

Специальная рабочая группа ВОЗ по плановой вакцинации и детской выживаемости: Отчет о совещании по оценке данных о вредном воздействии вакцинации АКДС на детскую выживаемость.

Проведено в Лондонской школе гигиены и тропической медицины, 20-21 мая 2004 года.

В исследовании в Гвинее-Бисау, опубликованном в Британском медицинском журнале в декабре 2000 года, было высказано предположение о неспецифическом воздействии плановой вакцинации, которое, в зависимости от вакцины, может оказать положительное или отрицательное влияние на выживание детей раннего возраста. Сообщалось о росте смертности среди детей привитых вакциной АКДС в течение 6 месяцев после вакцинации. Вопрос о потенциально вредном воздействии прививок против АКДС на выживаемость детей был предметом нескольких предыдущих обсуждений и оценок Глобальным консультативным комитетом по безопасности вакцин (ГККБВ) Всемирной организации здравоохранения, включая инициативу проведения исследований в Бангладеш, Буркина Фасо, Индонезии и Папуа Новой Гвинее для получения подтверждающих данных (см. WER № 47, 2002 г., стр. 389-94 и № 32, 2003 г., стр. 282-4). На совещании комитета в декабре 2003 года (WER № 3, 2004 г., стр.16-20), в свете ряда новых публикаций на эту тему, ГККБВ создал независимую специальную рабочую группу для оценки данных о негативном влиянии (при наличии) вакцинации АКДС на выживаемость детей.

Список членов специальной рабочей группы приведен в приложении.

Перечень обязанностей

Определить на основании опубликованных работ и/или любых других источников известных специальной рабочей группе, имеются ли данные, подтверждающие рост неспецифической детской смертности, вызванной вакцинацией АКДС на первом году жизни. На основе найденных свидетельств и заключений специальная рабочая группа должна была подготовить рекомендации о следующем:

- (i) должна ли ВОЗ рекомендовать какие-либо изменения в политике вакцинации, особенно в отношении вакцинации АКДС; и
- (ii) какую дальнейшую работу необходимо провести, если необходимо, для того чтобы принять решение.

Отчет специальной рабочей группы

ВОЗ предоставила специальной рабочей группе все соответствующие опубликованные материалы по данному вопросу, а также неопубликованные работы, предоставленные в распоряжение ВОЗ авторами, которые исследовали возможное влияние вакцинации АКДС на риск последующего роста детской смертности. Специальная рабочая группа рассмотрела семь документов, полученных от группы, проводившей исследования в Гвинее-Бисау, и десять работ от других исследователей, включая один обзор, и девять

работ по научным исследованиям, проведенным в Бангладеш, Буркина Фасо, Гане, Гаити, Индии, Индонезии, Папуа Новой Гвинее, Филиппинах и Сенегале.

1. Общим признаком для всех работ было то, что результаты были получены в процессе наблюдательных исследований. Таким образом, отбор факторов и сомнительные факторы могли иметь важное влияние на заключения. Хотя в некоторых работах были сделаны попытки контролировать сомнительные факторы, нельзя быть уверенными, что неизмеряемые сомнительные факторы не оказали своего влияния на результаты работ.
2. В нескольких работах различные аспекты методов исследований не были описаны или описаны недостаточно. Сюда вошли: методы и полнота последующих действий после обследования населения; методы определения прививочного статуса; установление дат рождения, вакцинации и смерти; как упущенные факторы принимались во внимание при анализе; и методы идентификации детей для правильной увязки информации.
3. В большинстве случаев воздействие, приписываемое АКДС, могло в такой же мере быть приписано воздействию ОПВ, т.к. обе вакцины часто применялись одновременно. В некоторых программах вакцинации БЦЖ и АКДС 1 вводились одновременно, и было невозможно проверить индивидуальное влияние этих вакцин при исследованиях, проведенных в таких условиях.
4. Во всех работах описывались исследования в которых вакцинированные лица сравнивались с невакцинированными. В целом, вакцинированные дети были доставлены в центры вакцинации для получения прививок; такие дети вероятно отличаются по обстоятельствам от детей, которые не прошли вакцинацию. Эти различия могут иметь отношение к последующему риску смерти, вне зависимости от статуса вакцинации. Сомнительные факторы такого характера присущи наблюдательным исследованиям и возможно не могут быть полностью использованы.
5. Высокая корреляция применения одной и другой вакцин создает две главные проблемы; первая – статистическая, вторая же эпидемиологическая. При строгой корреляции между двумя возможными факторами риска, нестабильность статистических моделей возрастает. В некоторых исследованиях, рассмотренных рабочей группой, существенные изменения величины R отмечались при исключении одного или двух случаев. При возможной даже незначительной неправильной классификации статистическое значение может значительно измениться даже при небольших изменениях в наборе данных относительно нескольких тысяч индивидуумов. Это особенно справедливо для регрессии Кокса, логистической регрессии или любого другого метода анализа с множественными переменными. Эпидемиологической проблемой является то, что эти небольшие цифры в подгруппах, характеристики которых могут существенно различаться, находятся в неизмеряемых параметрах. Отдельные лица, получившие одну вакцину, но не получившие второй, вероятнее всего не

станут объектами случайной выборки среди всего населения. Это означает, что даже если связь была статистически стабильной (что не так), вероятность не-причинного объяснения наблюдаемой тенденции данных была бы выше, чем при положении, когда корреляция между рассматриваемыми факторами слабее.

