

Особенности применения вакцинных препаратов для иммунопрофилактики бактериальных инфекций

Н. А. Гаврилова*, Е. А. Устюгова, Н. Ф. Никитюк, Ю. И. Обухов, В. П. Бондарев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Массовая вакцинопрофилактика является неотъемлемой частью иммунопрофилактики инфекционных болезней и признана мировым сообществом одной из главных составляющих сохранения жизни и здоровья детей и взрослых. Цель работы — провести анализ современного состояния проблемы вакцинопрофилактики против бактериальных инфекций детей в возрасте до одного года в условиях перенасыщения Национального календаря профилактических прививок в Российской Федерации, а также имеющихся несоответствий между типами вакцин, находящихся в обращении, и рекомендациями по их применению. Рассмотрены типы противобактериальных вакцин, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, особенности комбинирования различных антигенов и взаимозаменяемости вакцин. Обоснована необходимость обновления рекомендаций по проведению вакцинации против бактериальных инфекций, выработки единых правил применения вакцин, их комбинирования и взаимозаменяемости, установления требований к содержанию инструкций по применению вакцин. Обобщены основные проблемы обеспечения безопасности вакцинопрофилактики с учетом комбинирования антигенов и одновременного введения нескольких вакцин. Обсуждаются вопросы безопасности «многодозовой иммунизации» и стратегия снижения потенциальных рисков вакцинопрофилактики в условиях плотного графика вакцинации. Показана безопасность применяемых схем иммунизации и необходимость обновления нормативных документов, регламентирующих порядок проведения вакцинации. Выявлена необходимость гармонизации рекомендаций по применению вакцин, принятых в разных странах, на основе анализа опыта клинического применения и результатов международных клинических исследований.

Ключевые слова: вакцины; антиген; комбинированные вакцины; схема вакцинации; многодозовая вакцинация; дисфункция иммунной системы

Для цитирования: Гаврилова НА, Устюгова ЕА, Никитюк НФ, Обухов ЮИ, Бондарев ВП. Особенности применения вакцинных препаратов для иммунопрофилактики бактериальных инфекций. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(3):145–153. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-145-153>
***Контактное лицо:** Гаврилова Наталья Андреевна; gavrilova@expmed.ru

Special Considerations on the Use of Vaccines for Immunoprophylaxis of Bacterial Infections

N. A. Gavrilova*, E. A. Ustyugova, N. F. Nikityuk, Yu. I. Obukhov, V. P. Bondarev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Mass vaccination is an essential element of immunoprophylaxis of infectious diseases, and the global community has agreed that it is crucial for preserving the lives and health of children and adults. The objective of this study was to analyse the current state of vaccination of infants under one year old against bacterial infections, given that the National Immunisation Schedule is overlaid with various vaccines, and there are apparent inconsistencies between the types of marketed vaccines and recommendations on their use. The article summarises the types of antibacterial vaccines marketed in the Russian Federation, analyses some aspects of combination of different antigens and interchangeability of vaccines. The authors justify the need to amend recommendations on antibacterial vaccination and to develop common rules for the use and combination of vaccines, as well as for their interchangeability. Another important issue is adoption of requirements for the contents of patient information leaflets. The article summarises the main safety concerns regarding the use of polyvalent vaccines and simultaneous vaccination against several pathogens. It discusses safety issues of multiple immunisation and the strategy to reduce potential risks associated with an intensive vaccination schedule. The authors highlight the safety of current immunisations schedules and the need to update vaccination standards. They also demonstrate the need to harmonise national recommendations on the use of vaccines based on clinical data and the results of international clinical trials.

Key words: vaccines; antigen; combination vaccines; vaccination schedule; multiple immunisation; immune dysfunction

For citation: Gavrilova NA, Ustyugova EA, Nikityuk NF, Obukhov Yul, Bondarev VP. Special considerations of the use of vaccines for immunoprophylaxis of bacterial infections. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2019;19(3):145–153. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-3-145-153>

***Corresponding author:** Natalia A. Gavrilova; gavrilova@expmed.ru

Вакцинация в течение нескольких десятилетий остается единственным надежным способом профилактики инфекционных заболеваний у детей и взрослых. Порядок проведения массовой вакцинации против конкретных инфекций и возраст лиц, подлежащих обязательной вакцинации, определяются во всем мире национальными календарями профилактических прививок. Схема массовой вакцинации периодически пересматривается и дополняется в связи с введением новых профилактических прививок. Если в 1980-х годах дети до года прививались против пяти-шести инфекций (туберкулез, дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь), то к середине 2000-х годов здоровый ребенок получал более пятнадцати доз вакцин для профилактики пяти инфекций в первые полгода жизни и до двух лет жизни вакцинировался в среднем против одиннадцати инфекций¹ [1].

Действующий в Российской Федерации Национальный календарь профилактических прививок (Национальный календарь) предполагает обязательную вакцинацию против двенадцати инфекций (с учетом гриппа и гемофильной инфекции)². Таким образом, каждый раз с включением в Национальный календарь вакцины против новой инфекции встает вопрос поиска «окна» в существующем плотном графике вакцинаций. Одним из решений проблемы перенасыщения национальных календарей во всем мире было и остается применение комбинированных вакцин, позволяющих существенно уменьшить число инъекций за один визит, что является особенно важным для детей первого года жизни.

