ перорально). *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, том 72, № 6, с. 24-33.

Baqui AH, de Francisco A, Arifeen SE, Siddique AK, Sack RB (1995). Bulging fontanelle after supplementation with 25 000 IU of vitamin A in infancy using immunization contacts. *Acta Paediatrica*, 84:863-6.

Bauernfeind JC (1980). *The safe use of vitamin A: a report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG)*. Washington DC, The Nutrition Foundation.

Beaton GH et al. (1994). Vitamin A supplementation and child morbidity and mortality in developing countries. *Food and Nutrition Bulletin*, 15(4): 282-9.

Bendich A, Langseth L (1989). Safety of vitamin A. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49:358-71.

Compendium of Pharmaceuticals and Specialities (CPS) (1999), 34th ed. Toronto, Canadian Pharmacists Association.

Florentino RF, Tanchoco CC, Ramos AC et al. (1990). Tolerance of preschoolers to two dosage strengths of vitamin A preparation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52:694-700.

de Francisco A, Chakhaborty J, Chowdhury HR, et al. (1993). Acute toxicity of vitamin A given with vaccines in infancy. *Lancet*, 342:526-7.

Glasziou PP Mackenas DEM (1993). Vitamin supplementation in infectious disease: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 306:366-70.

Hathcock JN et al. (1990). Evaluation of vitamin A toxicity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52:183-202.

Miller DR, Hayes KC 1982. Vitamin excess and toxicity. In Hathcock JN, ed. *Nutritional Toxicology*. Vol. 1. New York, Academic Press, 1982:81-133.

Parfitt K, ed. (1999). *Martindale: the complete drug reference*. London, Pharmaceutical Press.

Rahman MM et al. (1995). Administration of 25 000 IU vitamin A doses at routine immunization in young infants. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49:439-45.

Van Dillen J, de Francisco A (1996). Long-term effect of vitamin A with vaccines. *Lancet*, 347:1705.

West KP, Khattry SK, LeClerq SC, et al. (1992) Переносимость младенцами однократной большой дозы витамина А: рандомизированное популяционное испытание в Непале. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, том 70, № 6, с. 38-43.

WHO (1995). *Global prevalence of vitamin A deficiency: MDIS Working Paper #2*. Geneva, World Health Organization.

WHO/CHD (1998). WHO/CHD immunization-linked vitamin A supplementation study group. Randomized trial to assess benefits and safety of vitamin A supplementation linked to immunization in early infancy. *Lancet*, 352:1257–63.

WHO/UNICEF/IVACG Task Force (1997). *Vitamin A supplements: A guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization.

21. Неблагоприятные реакции на вакцину против желтой лихорадки

Вакцины

В мире имеется только одна вакцина против желтой лихорадки – живой аттенуированный штамм вируса 17D. Вакцину рекомендуется применять начиная с возраста шести месяцев. Каждая доза вакцины содержит не менее 1000 СД 50 (смертельная доза для мыши, или эквивалент в бляшкообразующих единицах).

Легкие неблагоприятные реакции

Иммунизации было подвергнуто 300 млн. человек; при этом были получены прекрасные результаты с точки зрения переносимости и безопасности вакцины. Реактогенность вакцины 17D проверялась в ходе 10 клинических испытаний, проводившихся в период с 1953 по 1994 гг. (Kouvenar, 1953; Tauraso et al., 1972; Freestone et al., 1977; Moss-Blundel et al., 1981; Roche et al., 1986; Lhuillier et al., 1989; Mouchon et al., 1990; Soula et al., 1991; Ambrosh et al., 1994). У меньшей части привитых через 5-7 дней после вакцинации отмечались самокупирующиеся легкие местные реакции (головная боль, головная боль с повышением температуры и бессимптомное повышение температуры). Отсутствие во всех опубликованных сообщениях введения плацебо контрольной группе делает интерпретацию данных о неблагоприятных реакциях ненадежной, однако, отмеченная в одном исследовании низкая частотность неблагоприятных реакций у лиц, подвергавшихся прививке ранее, позволяет предположить, что эти показатели соответствуют действительности. Реактогенность у младенцев не выше, а возможно даже и ниже, чем у взрослых. Аналогичное заключение было сделано также по итогам проведения более ранних (1937–1938 гг.) исследований в Бразилии. При ежедневном поствакцинальном наблюдении была отмечена более высокая частотность неблагоприятных реакций: головная боль – в 10% случаев, а реакции иного рода – в 30% случаев. Из 370 путешественников, наблюдавшихся с использованием опроса по телефону, 25% сообщили об имевшихся у них одной или нескольких, как правило, слабых реакциях, характеризовавшихся общими похожими на грипп симптомами (22%) или местными явлениями (5%, обычно – болью) (Pivetaud et al., 1986).

