

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

Е.П.Начарова¹, С.М. Харит¹, Ю.В. Лобзин¹, Н.И.Брико²

ПРИНЦИПЫ МОНИТОРИНГА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ В РОССИИ И В МИРЕ

¹НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Показана разница в терминологии, принятой в нашей стране и зарубежом, для обозначения заболеваний поствакцинального периода. Представлен анализ существующих регламентирующих документов в РФ по вопросу регистрации неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде и системы регистрации, принятой во многих странах мира и рекомендованной ВОЗ. В Российской Федерации согласно документам Роспотребнадзора обязательной регистрации подлежат только отдельные состояния (поствакцинальные осложнения). Согласно рекомендациям ВОЗ должны регистрироваться все неблагоприятные события в течение 1 месяца после вакцинации. Обобщение этих данных позволяет выявить взаимосвязь этих состояния с вакцинацией или доказать ее отсутствие.

Журн. микробиол., 2017, № 1, С. 86—96

Ключевые слова: поствакцинальный период, неблагоприятные события, поствакцинальные осложнения, интеркуррентные заболевания, вакцинация

E.P.Nacharova¹, S.M.Kharit¹, Yu.V.Lobzin¹, N.I.Briko²

PRINCIPLES OF MONITORING OF ADVERSE EVENTS AFTER VACCINATION IN RUSSIAN FEDERATION AND THE WORLD

¹Research Institute of Childrens' Infections, St. Petersburg, ²Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Difference in terminology accepted in our and foreign countries for designating disease of post-vaccination period is shown. Analysis of the existing regulating documents in Russian Federation regarding registration of adverse events in post-vaccination period and system of registration accepted in many countries of the world and recommended by WHO is presented. In Russian Federation in accordance with the documents of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers Rights and Human Welfare only certain conditions (post-vaccinal complications) are subject to registration. In accordance with WHO recommendations all adverse events taking place 1 month after the vaccination must be registered. Summarization of these data allows to detect interconnection between these conditions and vaccination or prove the lack thereof.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 1, P. 86—96

Key words: post-vaccinal period, adverse events, post-vaccinal complications, inter-current diseases, vaccination

Еще в 1974 году ВОЗ сформулировала основные принципы массовой вакцинопрофилактики для эффективного контроля за важнейшими инфекционными заболеваниями. Снижение заболеваемости до спорадического или нулевого уровня возможно при охвате вакцинацией не менее 95%

населения, что требует государственных мер контроля проведения вакцинации. Данные цели в настоящее время достигнуты для таких заболеваний, как полиомиелит, дифтерия, столбняк. Планируется элиминация кори и краснухи к 2020 году. Начало XXI века характеризовалось массовым внедрением новых вакцин: конъюгированная пневмококковая, против ротавирусной и папилломавирусной инфекции, четырехвалентная конъюгированная менингококковая, вакцина против менингококка В [7, 9, 30, 39]. Однако снижение заболеваемости инфекциями привело к парадоксальному эффекту — ослаблению приверженности вакцинации, что может привести к эпидемическому неблагополучию, как было с эпидемией дифтерии в конце XX века, ростом заболеваемости коклюшем, корью в 2012 — 2015 гг. [35, 49]. Так, заболеваемость корью в России в 2012 и 2013 гг. составила 1,47 и 1,67 на 100 000 населения соответственно, в то время как в 2010 году она составляла 0,09 на 100 000, а в 2008 году — 0,02 на 100 000 [1, 3, 8]. Существуют и другие печально известные исторические примеры последствий отказа от массовой вакцинации на определенных территориях: вспышка коклюша в Японии в 1970-х годах, кори на Гаити в 2000-х, эпидемические вспышки кори на Американском континенте в 1990-х годах и последние годы, возникновение вспышек полиомиелита в Азербайджане, Туркменистане и Грузии в 1980-х годах, в 1990-х в Чеченской республике и в 2010 в Таджикистане [9]. Одной из причин возврата инфекций является снижение уровня привитости за счет антипрививочного настроения в обществе и даже у медицинских работников, связанного с неуверенностью в безопасности вакцин. Увеличение числа используемых вакцин создает необходимость тщательного мониторинга возникающих нежелательных явлений и осложнений [16]. Решение данного вопроса имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение и требует тесной кооперации медицинского сообщества, органов государственной власти и гражданского общества [10, 20, 21, 27, 40, 41].