В то же время применение комбинированных вакцин, как и одновременное введение нескольких моновакцин, часто затрудняет оценку безопасности вакцинации, поскольку регистрируемые нежелательные реакции сложно связать с конкретным введенным антигеном.

Кроме того, существует неопределенность в отношении выбора комбинаций вакцин и схем вакцинации, а также риска получения дополнительных излишних доз отдельных антигенов. Помимо этого, некоторые антигены, входящие в состав комбинированных вакцин, могут обладать сниженной иммуногенностью³.

С другой стороны, увеличение числа вводимых вакцин и проведение в первый год жизни так называемой многодозовой иммунизации рассматривается современным экспертным сообществом как определенный риск для иммунной системы [1]. Сложность механизмов иммунного ответа, возможность поликлонального ответа на антиген и сходство антигенных детерминант некоторых белков микроорганизмов и человека («молекулярная мимикрия») требуют, по мнению ведущих национальных органов по контролю и профилактике инфекционных заболеваний, тщательного подхода к оценке безопасности схем вакцинации, соблюдению необходимых интервалов, а также должного контроля за информацией, получаемой в период пострегистрационного наблюдения.

Следует отметить, что одновременное нахождение в обращении вакцин для профилактики одной и той же инфекции, но с разными торговыми наименованиями, создает дополнительные проблемы с выбором препарата для первичной и бустерной вакцинации. Более того, современная программа вакцинации

должна учитывать возможность применения новых комбинированных препаратов и нетипичных для вакцин лекарственных форм (например, спреев и трансдермальных пластырей).

Цель работы — провести анализ современного состояния проблемы вакцинопрофилактики против бактериальных инфекций детей в возрасте до одного года в условиях перенасыщения Национального календаря профилактических прививок в Российской Федерации и имеющихся несоответствий между типами вакцин, находящихся в обращении, и рекомендациями по их применению.

Комбинирование антигенов в вакцинных препаратах, применяемых при первичной иммунизации

Плановая иммунизация как детей, так и взрослых предусматривает введение вакцин в определенной последовательности в установленные сроки в соответствии с Национальным календарем⁴.

В рамках Национального календаря детям первого года жизни проводится первичная вакцинация против туберкулеза, вирусного гепатита В, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной и пневмококковой инфекций. Вакцины для профилактики данных инфекций используются в практическом здравоохранении в течение многих лет и характеризуются высокой эффективностью и безопасностью. Большинство антигенов, входящих в состав вакцин, предназначенных для детей первого года жизни, хорошо изучены, их иммуногенность оценена по единым международным стандартам, а безопасность подтверждена многолетним опытом применения.

Схемы вакцинации против дифтерии, столбняка и коклюша практически идентичны в разных странах и включают курс двух- или трехкратной первичной вакцинации комбинированными препаратами с последующей ревакцинацией.

Иммунизация проводится вакцинами, содержащими дифтерийный и столбнячный анатоксины и коклюшный компонент в виде инактивированных цельных клеток (АКДС) или коклюшного бесклеточного компонента (аАКДС).

Одновременное присутствие на рынке вакцин с коклюшным компонентом, имеющим различную структуру и свойства, а также появление все большего числа комбинаций вакцин АКДС и аАКДС с другими антигенами, такими как антигены для профилактики полиомиелита, гемофильной инфекции и вирусного гепатита В, создает серьезные трудности для специалистов практического здравоохранения.

Согласно выводам ВОЗ, обе вакцины, содержащие цельноклеточный и бесклеточный коклюшные компоненты, имеют достаточно высокие показатели безопасности и сопоставимую профилактическую эффективность.

Однако для бесклеточной вакцины отмечается более быстрое угасание поствакцинального иммунитета, что требует проведения дополнительного курса ревакцинации. В то же время иммунизация, проведенная АКДС-вакциной, исключает необходимость последующего проведения возрастных ревакцинаций против коклюша (табл. 1)⁵ [3].

В Российской Федерации разрешены к применению вакцины с коклюшным компонентом обоих видов. Такие вакцины

¹ https://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/

² Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям».

³ Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General best practice guidelines for immunization. Best practices of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf

⁴ Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям».

⁵ https://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/

Таблица 1. Схема ревакцинации против дифтерии, коклюша, столбняка в зависимости от вида вакцины⁶
Table 1. Booster vaccination against diphtheria, pertussis, and tetanus based on the vaccine type⁶