Тяжелые неблагоприятные реакции

Поствакцинальный энцефалит

Вакцина 17D сохраняет определенную степень нейровирулентности, о чем свидетельствуют опыты по интрацеребральной инокуляции мышей и обезьян и отдельные редкие случаи развития поствакцинального энцефалита у людей. Это заболевание наблюдалось в основном, хотя и не только, у младенцев в очень раннем возрасте. За период с 1952 по 1960 гг., когда не было никаких возрастных ограничений на использование вакцины для младенцев, было отмечено 15 таких случаев. Из этих 15 младенцев 13 (87%) было меньше четырех месяцев, а остальным – семь месяцев или меньше. Судя по двум докладам, содержащим контрольные данные, частоту возникновения поствакцинального энцефалита у младенцев очень раннего возраста можно оценить на уровне 0,5-4 на 1000. У лиц же в возрасте старше девяти месяцев (ныне рекомендуемый минимальный возраст для проведения обычной иммунизации) риск развития поствакцинального энцефалита, наоборот, является исключительно малым. Среди путешественников было отмечено всего 3 таких случая. Наблюдения за неблагоприятными реакциями велись с использованием пассивных и малоэффективных методов. Поэтому для уточнения степени риска возникновения энцефалита после введения вакцины 17D нужно провести дополнительные исследования в рамках широкомасштабных кампаний по иммунизации.

Недавно из Бразилии было получено сообщение о двух имевших там место случаях со смертельным исходом после введения вакцины против желтой лихорадки, однако значимость этой информации еще не выяснена. Никаких генетических мутаций вируса в сторону усиления вирулентности не наблюдалось (Silva, 2000).

Немедленные аллергические реакции на яичные протеины

Современные вакцины против желтой лихорадки содержат яичные протеины и поэтому в редких случаях могут вызывать немедленные аллергические реакции, включая анафилаксию. При проведении вакцинации 242 лиц с аллергическими заболеваниями им сначала внутривенно вводилось 0,1 мл вакцины 17D; при отсутствии каких-либо реакций в течение 45 минут им вводились подкожно оставшиеся 0,4 мл вакцины. При этом у девяти испытуемых (3,7%) возникли аллергические реакции. Во всех случаях произошло обострение известной, но "спящей" аллергии: экземы, астмы и ринита – у четырех пациентов, крапивницы – у трех пациентов и сывороточной болезни – у трех пациентов. В контрольной группе из 465 человек, не имевших известных им аллергических заболеваний, реакция замедленного типа на вакцину от желтой лихорадки была только у трех испытуемых (Kouvenaar, 1953).

Более свежих и определенных данных о частотности аллергических реакций очень мало, главным образом потому, что наличие в анамнезе эпизодов

непереносимости яиц или приготовленных на яйцах вакцин или аллергии на них считается противопоказанием для применения вакцины 17D. Согласно предварительной оценке данных, собранных за период с 1990 по 1995 гг., частотность аллергических реакций составляет 5–20 случаев на 1 миллион прививок. Гиперчувствительность к вакцине могут вызывать и другие ее компоненты, например, гидролизованный желатин, используемый рядом изготовителей в качестве стабилизатора (Monath, 1999). Лицам, у которых после употребления яиц в пищу возникали общие анафилактические симптомы (генерализованная крапивница, повышенное давление и/или проявления обструкции верхних дыхательных путей), рекомендуется проводить кожный тест на вакцину против желтой лихорадки.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц

Бессимптомная ВИЧ-инфекция в Соединенных Штатах Америки противопоказанием не считается, а в Соединенном Королевстве считается. Предварительные исследования говорят о том, что бессимптомная ВИЧ-инфекция может ослаблять иммунный ответ на вакцину 17D (Monath, 1999). Решение о вакцинации пациентов, страдающих расстройствами иммунной системы, базируется на оценке риска заражения пациента желтой лихорадкой и клинической картины его состояния (AAP, 1997). Проводить вакцинацию лиц, страдающих симптоматической ВИЧ-инфекцией, ВОЗ не рекомендует.