Объективная оценка безопасности вакцин представляется весьма трудной из-за сложности установления причинно-следственной связи между проведением прививки и развитием конкретного заболевания или осложнения; необходимости единства терминологии при учете нежелательных явлений в разных странах; неизученности патогенетических механизмов их развития, а также возможности отсроченного во времени развития [2, 11, 13, 17, 31, 43]. В настоящее время в международной медицинской практике для регистрации изменений в состоянии здоровья после применения лекарственных препаратов, в том числе вакцин, используют термин *adverse effect* — неблагоприятное событие. Неблагоприятным событием (НС) могут быть минимальные изменения в состоянии здоровья, отклонения в результатах лабораторных анализов и заболевания, в том числе, послужившие причиной смерти пациента. НС могут иметь очевидную причинно-следственную связь с использованием препарата (данное событие хорошо известно, его связь с применением препарата подтверждена статистически, имеются данные о биологических механизмах развития НС), возможную (существуют данные относительно взаимосвязи между использованием препарата и НС, однако они недостаточны), неопределенную (связь либо не определялась, либо данные противоречивы) или быть не связанными с использованием препарата (доказано отсутствие причинно-следственной связи).

Связь с введенной вакциной определяется на основании критериев, предложенных еще в 1991 году ВОЗ: доказана временная взаимосвязь развития

с разгаром вакцинального процесса, имеется дозозависимая взаимосвязь, раскрыты биологические механизмы развития неблагоприятного события, данное состояние может быть воспроизведено в эксперименте, произведен учет альтернативных причин и статистически доказана их несостоятельность, рассчитана сила ассоциации заболевания с прививкой методом определения относительного риска, при прекращении использования вакцины неблагоприятное событие не регистрируется.

По тяжести выделяют серьезные и несерьезные неблагоприятные события. Серьезные неблагоприятные события (НС) подлежат обязательной регистрации. К ним относятся следующие состояния, развивающиеся в течение месяца после прививки (в некоторых случаях и позже): летальный исход; состояние, угрожающее жизни; заболевание, потребовавшее госпитализации; длительное нарушение состояния здоровья; инвалидизация, а также внутриутробные аномалии или пороки развития у плода при проведении вакцинации у матери. Связанные с вакцинацией НС развиваются крайне редко, имеют спорадический характер и не должны рассматриваться как основание для отказа от массовой вакцинации населения. Такие НС как лимфадениты, абсцессы, аллергические сыпи, фебрильные судороги встречаются с известной частотой. Так, лимфаденит, остейт и диссеминированная БЦЖ-инфекция регистрируются с частотой соответственно 1:1000 — 1:10 000, 1:3000 — 1:100 000 и 1:1 000 000. При использовании вакцины от кори, краснухи и паротита возможно развитие фебрильных судорог (1:30 000), тромбоцитопения (1:30 000), тяжелые аллергические реакции (1:100 000), энцефалит (1:1 000 000) [2]. Систематический обзор, объединивший результаты большого количества исследований и опубликованный в 2014 году, также подтвердил безопасность использования вакцин. Тем не менее, авторы отмечают, что, хотя поствакцинальные осложнения наблюдаются достаточно редко, в части случаев они могут иметь серьезный характер, и это обуславливает необходимость тщательного изучения их патогенеза с целью разработки эффективных мер профилактики и лечения [34].

Редкость развития НС требует тщательного мониторинга течения поствакцинального периода у больших групп населения, мирового сотрудничества и интеграции в этой области, стандартизации учета и терминологии. Кроме того, высокая частота использования вакцин в детском возрасте приводит к тому, что ребенок первого года жизни практически постоянно находится в поствакцинальном периоде и любые заболевания или отклонения в здоровье могут быть неправомерно расцениваться как связанные с проведенной вакцинацией. В связи с этим, эксперты ВОЗ рекомендуют регистрировать неблагоприятные события, возникающие в течение 1 месяца после проведения вакцинации, что позволяет накопить значительный фактический материал для проведения анализа безопасности отдельных вакцин [34].

Существуют разные варианты систем регистрации НС. В настоящее время в мире используются две системы постмаркетингового мониторинга безопасности вакцин — пассивная регистрация и активный надзор. Пассивная регистрация представляет собой систему спонтанных (необязательных) сообщений, которая формируют базу данных, используемую для последующего анализа и принятия решений о связи неблагоприятного события с вакцинацией. Активный надзор — обязательное выявление и регистрация всех неблагоприятных событий с расследованием каждого случая и установлением причинно-следственной связи с вакцинацией. Различие системы регистрации

и мониторинга течения поствакцинального периода в разных странах существенно затрудняет сравнение и получение обобщенных данных о безопасности конкретной вакцины [15, 26, 36, 47].