Вид вакцины ^a Vaccine type ^a	Кратность вакцинации Vaccination frequency	Возраст проведения ревакцинации Vaccination age	Препарат для ревакцинации Booster vaccine
АКДС DTP	3-кратно 3 times	I ревакцинация — 18 месяцев II ревакцинация — 6–7 лет III ревакцинация — 14 лет I booster — 18 months II booster — 6–7 years III booster — 14 years	I ревакцинация — АКДС II и III ревакцинации — АДС-М — комбинация дифтерийного и столбнячного анатоксинов (с уменьшенным содержанием дифтерийного компонента) I booster — DTP II and III boosters — Td — tetanus toxoid + reduced-dose diphtheria toxoid
аАКДС DTaP	3-кратно 3 times	I ревакцинация — 18 месяцев II ревакцинация — 4–7 лет III ревакцинация — 9–15 лет I booster — 18 months II booster — 4–7 years III booster — 9–15 years	I ревакцинация — аАКДС II и III ревакцинации — аАКДС — комбинация дифтерийного и столбнячного анатоксинов (с уменьшенным содержанием дифтерийного компонента) с бесклеточной коклюшной вакциной I booster — DTaP II and III boosters — Tdap — tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine

^a Приведены принятые в мире условные обозначения для вакцин, содержащих дифтерийный и столбнячный анатоксины и коклюшный компонент в виде инактивированных цельных клеток (АКДС) или коклюшного бесклеточного компонента (аАКДС).

^a International abbreviations for vaccines containing tetanus and diphtheria toxoids and an inactivated whole-cell pertussis component (DTP) or an acellular pertussis component (DTaP).

могут применяться как в рамках программы массовой вакцинации в соответствии с Национальным календарем, так и по индивидуальной схеме. Однако схема первичной вакцинации для указанных вакцин различается. Так, вакцины аАКДС разрешены к применению с 2 месяцев жизни согласно 2- или 3-кратной схеме первичной иммунизации, в то время как АКДС-вакцина показана к применению с 3-месячного возраста по 3-кратной схеме иммунизации. Имеются также расхождения в схеме ревакцинаций. Для цельноклеточных вакцин предусмотрена одна ревакцинация против коклюша в рамках Национального календаря (в возрасте 18 мес.). Что касается применения бесклеточных вакцин, то однократной ревакцинации для напряженного и длительного иммунитета против коклюша недостаточно. Согласно рекомендациям ВОЗ требуется проведение возрастных ревакцинаций в 4–7 лет (II ревакцинация) и 9–15 лет (III ревакцинация). Отсутствие отдаленных ревакцинаций в Национальном календаре для бесклеточных коклюшных вакцин отрицательно сказывается на иммунной прослойке популяции детей младшего школьного возраста и подростков, что создает эпидемиологическую опасность распространения коклюшной инфекции на территории Российской Федерации.

Серьезного внимания специалистов также заслуживает появление информации о разработке нового отечественного комбинированного препарата на основе АКДС с цельноклеточным коклюшным и оригинальным гемофильным компонентами [4]. Согласно мнению разработчиков, данная комбинированная вакцина АКДС-ГепВ+Ниб может быть рекомендована для вакцинации детей в возрасте 6 месяцев, ранее привитых в роддоме против гепатита В и получивших плановые вакцинации против дифтерии, коклюша и столбняка в возрасте 3 и 4,5 месяцев, а также для детей в возрасте 4,5 и 6 месяцев, ранее не привитых против гепатита В [4].

Введение гепатитного и гемофильного компонентов в комбинацию антигенов АКДС-вакцины преследовало цель снизить число инъекций при проведении плановой вакцинации. Однако комбинирование данных компонентов не согласуется со схемой первичной вакцинации против гепатита В (24 ч, 1 мес., 6 мес.), и в результате вакцина АКДС-ГепВ+Ниб фактически может быть применима детям только в возрасте 6 месяцев. Кроме того, вакцинация против гемофильной инфекции предусмотрена в российском календаре профилактических прививок только для детей групп риска, которым ранее были проведены две иммунизации одним из лицензированных монопрепаратов (АКТ-ХИБ® или Хиберикс®) или одним из комбинированных препаратов с бесклеточным коклюшным компонентом.

В 2018 году в Российской Федерации был зарегистрирован еще один подобный препарат аАКДС-Геп В+Ниб, содержащий оригинальный бесклеточный коклюшный компонент, не имеющий аналогов в мире⁷. Применение указанной вакцины также ограничено категорией детей в возрасте 6 месяцев, что существенно затрудняет ее использование в клинической практике.

Важно отметить, что принцип объединения антигенов в одном препарате, принятый во всем мире для сокращения числа инъекций, безусловно, является научным достижением. Однако данный принцип должен соблюдаться с учетом последовательности проведения прививок, указанной в Национальном календаре, и при доказанной безопасности и эффективности одновременного или последовательного введения нескольких различных антигенов в рамках одного курса иммунизации.

Ранее разработанные и зарегистрированные, в том числе в России, многокомпонентные вакцины для иммунизации детей первого года жизни содержат антигены, безопасность сочетания которых доказана в рамках многолетних предрегистрационных и пострегистрационных исследований (табл. 2, 3).