Вакцинация беременных женщин

Беременность является противопоказанием для введения любой живой вирусной вакцины, за исключением случаев, когда подверженность заболеванию и заражение им являются весьма вероятными, а являющаяся объектом профилактики болезнь представляет для женщины или плода большую опасность, чем вакцина. Вакцина против желтой лихорадки может назначаться беременным женщинам, которым грозит большая опасность подвергнуться в ближайшее время инфекции.

Введение вакцины против желтой лихорадки одновременно с другими вакцинами

Вакцина против желтой лихорадки может вводиться одновременно с полиомиелитной вакциной (пероральной или инактивированной). Она может также вводиться одновременно (но не из одного и того же шприца) с такими инъекруемыми вакцинами, как вакцина против кори, БЦЖ (Gateff et al., 1973), АКДС, вакцины против гепатита А и гепатита В (Yvonnet B et al., 1986), не снижая иммуногенности указанных вакцин и не усиливая поствакцинальных реакций ни на один из компонентов. Несколько исследований показали, что комбинированное одновременное введение одним шприцем вакцин против кори и против желтой лихорадки дает такие же титры антител, что и при их раздельном введении, при этом никаких непредвиденных неблагоприятных реакций не возникает (Lhuillier et al.,

1989; Mouchon et al., 1990; Soula et al., 1991). Однако разводить эти две вакцины вместе ВОЗ не рекомендует, так как каждая из них должна разводиться поставляемым вместе с ней отдельным растворителем. В противном случае вакцину можно испортить.

Библиография

Ambrosch F, Fritzell B, Gregor J, et al. (1994). Combined vaccination against yellow fever and typhoid vaccine: A comparative trial. *Vaccine*, 12:625.

American Academy of Pediatrics (1997). Arboviruses. In: Peter G, ed., *1997 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997:140.

Centers for Disease Control and Prevention (1990). Vaccine Adverse Events Reporting System, United States. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 39:730.

Freestone DS, Ferris RD, Weinberg A, et al. (1977). Stabilized 17-D strain yellow fever: Dose response studies, clinical reactions and effects on hepatic function. *Journal of Biological Standardization*, 5:181–6.

Gateff C, et al. (1973). Etude d'une nouvelle association vaccinale quintuple. *Annales de Microbiologie (Paris)*, 124B:387–409.

Kouwenaar W (1953). The reaction to yellow fever vaccine (17D) particularly in allergic individuals. *Doc Med Geogr Trop*, 5:75.

Lhuillier M, Mazzariol MJ, Zadi S, et al. (1989). Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six to nine months. *Journal of Biological Standardization*, 17:9–15.

Monath TP (1999). Yellow Fever. In Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:815–879.

Moss-Blundell AJ, Bernstein S, Wilma M, et al. (1981). A clinical study of stabilized 17D strain live attenuated yellow fever vaccine, 9:445.

Mouchon D, Pignon D, Vicens R, et al. (1990). Etude de la vaccination combinée rougeole-fièvre jaune chez l'enfant africain âgé de 6 à 10 mois. *Bull Soc Path Exot*, 83:537–551.

Pivetaud JP, Raccurt CP, M'Bailara L et al. (1986), Clinique, Réactions post-vaccinales à la vaccination anti-amarile. *Bull Soc Path Exot*, 79:772.

Roche JC, Jouan A, Brisou B, et al. (1986). Comparative clinical study of a new 17D thermostable yellow fever vaccine. *Vaccine*, 4:163.

Silva J, Cerqueira R, Sousa Ma L, Luna E (2000). Vaccine safety: yellow fever vaccine. Report of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Disease. PAHO, Washington.

Soula G, Sylla A, Pichard E (1991). Etude d'un nouveau vaccin combiné contre la fièvre jaune et la rougeole chez des enfants âgés de 6 à 24 mois au Mali. *Bull Soc Path Exot*, 84:885–897.

Tauraso NM, Coultrip RL, Legters LJ, et al. (1972). Yellow fever vaccine IV. Reactogenicity and antibody response in volunteers inoculated with a vaccine free from contaminating avian leukosis viruses. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 139.

Tauraso NM, Myers MG, Nau EV, et al. (1972). Effect of interval between inoculation of live smallpox and yellow fever vaccines on antigenicity in man. *Journal of Infectious Diseases*, 126:362.

Yvonnet B et al. (1986). Simultaneous administration of hepatitis B and yellow fever vaccines. *Journal of Medical Virology*, 19:307–11.