В большинстве стран мира действует система спонтанных сообщений, в некоторых странах она сочетается с активным мониторингом, который считается более эффективным [20, 33]. Интересный пример преимуществ активного мониторинга всех НС был получен в Сингапуре. В период с 2010 по 2012 гг. авторами было проанализировано более 56 000 случаев госпитализации детей с вероятными или возможными НС. Результаты исследования показали, что 98% являются легкими и не представляют серьезной опасности для здоровья. В то же время, введение системы мониторинга позволило впервые продемонстрировать, что использование вакцины БЦЖ приводит к 5-кратному увеличению риска развития регионарного лимфаденита и направить соответствующую информацию службам здравоохранения и производителям вакцины [44].

Одна из первых пассивных систем была создана в 1990 году в США — Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) — система спонтанных сообщений, направленная на регистрацию всех событий поствакцинального периода с целью дальнейшего анализа и получения подтверждений или опровержений об их связи с проведенной вакцинацией [24, 42, 47]. Работа VAERS основана на приеме сообщений о любых подозреваемых неблагоприятных событиях после введения любой вакцины, зарегистрированной и лицензированной к применению на территории США, и представляет собой классическую систему пассивного наблюдения. Сообщения принимаются от любых лиц (вакцинированных, родителей вакцинированных детей, опекунов, среднего медицинского персонала и врачей) и могут быть посланы любым способом (по электронной или обычной почте, по факсу). Работа системы основана на еженедельном анализе поступающей указанными способами информации, ее сортировке и последующей статистической обработке. Данные VAERS лишены личных идентификаторов и доступны общественности (<http://www.vaers.org>).

По данным William E. et al. в США в 2001 году было зарегистрировано 5420 случаев НС после вакцинации от коклюша, 290 случаев после вакцинации от гемофильной палочки типа В у детей до 5 лет, 226 случаев после вакцинации от эпидемического паротита, 108 случаев после вакцинации от кори и единичные при использовании вакцин от дифтерии, краснухи и столбняка. Общее число в течение года составило 6095. При сравнении с данными о частоте заболеваемости населения в довакцинальную эпоху (дифтерия — 175 тыс. случаев в год, корь — более 500 тыс. случаев, эпидемический паротит и коклюш — около 150 тыс. случаев, полиомиелит — 16 тыс., столбняк — 1314 случаев), а также с учетом снижения заболеваемости после введения вакцинации на 97,9 — 99,9%, преимуществва вакцинации, даже с учетом риска развития НС, становятся очевидными [46].

Данной системе также присущи и все недостатки, характерные для систем пассивного мониторинга, в частности, получение непроверенных и ложных сообщений, а также данных от лиц без специального медицинского образования. В то же время, отдельные случаи НС могут не вноситься в систему. Данные, полученные VAERS, в настоящее время активно используются для мониторинга безопасности иммунобиологических препаратов американским центром по контролю за заболеваниями — Centers for Disease Control and Prevention (CDC), управлением по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов — Food and Drug Administration (FDA) и другими, в том числе, общественными организациями [42, 47].