⁶ Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

⁷ <http://grls.rosminzdrav.ru/>

Таблица 2. Антигенный состав многокомпонентных комбинированных вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации
Table 2. Antigenic composition of multicomponent combination vaccines licensed in the Russian Federation

Торговое наименование вакцины ^a Vaccine commercial name ^a	Антигены, входящие в состав вакцины Vaccine antigens					
	Д D	К P	С T	Г Hep	Х Hem	П Pol
АКДС DTP	Анатоксин Toxoid	Инактивированные клетки <i>Bordetella pertussis</i> Inactivated <i>Bordetella pertussis</i> cells	Анатоксин Toxoid	-	-	-
Бубо[®]-Кок Bubo-Coc	Анатоксин Toxoid	Инактивированные клетки <i>Bordetella pertussis</i> Inactivated <i>Bordetella pertussis</i> cells	Анатоксин Toxoid	Поверхностный антиген Surface antigen	-	-
АКДС-Геп В DTP-Геп В	Анатоксин Toxoid	Инактивированные клетки <i>Bordetella pertussis</i> Inactivated <i>Bordetella pertussis</i> cells	Анатоксин Toxoid	Поверхностный антиген Surface antigen	-	-
аАКДС-Геп В+Hib DTaP-Геп В+Hib	Анатоксин Toxoid	Антигенная фракция <i>Bordetella pertussis</i> <i>Bordetella pertussis</i> antigenic fraction	Анатоксин Toxoid	Поверхностный антиген Surface antigen	Полирибозилрибитол фосфат Polyribosylribitol phosphate	-
Инфанрикс[®] Infanrix	Анатоксин дифтерийный Diphtheria toxoid	Анатоксин коклюшный, гемагглютинин филаментозный, пертактин Pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin, pertactin	Анатоксин столбнячный Tetanus toxoid	-	-	-
Инфанрикс[®] Пента^b Infanrix Penta^b	Анатоксин дифтерийный Diphtheria toxoid	Анатоксин коклюшный, гемагглютинин филаментозный, пертактин Pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin, pertactin	Анатоксин столбнячный Tetanus toxoid	Поверхностный антиген Surface antigen	-	Инактивированный вирус полиомиелита 1, 2, 3 типов Inactivated poliovirus types 1, 2, and 3
Инфанрикс[®] Гекса Infanrix Hexa	Анатоксин дифтерийный Diphtheria toxoid	Анатоксин коклюшный, гемагглютинин филаментозный, пертактин Pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin, pertactin	Анатоксин столбнячный Tetanus toxoid	Поверхностный антиген Surface antigen	Капсульный полисахарид Capsular polysaccharide	Инактивированный вирус полиомиелита 1, 2, 3 типов Inactivated poliovirus types 1, 2, and 3
Тетраксим^с Tetraxim^c	Анатоксин дифтерийный Diphtheria toxoid	Анатоксин коклюшный, гемагглютинин филаментозный, пертактин Pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin, pertactin	Анатоксин столбнячный Tetanus toxoid	-	-	Инактивированный вирус полиомиелита 1, 2, 3 типов Inactivated poliovirus types 1, 2, and 3
Пентаксим Pentaxim	Анатоксин дифтерийный Diphtheria toxoid	Анатоксин коклюшный, гемагглютинин филаментозный, пертактин Pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin, pertactin	Анатоксин столбнячный Tetanus toxoid	-	Капсульный полисахарид Capsular polysaccharide	Инактивированный вирус полиомиелита 1, 2, 3 типов Inactivated poliovirus types 1, 2, and 3

Примечание. Д — дифтерийный антиген; К — коклюшный антиген; С — столбнячный антиген; Г — гепатитный антиген; Х — гемофильный антиген; П — полиомиелитный антиген.

^a В таблице приведены сокращенные торговые наименования вакцин.

^b Находилась в обращении в Российской Федерации с 29.09.2011 до 19.01.2016.

^c Находилась в обращении в Российской Федерации с 12.05.2011 до 25.06.2019.

Note. D — diphtheria antigen; P — pertussis antigen; T — tetanus antigen; Hep — hepatitis antigen; Hem — hemophilia antigen; Pol — polio antigen.

^a The table provides abbreviated commercial names of vaccines.

^b The vaccine was marketed in the Russian Federation from 29 September 2011 until 19 January 2016.

^c The vaccine was marketed in the Russian Federation from 12 May 2011 until 25 June 2019.

Таблица 3. Антигенный состав моновалентных вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации
Table 3. Antigenic composition of monovalent vaccines licensed in the Russian Federation

Торговое наименование вакцины ^a Vaccine commercial name ^a	Антигены, входящие в состав вакцины Vaccine antigens	
	X Hem	Пн Pn
Вакцина гемофильная тип В конъюгированная Haemophilus B conjugate vaccine	Капсульный полисахарид Capsular polysaccharide	-
АКТ-ХИБ ^b ACT-HIB ^b	Капсульный полисахарид Capsular polysaccharide	-
Хиберикс ^b Hiberix	Капсульный полисахарид Capsular polysaccharide	-
Превенар [®] 13 Prevenar 13	-	Полисахариды 13 серотипов, конъюгированные с дифтерийным белком CRM197 Polysaccharides of 13 serotypes conjugated to diphtheria CRM197 protein
Синфлорикс Synflorix	-	Полисахариды 10 серотипов, конъюгированные с дифтерийным, столбнячным анатоксинами и D-протеином нетипируемой <i>Haemophilus influenzae</i> Polysaccharides of 10 serotypes conjugated to diphtheria and tetanus toxoids and protein D of nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i>

Примечание. X — гемофильный антиген; Пн — пневмококковый антиген.