6. Важно рассмотреть возможность того, что вакцины могут иметь неспецифическое влияние на детскую смертность, и группа, проводящая исследования в Гвинее-Бисау, была среди немногих, решивших проверить эту гипотезу. Неспецифическое влияние вакцин имело бы важное значение для общественного здравоохранения, и очень важно, чтобы такая вероятность учитывалась при оценке вакцин, включая новые вакцины.
7. Гипотезы, которые рассматривались в различных работах группы, работавшей в Гвинее-Бисау, отличаются одна от другой. Некоторые рассматривали возможность риска роста смертности среди всех привитых вакциной АКДС, другие - относительную разницу смертности среди мальчиков и девочек после вакцинации АКДС. Некоторые исследовали возможность прямой связи между риском смертности и числом доз АКДС; другие исследовали риск только после первой дозы АКДС и изменяющееся влияние других вакцин и последовательность их применения. Не проводилось исследование одной стойкой гипотезы, и рассматриваемые в различных работах гипотезы менялись в соответствии с природой имеющихся данных. Таким образом, анализ ситуации скорее создавал, а не рассматривал гипотезы.
8. Только одна из рассмотренных работ напрямую относилась к простой гипотезе, заключающейся в том, что уровень смертности может быть выше среди людей получивших АКДС, чем у тех, кто не получил эту прививку.
9. Данные из других стран были включены в некоторые работы группы из Гвинее-Бисау но в целом не внесли ощутимого вклада в заключения относительно возможного вредного влияния вакцинации АКДС.
10. Также наблюдалось непостоянство полученных данных в отношении взаимосвязи между количеством полученных доз АКДС/ОПВ и последующего риска смертности.
11. В ряде работ исследовалось соотношение количества смертей среди мужчин и женщин после вакцинации АКДС/ОПВ. На данный момент показатель среди женщин выше, что может быть вызвано снижением уровня среди мужчин или его ростом среди женщин. Только последнему, похоже, придают значение. В одном из исследований, для которого имелись соответствующие данные, последнее, похоже, было лучше объяснено. С точки зрения исследователей, простое сопоставление коэффициентов смертности по полу не дает достоверных оснований в пользу вредного влияния вакцинации.

12. Специальная рабочая группа обсуждала, что результаты семи исследований, взятые воедино, не представляются убедительными в отношении вредного влияния вакцинации АКДС на последующую смертность. В то время как некоторые работы представили результаты, сопоставимые с такой гипотезой, доказательства были слабыми и недостаточными с точки зрения рабочей группы для обоснования проведения выборочных исследований для проверки гипотезы. Более того, рабочая группа высказала мнение, что некоторые модели тестирования, такие как исследование с контролируемым применением плацебо или исследования с более поздним применением вакцины АКДС, являются неэтичными.
13. Качество исследований, проведенных независимо группой, работавшей в Гвинее-Бисау, колебалось; некоторые из них имели хорошее выявление случаев смерти и прививочного статуса, в некоторых случаях, используя передовые аналитические методы, выверяли важные факты. Эти рассуждения увеличивают доверие относительно достоверности результатов исследований. Ни одно из исследований не продемонстрировало вредного влияния вакцинации АКДС/ОПВ и, напротив, демонстрировали связь вакцинации АКДС/ОПВ со снижением смертности. Однако все эти исследования были наблюдательного характера и потенциально страдали от предвзятости, вызванной неконтролируемыми сомнительными фактами. Это может объяснить некоторые или все вероятные защитные действия вакцинации АКДС/ОПВ против смертных случаев.
14. Только некоторые исследования, проведенные независимо от группы, работавшей в Гвинее-Бисау, изучали влияние вакцинации в зависимости от пола и только одно из них показало половое различие. Однако, даже в этом исследовании, смертность среди вакцинированных была ниже, чем среди непривитых.
15. Специальная рабочая группа пришла к единому заключению, что все представленные в рассмотренных работах данные не подтверждают вредное влияние вакцинации АКДС; напротив, они представляют существенные доказательства обратного. Более того, за исключением результатов работы в Гвинее-Бисау, было получено очень мало свидетельств о различии такого влияния в группах мальчиков и девочек.
16. Нельзя исключать возможность того, что существует специфическое влияние вакцинации АКДС только в Гвинее-Бисау, но обнаруженные факты не убедили специальную рабочую группу, что это имело место.

Приложение: Члены специальной рабочей группы

Проф. Стивен Эванс	Департамент эпидемиологии и здоровья населения Лондонская школа гигиены и тропической медицины
Проф. Эндрю Холл	Департамент инфекционных и тропических болезней Лондонская школа гигиены и тропической медицины
Проф. Грег Хассей*	Отдел детских инфекционных заболеваний Школа здоровья детей и подростков и Институт инфекционных заболеваний и молекулярной медицины Университет Кейптауна, ЮАР
Проф. Клаудио Ланата	Научно-исследовательский институт питания Лима, Перу
Д-р Систла Радхакришна	Бывший директор, Индийский совет по медицинским исследованиям Отдел медицинской статистики Ченнай, Индия
Проф. Питер Смит (председатель)	Департамент инфекционных и тропических заболеваний Лондонская школа гигиены и тропической медицины
Проф. Джо Шмитт*	Департамент педиатрии Университет Йоханна Гуттенберга Майнц, Германия
Д-р Филипп Дукло (наблюдатель)	Проект приоритета безопасности иммунизации Департамент иммунизации, вакцин и биологических препаратов Всемирная организация здравоохранения, Женева.

* не смог участвовать, но представил свои комментарии в письменной форме и одобрил окончательный отчет