Работа VAERS позволила выявить взаимосвязь тромбоцитопении и вакцинации против гепатита В, гепатита А, гриппа, гемофильной и пневмококковой инфекции, кори, краснухи, паротита, полиомиелита, ветряной оспы, бешенства. Случаи госпитализации с тромбоцитопенией после иммунизации MMR-вакциной составляли от 3 до 4 случаев из 100 тыс. вакцинированных [48]. С момента развертывания большой кампании по иммунизации населения вакциной против вируса папилломы человека зафиксировано несколько случаев брахиальных плекситов, однако зависимости от вакцинации не выявлено. VAERS описывает около 120 случаев брахиальных плекситов после проведения вакцинаций другими вакцинами [47]. Также с началом вакцинации подростков квадριвалентной рекомбинантной вакциной против вируса папилломы человека и квадριвалентной менингококковой конъюгированной вакциной (MCV4) увеличилось число сообщений о синкопальных состояниях среди девушек в возрасте от 11 до 18 лет. При сравнении данных 2002 и 2007 гг. исследователи пришли к выводу, что количество женщин и детей с синкопальными состояниями после вакцинации выросло с 61,1 до 77,5% и с 47,3 до 62% соответственно. Однако статистически частота развития синкопе после вакцинаций и других инъекций оказалось идентичным, что позволило изменить первичный вывод о связи с вакцинацией и сделать доклад о том, что синкопе ассоциированы с эмоциональной и болевой реакцией на инъекцию [19]. В то же время, в странах, где используется система обязательных сообщений, например, в Австралии, синкопальные состояния рассматриваются как одно из наиболее частых НС поствакцинального периода [29]. Значительный интерес представляют также данные о частоте развития НС после вакцинации от сибирской язвы. Анализ введения более 6 млн доз вакцины в период с 1990 по 2007 гг. позволил выявить 4753 сообщения о развитии неблагоприятных явлений, которые в большинстве случаев (90%) были несерьезными, реже носили серьезный характер, в том числе отмечены летальные исходы (25 случаев смерти — 0,5%). Подавляющее большинство несерьезных НС были представлены местными реакциями в виде гиперемии кожи в месте введения вакцины, сохраняющейся в течение 5 — 10 дней, расцененными как связанные с вакцинацией. В то же время, анализ случаев летальных исходов продемонстрировал высокую вариабельность причин смерти — инфаркт миокарда, суицид, боковой амиотрофический склероз, онкологические заболевания, системная красная волчанка и другие и отсутствие связи летальных исходов с проведением вакцинации [38]. Многолетние наблюдения и большой объем данных позволили VAERS высказать предположение, что снижение слуха у детей после проведения вакцинации живой аттенуированной вакциной от кори и паротита (MMCV) является, вероятно, НС, однако частота его развития крайне низка и составляет не более одного случая на 6 — 8 млн доз вакцины [14].

В нашей стране применяется система активного надзора с подачей экстренных извещений через систему эпидемиологических бюро. Используется при постановке диагноза клиническая классификация, утвержденная в методических рекомендациях и указаниях Минздрава РФ. В поствакцинальном периоде выделяют: нормальные вакцинальные реакции (или нормальный вакцинальный процесс), под которыми понимают известные, стереотипные клинические и лабораторные изменения, связанные со специфическим

действием той или иной вакцины (частота их развития описана в инструкции к каждому медицинскому иммунобиологическому препарату) [2, 5, 6,].

Общие нормальные реакции (повышение температуры, слабость, головная боль, симптомы интоксикации, реакция со стороны тропных органов и систем при использовании живых вакцин). При повышении температуры тела до 37,5° реакция расценивается как слабая, от 37,6 до 38,5° — средней силы, выше 38,6° — сильные. Срок возникновения общих реакций совпадает с разгаром вакцинального процесса.

Нормальной местной реакцией (например, боль или отек в месте введения) считают, если отек, гиперемия, уплотнение вокруг места инъекции не превышает 8 см в диаметре. Местные реакции могут возникать сразу после введения вакцины.

Клинические расстройства, возникающие после проведения профилактической прививки и несвойственные обычному течению вакцинального процесса, имеющие с прививкой временную связь, расследуют как возможные поствакцинальные осложнения (ПВО) [2, 5, 6]. В соответствии с Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» к поствакцинальным осложнениям относят тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок: аллергические (местные и общие); осложнения с поражением нервной системы; редкие осложнения. В соответствии с методическими указаниями (МУ) [5]: любые заболевания, совпавшие с прививкой по времени, но не имеющие с ней этиопатогенетической связи расцениваются как осложненное течение поствакцинального периода. Регистрация заболеваний, расцененных как осложнение, в нашей стране осуществляется методом активного надзора согласно нормативным документам и законодательным актам Министерства Здравоохранения РФ. Основными задачами мониторинга являются: надзор за безопасностью МИБП в сфере их применения в практическом здравоохранении; выявление и регистрация ПВО, возникших в результате применения МИБП; определение характера и частоты ПВО для каждого применяемого препарата; выявление факторов риска развития (демографических, климатогеографических, социально-экономических, экологических, индивидуальных) ПВО после применения МИБП.