^a В таблице приведены сокращенные торговые наименования вакцин.

^b Находилась в обращении в Российской Федерации с 11.12.2008 до 19.01.2016.

Note. Hem — hemophilia antigen; Pn — pneumococcal antigen.

^a The table provides abbreviated commercial names of vaccines.

^b The vaccine was marketed in the Russian Federation from 11 December 2008 until 19 January 2016.

Обращают на себя внимание различия в структуре отдельных компонентов вакцин, предназначенных для профилактики одной инфекции. Помимо упоминавшегося коклюшного компонента, это гемофильный компонент, который может быть представлен в вакцинах различных торговых наименований в виде капсульного полисахарида или химически синтезированного полирибозилрибитол фосфата, а также пневмококковые антигены, которые могут быть представлены большим или меньшим числом серотипов и конъюгируются с рекомбинантным дифтерийным белком или двумя анатоксинами и D-протеином *Haemophilus influenzae* (табл. 3).

Несмотря на тот факт, что структура капсульного гемофильного антигена в вакцинах, произведенных разными производителями, может быть неидентичной для разных торговых наименований вакцин, имеющиеся данные подтверждают, что при иммунизации детей вакцинами, произведенными разными производителями, достигаются защитные титры антител [5]. Однако вопрос сопоставимости иммуногенности капсульного и синтетического гемофильных антигенов при их комбинировании с другими антигенами в одном препарате в настоящее время изучен недостаточно.

В связи с этим встает вопрос о взаимозаменяемости вакцин в рамках программы вакцинации детей первого года жизни. Согласно общепринятым правилам мировой практики возможность применения вакцин разных производителей для профилактики одной и той же инфекции не означает их взаимозаменяемости. В процессе получения одного и того же антигена возможно применение различных стабилизаторов, консервантов, белков-носителей, что может оказывать су-

щественное влияние на эффективность вакцин, тем самым определяя различия в показателях их эффективности. С целью формирования напряженного специфического иммунитета предпочтительным является завершение каждого курса вакцинации одним препаратом⁸ [6]. Исключение составляют вакцины против гепатита В, при условии, что они произведены на основе одного антигена и их дозировки и схемы вакцинации совпадают.

Рекомендации регуляторных органов США по взаимозаменяемости вакцин заключаются в том, что комбинированные или моновалентные по составу вакцины, произведенные одним производителем, считаются взаимозаменяемыми⁹.

Продолжение курса вакцинации другим препаратом, содержащим большее количество антигенов, разрешено также при иммунизации пневмококковыми вакцинами [6]. В настоящее время CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Центры по контролю и профилактике заболеваний) рекомендует проведение вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной PCV13 пациентов с иммунодефицитом и пожилых людей с последующей ревакцинацией 23-валентной полисахаридной вакциной¹⁰.

Поскольку в Национальном календаре не рассматривается вопрос о взаимозаменяемости вакцин, а в инструкциях по применению зарегистрированных препаратов имеется ссылка на их введение в рамках Национального календаря, сохраняется возможность комбинирования вакцин внутри одного курса вакцинации в любой последовательности, с использованием сочетаний доступных моно- и комбинированных препаратов. Следует отметить, что проведенный анализ инструкций по при-

⁸ Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

менению находящихся в обращении вакцин не выявил каких-либо результатов оценки эффективности и безопасности последовательного применения вакцин, содержащих различные антигены, при проведении вакцинации или ревакцинации, которые были бы получены в ходе клинических исследований.

В качестве примера можно привести цикл завершенных и продолжающихся пострегистрационных клинических исследований пневмококковых вакцин нескольких производителей. Целью этих исследований является изучение безопасности и эффективности последовательного применения полисахаридных и конъюгированных вакцин для различных возрастных групп¹¹.

Пострегистрационные клинические исследования фармацевтической компании GlaxoSmithKline, завершённые в 2019 году, ставили своей целью подтвердить наличие поствакцинального иммунитета к гепатиту В у детей в возрасте 4–5, 9–11 и 14–15 лет, ранее привитых вакциной Инфанрикс® Гекса в рамках первичной иммунизации с трехкратным введением вакцины. В рамках данного исследования было показано наличие иммунной памяти к гепатиту В у детей всех возрастных групп, ранее привитых по трехкратной схеме вакциной Инфанрикс® Гекса. Доля детей с иммунитетом к гепатиту В, не требующим ревакцинации, различалась в зависимости от возраста¹². Данная информация была внесена в действующую инструкцию по применению вакцины Инфанрикс® Гекса. Необходимость в проведении ревакцинации против гепатита В детям до 15 лет определяется наличием законченного курса вакцинации. Дети, получившие прививки против гепатита В по трехкратной схеме, не подлежат ревакцинации против гепатита В, что не распространяется на детей, привитых двукратно.

С нашей точки зрения, эти результаты, во-первых, показали влияние выбора схемы первичной иммунизации на отдаленные результаты профилактической эффективности вакцины и, во-вторых, явились положительным примером отношения разработчика к полноте информации, содержащейся в инструкции по применению препарата.

Существующая на сегодняшний день теоретическая возможность применения в рамках одной индивидуальной программы иммунизации вакцин с цельноклеточным и бесклеточным коклюшными компонентами, а также последовательного применения вакцин с различным составом, делает результаты такой вакцинации плохо прогнозируемыми и усложняет прививочный анамнез ребенка.

Следует отметить, что форма инструкции по применению препаратов данной группы не предполагает детального описания полного курса вакцинации и, как правило, не содержит конкретной информации о препаратах для ревакцинации, а также действиях врача при прерывании схемы вакцинации и возможности взаимозаменяемости вакцин. Имеющиеся противоречия являются предметом обсуждения заинтересованных специалистов [2, 7].

В то же время при нарушениях сроков иммунизации, предусмотренных Национальным календарем, вакцинация проводится по индивидуальной схеме в соответствии с установленными требованиями и инструкциями по применению препаратов¹³.

Приведенная информация указывает на необходимость обновления существующих рекомендаций по проведению вакцинации против бактериальных инфекций, в особенности детей первого года жизни, выработки единых правил применения вакцин, их комбинирования и взаимозаменяемости. Результаты проведенного анализа подтверждают необходимость установления требований к содержанию разделов инструкций по применению вакцин и объему информации, включаемых в основные разделы.

Критерии выбора безопасной схемы иммунизации с применением комбинированных вакцин

Применение вакцин осуществляется на основании требований Национального календаря и инструкций по их применению¹⁴. В основе разработанных схем вакцинации лежат результаты клинических и эпидемиологических исследований. Оптимальную защиту от инфекций и безопасность иммунизации возможно обеспечить при условии соответствия с возрастными сроками и рекомендованными интервалами между введениями вакцин¹⁵.

Однако плотный график вакцинаций в течение первого года жизни и отдельные поствакцинальные реакции, зачастую не связанные с введением вакцинного препарата, формируют в обществе негативное отношение к профилактическим прививкам и, как следствие, увеличение отказов от вакцинации.

Следует отметить, что детальный ретроспективный анализ безопасности «многодозовой иммунизации», проведенный по заказу Консультативного комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) и опубликованный Комитетом по контролю за безопасностью вакцинации (Immunization Safety Review Committee Institute of Medicine) в США, не выявил дополнительных рисков развития поствакцинальных осложнений, в том числе связанных с дисфункцией иммунной системы [1].

Теоретически риск развития дисфункции обоснован естественными и давно известными механизмами функционирования иммунной системы человека и связан прежде всего с эффектами молекулярной мимикрии и поликлональной активации, которые могут служить причиной неадекватного и непредсказуемого ответа иммунной системы на введение чужеродного антигена. Ограниченное число репертуара иммунных Т-клеток, а также схожесть отдельных эпитопов микробных антигенов и собственных молекул организма создают условия для развития неспецифической или поликлональной активации Т-клеток, что резко увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний [6].

Эпидемиологические исследования по изучению безопасности вакцинации с учетом отдаленных последствий воздействия на иммунную систему не проводились. Отсутствие таких исследований не позволяет адекватно оценить отдаленную безопасность вакцин с учетом применяемых схем иммунизации, что затрудняет оценку прогностического состояния защищенности привитых лиц.

Более того, попытки проведения ретроспективного анализа оценки безопасности отдельных схем вакцинации детей выявили невозможность адекватной оценки в связи с отсут-

¹¹ Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Hepatitis+B&cond=Infanrix+Hexa%20%84%A2&rank=1#rowid0>

¹³ СП 3.3.2342–08 Обеспечение безопасности иммунизации.

¹⁴ Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125 н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

¹⁵ Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf

ствием документированного подтверждения о примененных схемах. Имели место случаи отказов от вакцинации, которые зачастую завершались обращением в альтернативные медицинские центры, и информация о прививочном анамнезе как полностью привитых детей, так и детей с незавершенным курсом вакцинации, была недостаточно полной для изучения конкретного графика вакцинации [8, 9].

Тем не менее наличие биологических механизмов индуцирования аутоиммунных заболеваний, а также дополнительные риски, такие как различия в способах введения антигенов, времени экспозиции антигена, типах иммунных ответов при вакцинации и естественном инфекционном процессе, требуют, по мнению экспертного сообщества, пристального внимания.

По результатам ретроспективного анализа безопасности «многодозовой иммунизации», проведенного ACIP, были представлены серьезные научные доказательства риска гетерологических инфекционных заболеваний при «многодозовой иммунизации», связанного с тем, что при одномоментном введении большого количества антигенов на фоне имеющегося ресурса иммунной системы возможно индуцирование инфекционных процессов, не связанных с профилактируемыми инфекциями [1].

В качестве стратегии обеспечения безопасности вакцинации ACIP рекомендует включать в эпидемиологические исследования больных с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями с целью проведения анализа их прививочного анамнеза, а также обновления и конкретизации стратегии разработки рекомендаций для применения вакцин.

Таким образом, выбор схемы иммунизации, установление интервалов между введением антигенов, а также обеспечение прослеживаемости прививочного анамнеза каждого ребенка являются необходимыми условиями снижения потенциальных рисков вакцинопрофилактики.