Регистрация заболеваний, подозрительных на ПВО, осуществляется медицинской организацией, осуществляющей прививочную деятельность, и информация направляется в департамент (управление) здравоохранения и ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии. Далее эти данные поступают в территориальные управления Роспотребнадзора и в настоящее время Росздравнадзора. Оценка качества мониторинга производится на основании своевременности, полноты и точности регистрации, оперативности эпидемиологического расследования после регистрации осложнения, эффективности мер, принятых после регистрации осложнения. По данным городской службы санэпиднадзора Санкт-Петербурга в 1999 году осложнения на прививки регистрировали при использовании вакцины АКДС — 1 случай на 12 287 прививок, противокоревой вакцины — 1:35 301 (все случаи — энцефалиты), вакцины против эпидемического паротита — 1:33 745, при использовании вакцины против полиомиелита поствакцинальных осложнений зарегистрировано не было [4, 11].

Несмотря на имеющиеся рекомендации регистрировать только случаи безусловных осложнений, перечисленных в МУ [5], имеется Постановление Правительства РФ от 02.08.1999 № 885 «Об утверждении перечня пост-

вакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий», обязывающее регистрировать целый ряд заболеваний, развившихся у привитых, которые, возможно, и не имеют связи с вакциной. В перечне этих заболеваний есть как ПВО, предусмотренные к регистрации МУ, так и заболевания, связь которых с вакцинацией не установлена.

В соответствии с данным постановлением регистрации подлежат: анафилактический шок; тяжелые генерализованные аллергические реакции (рецидивирующий ангионевротический отек — отек Квинке, синдром Стивена-Джонсона, синдром Лайела, синдром сывороточной болезни и т.п.); энцефалит; вакциноассоциированный полиомиелит; поражения центральной нервной системы с генерализованными или фокальными остаточными проявлениями, приведшими к инвалидности: энцефалопатия, серозный менингит, неврит, полиневрит, а также с клиническими проявлениями судорожного синдрома; генерализованная инфекция, остеоит, остит, остеомиелит, вызванные вакциной БЦЖ; артрит хронический, вызванный вакциной против краснухи.

Постановление Правительства РФ № 885 принципиально позволяет учитывать все серьезные состояния, требующие госпитализации, и летальные исходы, что принципиально соответствует международным требованиям, однако в практическом здравоохранении осуществляется регистрация только осложнений, определенных МУ [5]. Что приводит к кардинальным отличиям от международных подходов.

В течение длительного времени, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 29.07.1998 № 230 «О повышении готовности органов и учреждений Госсанэпидслужбы России к работе в чрезвычайных ситуациях», ведущим учреждением нашей страны, осуществлявшим расследование случаев ПВО, являлся ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича» Минздравсоцразвития России (ГИСК). В соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 17 ноября 2010 г. № 2058-р и Приказом Минздравсоцразвития РФ от 13 декабря 2010 г. № 1102 с 1 апреля 2011 г. данное учреждение присоединено к ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития РФ (НЦЭСМП) с формированием Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов (ЦЭК МИБП). С 2010 года регистрация НС передана в Росздравнадзор и введена система и терминология международного фармакологического надзора при учете НС после применения любых лекарственных препаратов, в том числе вакцин. При развитии НС, как и в системе международного надзора, рекомендуется определить, связано ли оно со свойствами самого иммунобиологического препарата, программными ошибками, индивидуальными особенностями организма привитого пациента. На возможную связь с качеством вакцины указывает развитие идентичных НС у лиц, привитых разными медицинскими работниками, при использовании вакцин одной серии или выпущенных одним производителем. К программным ошибкам относят нарушение правил введения препарата, температурного режима хранения или транспортировки вакцины. Индивидуальные особенности пациента могут включать аллергические реакции в анамнезе, иммунодефицитное состояние, тяжелые хронические заболевания.

Статистические данные по частоте одних и тех же заболеваний у привитых и непривитых лиц указывают на отсутствие связи между вакцинацией и НС [12].

В нашей стране в отличие от многих стран мира затруднена статистическая оценка связи НС с вакцинацией, в связи с тем, что мы не имеем статистики многих фоновых состояний (частота фебрильных и афебрильных судорог, тех или иных аллергических реакций и т.д. у разных групп населения).

На сегодняшний день в РФ система регистрации вакцин регламентируется Федеральным законом от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». К применению допускаются вакцины, прошедшие регистрацию, которая включает экспертизу нормативной документации, доклинические и клинические испытания вакцины, выдачу фирме регистрационного удостоверения с внесением лекарственного препарата (вакцины) в Государственный реестр лекарственных средств. К регистрации в России принимаются только вакцины, зарегистрированные в стране-изготовителе или имеющие экспортную лицензию национального органа контроля страны-экспортера.