Показания к применению и схема введения вакцины должны быть подробно изложены в инструкции по медицинскому применению.

Обращает на себя внимание то, что для большинства зарегистрированных вакцин в разделе «Способ применения и дозы» приводится стандартная формулировка «Применяется в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок», а далее для импортных препаратов, как правило, указывается схема индивидуальной вакцинации, обоснованная результатами клинических исследований. Следует отметить, что большинство производителей вакцин придерживаются схем вакцинации, утвержденных Национальным календарем. Вместе с тем отсутствие в Национальном календаре требований к применению комбинированных препаратов, за исключением АКДС, а также некоторые различия между национальными календарями разных стран в перечне профилактируемых заболеваний являются основной причиной расхождений в применяемых схемах иммунизации. В частности, согласно Национальному календарю, в отличие от рекомендаций ВОЗ, прививки против гемофильной инфекции проводятся только лицам, относящимся к группе риска инфицирования.

Отсутствие критериев применения комбинированных препаратов фактически приводит к дополнительной иммунизации против гепатита В здоровых детей в возрасте 6 месяцев. Данная ситуация возможна в случае, если для остальных плановых иммунизаций против дифтерии, столбняка и коклюша был

выбран комбинированный препарат, содержащий гепатитный компонент. Схема такой иммунизации предполагает 3-кратное введение вакцины в 2, 4 и 6 месяцев, в то время как иммунизация против гепатита В начинается монопрепаратом в первые 24 ч жизни ребенка и предполагает завершение первичного курса в 6 месяцев после введения трех доз вакцины.

Такие несоответствия и формальное отношение к информации по применению вакцин требуют внимательного рассмотрения, поскольку риски и безопасность вакцинации, а также ее профилактическая эффективность в данном случае уже не определяются данными разработчика препарата, полученными в клинических исследованиях, а являются неопределенными и непредсказуемыми в каждом индивидуальном случае.

Согласно общепринятой мировой практике вакцинопрофилактики для каждого антигена установлены минимальный возраст начала иммунизации и допустимые интервалы между введениями вакцин¹⁶.

Как правило, при нарушении схемы плановой вакцинации или вакцинации по эпидемическим показаниям ребенок прививается по индивидуальному графику. В этом случае применяется ускоренная вакцинация за счет сокращения интервалов между введениями, рекомендованными при рутинной иммунизации. При этом не допускается введение вакцин раньше срока вакцинации, предусмотренного календарем профилактических прививок. Запрещается уменьшение минимального интервала, указанного для отдельных антигенов, поскольку имеющаяся клиническая практика показывает, что введение доз вакцины с короткими интервалами или проведение вакцинации в допрививочном возрасте может привести к субоптимальному иммунному ответу¹⁷.

Для комбинированных препаратов минимальный возраст применения определяется тем антигеном, для которого установлен максимальный возраст проведения иммунизации. При этом минимальный интервал между введениями комбинированных вакцин не должен быть меньше самого большого интервала, установленного для индивидуальных компонентов вакцины.

В Национальном календаре на сегодняшний день отсутствуют требования по минимальному возрасту начала вакцинации, например бесклеточными коклюшными вакцинами, и интервалам введения комбинаций антигенов. Отдельные рекомендации по допустимым интервалам между введением живых вакцин и препаратов крови приведены в МУ 3.3.1.1095–02 Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок.

Нет конкретных рекомендаций к проведению так называемых ускоренных и догоняющих схем вакцинации с применением комбинированных препаратов. В связи с этим на практике применение ускоренных схем вакцинации зачастую осуществляется в соответствии с инструкциями по применению вакцин и зарубежными руководствами вне рамок Национального календаря.

Проблемным вопросом при вакцинации детей до 1 года остается возможность одновременного введения нескольких вакцин в один прививочный день. Согласно Национальному календарю допускается введение нескольких вакцин в разные анатомические области. Однако максимально возможное число вводимых препаратов не указано. Лицензированные комбинированные препараты позволяют решить этот вопрос лишь отчасти, что отмечается экспертами разных стран¹⁸.

¹⁶ МУ 3.3.1.1095–02 Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок.

¹⁷ Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf

¹⁸ Там же.

Например, отмечается, что количество вакцин, которые необходимо ввести в один и тот же диапазон времени, возрастает пропорционально возрасту ребенка. При этом предполагается, что практика вакцинации и результаты проведенных клинических исследований по совместному введению разных вакцин создают надежную базу для проведения безопасного для ребенка курса вакцинации. Следует отметить, что согласно рекомендациям американского и европейского руководств по вакцинации допустимо распределение всех необходимых доз в течение некоторого периода времени, не ограниченное одним прививочным днем. Это возможно в связи с отсутствием запрета на последовательное введение инактивированных и некоторых живых вакцин без соблюдения определенного интервала. Согласно данным АСIP и ЕМА введение различных инактивированных антигенов не требует соблюдения интервала между ними. В случае если нет доказательств, что инактивированные антигены интерферируют с другими инактивированными или живыми вакцинами, любая инактивированная вакцина может быть введена совместно или раздельно с другой вакциной в любые сроки, соответствующие графику иммунизации.

Согласно Национальному календарю интервал между введениями различных вакцин при раздельном введении составляет 1 месяц.

Данное противоречие может служить препятствием при одобрении протоколов международных клинических исследований и, следовательно, препятствовать выходу новых вакцин на российский рынок.

Успешное лицензирование и практическое применение зарубежных вакцин, с нашей точки зрения, свидетельствуют о возможности гармонизации требований по безопасному введению инактивированных и живых вакцин и интервалов при их раздельном введении. Это подтверждается результатами завершённых международных клинических исследований комбинированных вакцин, в том числе с участием России.

Заключение

Современные условия и тенденция к дополнению национальных календарей профилактических прививок диктуют необходимость постоянного обновления руководящих документов по безопасному применению вакцин, в особенности для детей первого года жизни.

Анализ руководящих документов по организации и проведению плановой вакцинации в России показал имеющиеся несоответствия между видами вакцин, находящихся в обращении, и требованиями, предъявляемыми к профилактическим вакцинам. Сложившаяся ситуация указывает на необходимость пересмотра Национального календаря профилактических прививок в Российской Федерации. Отсутствие требований к комбинированным вакцинам и четких критериев выбора вакцины для первичной и бустерной вакцинации, недостаточность информации по применению препарата могут приводить к снижению эффективности вакцинопрофилактики, искусственно занижать профиль безопасности вакцин.

Одним из подходов к решению указанных проблем является гармонизация основных правил по применению вакцин, принятых в разных странах, на основе анализа опыта клинического применения и результатов международных клинических исследований.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project

No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

1. Stratton K, Wilson CB, McCormick MC, eds. *Immunization safety review: multiple immunizations and immune dysfunction*. Washington, DC: National Academies Press; 2002.
2. Акимова ЮИ, Проценко МВ. Комбинированные вакцины на основе АКДС: преимущества, сложности, перспективы. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2013;(4):15–21. [Akimova Yul, Protsenko MV. DTP-based vaccines: advantages, difficulties and prospects. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya = Current Drug Supply Management*. 2013;(4):15–21 (In Russ.)]
3. Алексеева ИА, Перельгина ОВ. Сравнительный анализ использования цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин для профилактики коклюшной инфекции. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(4):207–15. [Alekseeva IA, Pereyginina OV. Comparative analysis of whole-cell and acellular pertussis vaccines efficacy in preventing pertussis. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(4):207–15 (In Russ.)]
4. Фельдблюм ИВ, Романенко ВВ, Николаева АМ, Субботина КА, Соснина ОЮ, Перминова ОА и др. Результаты многоцентрового клинического исследования новой комбинированной вакцины АКДС-ГенВ+Ниб производства НПО «Микроген» при иммунизации детей 6 месяцев. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018;(2):68–75. [Feldblyum IV, Romanenko VV, Nikolaeva AM, Subbotina KA, Sosnina OYu, Perminova OA, et al. Results of a multicenter clinical study of a new combination vaccine DTaP-HepB+Hib production of the CPA «Microgen» for immunization of children 6 months. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;(2):68–75 (In Russ.)]
5. Anderson EL, Decker MD, Englund JA, Edwards KM, Anderson P, McInnes P, Belshe RB. Interchangeability of conjugated Haemophilus influenzae type b vaccines in infants. *JAMA*. 1995;273(11):849–53. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520350031024>
6. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Interchangeability of diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio, Haemophilus influenzae type b combination vaccines presently approved for use in Canada for children <7 years of age. *Can Commun Dis Rep*. 2005;31(ACS-1):1–10.
7. Озеретковский НА. Необходимость унификации текста инструкции по медицинскому применению вакцин. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(1):112–7. [Ozeretskovskiy NA. The need to unify the text of the instruction on the medical use of vaccines. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):112–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-112-117>
8. Daley MF, Shoup JA, Newcomer SR, Jackson ML, Groom HC, Jacobsen SJ, et al. Assessing potential confounding and misclassification bias when studying the safety of the childhood immunization schedule. *Acad Pediatr*. 2018;18(7):754–62. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2018.03.007>
9. Daley MF, Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML, Groom HC, Lugg MM, et al. Assessing misclassification of vaccination status: Implications for studies of the safety of the childhood immunization schedule. *Vaccine*. 2017;35(15):1873–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.058>

Об авторах / Authors

Гаврилова Наталья Андреевна, канд. биол. наук. *Natalia A. Gavrilova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4624-9189>

Устюгова Екатерина Александровна, канд. биол. наук. *Ekaterina A. Ustyugova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6553-5303>

Никитюк Надежда Федоровна, д-р мед. наук, проф. *Nadezhda F. Nikityuk*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9638-0033>

Обухов Юрий Иванович. *Yuri I. Obukhov*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7729-9800>

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф. *Vladimir P. Bondarev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Поступила 20.06.2019

После доработки 12.07.2019

Принята к публикации 26.08.2019

Received 20 June 2019

Revised 12 July 2019

Accepted 26 August 2019