Важность постмаркетингового мониторинга за НС при использовании отечественных и зарубежных вакцин определяется тем, что на стадии клинических и предрегистрационных исследований возможно выявить НС, возникающие с частотой 1 на 1000 доз вакцины. Таким образом, результативность системы активного постмаркетингового надзора в РФ невелика. Согласно письму главного санитарного врача 01/11140-1-32 от 31.08.2011 «О регистрации поствакцинальных осложнений в Российской Федерации в 2010 году», основанного, в том числе, на данных формы учета номер 2, введенной Федеральным законом Российской Федерации от 29 ноября 2007 года № 282-ФЗ «Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации», за 2010 г. зарегистрировано только 11 случаев СНС, что значительно отличается от частоты регистрации с помощью системы спонтанных сообщений, а общее число рекламаций составило 639. К примеру, в США ежегодно регистрируется более 6000 сообщений о НС и не менее 376 случаев подлежат компенсации. По данным Американского центра по контролю за заболеваниями с 2006 по 2014 гг. было сделано более 2,5 миллиардов доз вакцин и 3389 сообщений о неблагоприятных событиях расследовались в суде. Показано, что на каждый 1 миллион доз вакцин у 1 человека регистрируется СНС, которое подлежит компенсации [37]. Исходя из разницы численности населения в США и РФ расчетное число ежегодных сообщений о СНС в нашей стране должно составлять не менее 2800. Кроме того, с 2010 года не публикуются данные о структуре НС, зарегистрированных после введения тех или иных вакцин и их клинических проявлений.

Появление новых технологий позволило разработать эффективные методики мониторинга НС с использованием электронной почты и смартфонов. Примером подобной системы является система Vaxtracker, концепция которой была разработана в 2011 году, а сама система в экспериментальном режиме работала в течение 2012 года в Австралии. В основе функционирования системы Vaxtracker лежит мониторинг поствакцинального периода у привитых детей посредством рассылки электронных сообщений с использованием электронной почты или смартфонов родителей, или опекунов привитых детей. Пилотные исследования системы, апробированные при вакцинации против гриппа, показали, что на активные запросы отвечают 57 — 61% респондентов, что позволяет сформировать репрезентативную выборку

для оценки частоты и характера НС [18]. Сходные данные были получены и A. Leeb et al.: на SMS-сообщения отвечает более 70% респондентов в течение 2 часов после получения, что позволяет рассматривать данный метод как высокоэффективный в отслеживании неблагоприятных явлений поствакцинального периода [32].

Современные системы мониторинга, активные и пассивные, позволяют тщательно отслеживать безопасность использования вакцинных препаратов, выявлять новые ПВО, быстро реагировать на поступление некачественной серии вакцин от конкретного производителя. Однако многие авторы отмечают одно важное преимущество систем спонтанных сообщений: вовлеченность общественности, что может сыграть решающую роль в поддержании доверия к системе обеспечения безопасности и контроля качества вакцинных препаратов [25, 45].

Представленный анализ показывает, что на сегодняшний день в нашей стране для улучшения оценки безопасности вакцин система активного надзора должна быть модернизирована, возможно, с помощью расширения использования спонтанных сообщений, современных технологий и внедрения международно признанной терминологии. Это позволит получить объективные статистические данные о частоте и связи НС с конкретными вакцинами, выявить редкие и крайне редкие НС, разработать меры их профилактики, повысить приверженность вакцинации у населения и у самих медицинских работников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев К. И. Корь: что впереди — ликвидация инфекции или эпидемия? Медицинская сестра. 2012, 7: 9-13.
2. Лакоткина Е.А., Харит С.М., Черняева Т.В. и др. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика): Пособие для практического врача. М., 2004.
3. Лыткина И.Н., Заволжских А.М. Современные особенности эпидемиологии коревой инфекции в условиях мегаполиса. Педиатрия. 2013, 1: 15-17.
4. Львова И.И., Фельдблюм И.В., Корюкина И.П. и др. Мониторинг событий поствакцинального периода. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004, 5: 2-14.
5. Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26.05.2002). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100503/.
6. Методические указания МУ 3.3.1879-04. Расследование поствакцинальных осложнений (утв. главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004). <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/data/statisticsreport.pdf>.
7. Семенов Б.Ф., Лябис О.И., Михайлова Н.А. Основные этапы развития вакцинологии и вакцинопрофилактики. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011, с. 18-25.
8. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Цвиркун О.В. и др. Причины роста заболеваемости корью в России в период элиминации инфекции. Педиатрия. 2013, 1: 9-14.
9. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика: настоящее и будущее. М., 2006.
10. Харит С.М. Вакцинопрофилактика: проблемы и перспективы. Журн. инфектологии. 2009, 1 (1): 61-65.
11. Харит С.М., Черняева Т.В., Лакоткина Е.А. Структура заболеваний поствакцинального периода (анализ наблюдений за 40 лет). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010, 2 (51): 64-69.
12. Ясинский А.А. Законодательные аспекты вакцинопрофилактики. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011, с. 826-831.

13. Ясинский А.А., Михеева И.В. Безопасность иммунизации. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011, с. 137-162.
14. Asatryan A., Pool V., Chen R.T. et al. Live attenuated measles and mumps viral strain-containing vaccines and hearing loss: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1990 — 2003. *Vaccine*. 2008, 26 (9): 1166-1172.
15. Bonhoeffer J., Zimbrunn B., Heininger U. Reporting of vaccine safety data in publications: systematic review. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2005, 14 (2): 101-106.
16. Boyd S.D., Jackson K.J. Predicting vaccine responsiveness. *Cell. Host. Microbe*. 2015, 17 (3): 301-307.
17. Boyman O., Comte D., Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014, 10 (10): 612-627.
18. Cashman P., Moberley S., Dalton C. et al. Vaxtracker: Active on-line surveillance for adverse events following inactivated influenza vaccine in children. *Vaccine*. 2014, 32 (42): 5503-5508.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syncope after vaccination — United States, January 2005–July 2007. *MMWR*. 2008, 57 (17): 457-460.
20. Crawford N.W., Clothier H., Hodgson K. et al. Active surveillance for adverse events following immunization. *Expert. Rev. Vaccines*. 2014, 13 (2): 265-276.
21. Fine P. Science and society: vaccines and public health. *Public Health*. 2014, 128 (8): 686-692.
22. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS); WHO secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. *Expert. Rev. Vaccines*. 2009, 8 (6): 705-716.
23. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2014, 369 (1645): 20130433.
24. Haber P., Iskander J., Walton K. et al. Internet-based reporting to the vaccine adverse event reporting system: a more timely and complete way for providers to support vaccine safety. *Pediatrics*. 2011, 127 (Suppl. 1): 39-44.
25. Halsey N.A., Edwards K.M., Dekker C.L. et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*. 2012, 30 (39): 5791-5798.
26. Huang Y.L., Moon J., Segal J.B. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide. *Drug Saf.* 2014, 37 (8): 581-596.
27. Jarrett C., Wilson R., O'Leary M. et al. Strategies for addressing vaccine hesitancy — A systematic review. *Vaccine*. 2015, 33 (34): 4180-4190.
28. Jones P.G., Cowan G., Gravendyck M. et al. Regulatory requirements for vaccine authorisation. *Rev. Sci. Tech.* 2007, 26 (2): 379-393.
29. Lawrence G., Gold M.S., Hill R. et al. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2007. *Commun. Dis. Intell. Q. Rep.* 2008, 32 (4): 371-387.
30. Leca M., Bornet C., Montana M. et al. Meningococcal vaccines: Current state and future outlook. *Pathol. Biol. (Paris)*. 2015, 63 (3): 144-151.
31. Lee C.J., Lee L.H., Lu C.H. Safety monitoring in vaccine development and immunization. *Acta Paediatr. Taiwan*. 2006, 47 (1): 7-13.
32. Leeb A., Regan A.K., Peters I.J. et al. Using automated text messages to monitor adverse events following immunisation in general practice. *Med. J. Aust.* 2014, 200 (7): 416-418.
33. Lopalco P.L., Johansen K., Ciancio B. Monitoring and assessing vaccine safety: a European perspective. *Expert. Rev. Vaccines*. 2010, 9 (4): 371-380.
34. Maglione M.A., Das L., Raaen L. et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014, 134 (2): 325-337.
35. McNeil M.M., Gee J., Weintraub E.S. et al. The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. *Vaccine*. 2014, 32 (42): 5390-5398.
36. Muehlhans S., Richard G., Ali M. et al. Safety reporting in developing country vaccine clinical trials—a systematic review. *Vaccine*. 2012, 30 (22): 3255-3265.
37. National Vaccine Injury Compensation Program Data Report — March 1, 2016.
38. Niu M.T., Ball R., Woo E.J. et al. Adverse events after anthrax vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2007. *Vaccine*. 2009, 27 (2): 290-297.
39. Perez N., Giaquinto C., Du Roure C. et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect. Dis.* 2014, 14 (5): 416-425.

40. Rappuoli R., Pizza M., Del Giudice G. et al. Vaccines, new opportunities for a new society. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2014, 111 (34), 6: 12288-12293.
41. Schuster M., Eskola J., Duclos P. et al. Review of vaccine hesitancy: Rationale, remit and methods. *Vaccine.* 2015, 33 (34): 4157-4160.
42. Shimabukuro T.T., Nguyen M., Martin D. et al. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2015, pii: S0264-410X(15)00982-2.
43. Soriano A., Neshet G., Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk? *Pharmacol. Res.* 2015, 92: 18-22.
44. Thoon K.C., Soh S.B., Liew W.K. et al. Active surveillance of adverse events following childhood immunization in Singapore. *Vaccine.* 2014, 32 (39): 5000-5005.
45. Tozzi A.E., Asturias E.J., Balakrishnan M.R. et al. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine.* 2013, 31 (44): 5041-5046.
46. William S.E., Barlow Ph.D., Robert L. Davis et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. For the Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. *The New England Journal of Medicine.* 2001, 345: 656-661.
47. Williams S.E., Klein N.P., Halsey N. et al. Overview of the Clinical Consult Case Review of adverse events following immunization: Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) network 2004-2009. *Vaccine.* 2011, 29 (40): 6920-6927.
48. Woo E.J., Wise R.P., Menschik D. et al. Thrombocytopenia after vaccination: case reports to the US vaccine adverse event reporting system, 1990 — 2008. *Vaccine.* 2011, 29: 1319-1323.
49. Yaqub O., Castle-Clarke S., Sevdalis N. et al. Attitudes to vaccination: a critical review. *Soc. Sci. Med.* 2014, 112: 1-11.

Поступила 16.06.16

Контактная информация: Начарова Елена Петровна, к.м.н.,
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9, р.т. (815)234-60-04

© И.В. ГЛАДЫШЕВА, С.В. ЧЕРКАСОВ, 2017

И.В. Гладышева, С.В. Черкасов

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРИНЕБАКТЕРИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург

Проанализированы данные литературы и результаты собственных экспериментальных исследований по биологическим свойствам коринебактерий репродуктивного тракта женщин. Дана общая характеристика микроорганизмов. Представлено 20 видов коринебактерий: *C. amycolatum*, *C. aquaticum*, *C. aurimucosum*, *C. bovis*, *C. glucuronolyticum*, *C. coyleae*, *C. freneyi*, *C. jeikeium var. genitalium*, *C. jeikeium var. pseudogenitalium*, *C. lipophiloflavum*, *C. kutscheri*, *C. minutissimum*, *C. nigricans*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. pseudotuberculosis*, *C. renale*, *C. striatum*, *C. tuberculostearicum* (lipophile) (includes most CDC group G-2 strains), *C. xerosis*, *C. urealyticum*. Рассмотрены механизмы и факторы, обеспечивающие коринебактериям возможность существования в вагинальном биотопе независимо от микрoэкологического состояния — наличие высокой резистентности к факторам врожденного иммунитета (лизозиму, комплементу, иммуноглобулинам), pH зависимая адгезия к фибронектину и к вагинальным эпителиоцитам. Описана роль фибронектина в адгезии бактерий к вагинальным эпителиальным клеткам. Показано, что экзометаболиты коринебактерий, подавляя каталазу условно патогенных микроорганизмов-симбионтов, способствуют максимальной реализации антагонистической активности вагинальных пероксидпродуцирующих лактобацилл, непосредственно оказывая влияние на численность и структуру популяции бактерий за счет подавления прироста и биопленкообразования. Приведенные материалы свидетельствуют о существенной роли коринебактерий в реализации физиологического феномена — колонизационной резистентности и позволяют нам рассматривать эти микроорганизмы как неотъемлемую часть нормальной микробиоты репродуктивного тракта женщины.