World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

# БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН И ЛОЖНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВАКЦИНАЦИИ

## Учебное пособие

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

# БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН И ЛОЖНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВАКЦИНАЦИИ

## Учебное пособие

# Краткая аннотация

Рекомендации медицинских работников являются наиболее значимым фактором, влияющим на принятие людьми решений в отношении вакцинации для себя или своих детей; именно поэтому так важно обеспечить медицинских работников необходимой информацией и возможностями для повышения уровня квалификации. Цель этого учебного пособия – представить современные, авторитетные, научно обоснованные рекомендации для противодействия распространенным неверным представлениям о вакцинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Immunization
Vaccine safety
Vaccine side effects

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
Marmorvej 51
DK - 210°Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайновом режиме на сайте Регионального бюро (http://www.euro.who.int/pubrequest).

**© Всемирная организация здравоохранения, 2017 г.**
Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

# Содержание

**Выражение признательности** ..... vi

**Сокращения** ..... vii

**1. Цели и задачи** ..... 1

**2. Безопасность вакцин** ..... 1

2.1. Введение ..... 1

*2.1.1. Дорегистрационные испытания и исследования* ..... 2

*2.1.2. Пострегистрационные исследования* ..... 2

*2.1.3. Производство вакцин* ..... 3

*2.1.4. Добавление вакцины к рекомендуемому календарю прививок* ..... 5

*2.1.5. Непрерывный мониторинг безопасности вакцин* ..... 5

*2.1.6. Роль медицинских работников в обеспечении безопасности вакцин* ..... 5

*2.1.7. Предсказуемые модели поведения при появлении новой вакцины* ..... 6

2.2. Учреждения и механизмы, обеспечивающие безопасность вакцин ..... 7

*2.2.1. Национальные контрольные органы* ..... 8

*2.2.2. Система надзора за безопасностью иммунизации* ..... 9

2.3. Побочные проявления после иммунизации ..... 9

*2.3.1. Реакции, обусловленные действием вакцинного препарата* ..... 10

*2.3.2. Реакции, связанные с ненадлежащим качеством вакцины* ..... 12

*2.3.3. Реакции, обусловленные ошибками при проведении вакцинации* ..... 12

*2.3.4. Реакции, обусловленные беспокойством по поводу вакцинации* ..... 13

*2.3.5. События, случайно совпавшие по времени с вакцинацией* ..... 14

2.4. Определения случаев и лечение ППППИ ..... 14

2.5. Регистрация побочных проявлений после иммунизации ..... 18

*2.5.1. События, обязательные для регистрации* ..... 19

*2.5.2. Сроки регистрации ППППИ и подачи извещений* ..... 20

*2.5.3. Способы подачи извещений о ППППИ* ..... 20

*2.5.4. Регистрация побочных проявлений и подача извещений о них в ходе кампаний по вакцинации* ..... 22

*2.5.5. Барьеры к подаче извещений о ППППИ* ..... 22

*2.5.6. Система управления информацией о побочных действиях вакцин (VAEIMS)* ..... 23

**3. Истинные и ложные противопоказания к вакцинации** ..... 24

3.1. Когда можно безопасно проводить вакцинацию ..... 24

*3.1.1. Противопоказания к применению распространенных вакцин и меры предосторожности* ..... 25

*3.1.2. Меры предосторожности при применении ротавирусной вакцины* ..... 28

3.2. Неверные представления о вакцинации ..... 29

**4. Факты и мифы о вакцинации ..... 33**

4.1. Введение ..... 33

4.2. Причины отказа от вакцинации ..... 34

*4.2.1. Барьеры к прохождению вакцинации* ..... 34

*4.2.2. Отказ от вакцинации в связи с религиозными убеждениями* ..... 35

4.3. Реагирование на опасения относительно вакцинации ..... 36

*4.3.1. Производство и испытания вакцин* ..... 36

*4.3.2. Иммунная система и ответ организма на вакцинацию* ..... 37

*4.3.3. Действительно ли вакцины необходимы?* ..... 39

*4.3.4. Связь между вакцинацией и неврологическими заболеваниями* ..... 42

*4.3.5. Связь с другими заболеваниями* ..... 46

**5. Практические советы относительно вакцинации ..... 50**

5.1. Хранение вакцин ..... 50

*5.1.1. Холодовая цепь* ..... 50

*5.1.2. Условия хранения вакцин* ..... 51

*5.1.3. Флаконные термоиндикаторы* ..... 52

5.2. Способы применения вакцин ..... 52

*5.2.1. Какие, когда, куда и как* ..... 53

*5.2.2. Одновременное применение нескольких вакцин* ..... 54

5.3. Документация по вакцинации ..... 55

*5.3.1. Документация, хранящаяся в медицинском учреждении* ..... 55

*5.3.2. Личная документация пациента* ..... 56

*5.3.3. Информационные системы по вакцинации* ..... 56

5.4. Рекомендации относительно вакцинации ..... 57

*5.4.1. До вакцинации* ..... 57

*5.4.2. В кабинете врача* ..... 57

*5.4.3. После вакцинации* ..... 58

**6. Вакцинация в особых ситуациях ..... 58**

6.1. Измененная иммунологическая реактивность ..... 58

*6.1.1. Иммунодефицит* ..... 59

*6.1.2. Вакцинация лиц, находящихся в контакте* ..... 59

6.2. Факторы, которые могут вызывать иммунодефицитные состояния ..... 59

*6.2.1. ВИЧ-инфекция* ..... 59

*6.2.2. Врожденный иммунодефицит у детей* ..... 60

*6.2.3. Пациенты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток* ..... 62

*6.2.4. Пациенты после трансплантации солидных органов* ..... 62

*6.2.5. Анатомическая или функциональная аспления* ..... 62
*6.2.6. Нарушения гемостаза* ..... 63
*6.2.7. Хронические болезни у детей* ..... 63
6.3. Лекарственные препараты, которые могут вызывать иммунодефицит ..... 66
*6.3.1. Стероидные гормоны* ..... 66
*6.3.2. Другие иммуносупрессивные препараты* ..... 66
*6.3.3. Препараты, содержащие антитела* ..... 67
*6.3.4. Одновременное применение противомикробных препаратов и вакцин* ..... 68
6.4. Вакцинация недоношенных детей ..... 69
6.5. Вакцинация во время грудного вскармливания ..... 70
6.6. Вакцинация во время беременности ..... 71
6.7. Вакцинация пациентов с туберкулезом ..... 73
*6.7.1. Реакция при кожной пробе на туберкулез* ..... 73
*6.7.2. Скрининг лиц, привитых вакциной БЦЖ (бацилла Кальметта – Герена)* ..... 74
*6.7.3. Клиническая эффективность БЦЖ* ..... 75
*6.7.4. Ревакцинация с БЦЖ* ..... 75
*6.7.5. Скрининг на тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) в странах с всеобщей вакцинацией БЦЖ* ..... 75
6.8. Вакцинация лиц с ослабленным специфическим иммунитетом или при отсутствии информации о наличии специфического иммунитета ..... 76
*6.8.1. Взаимозаменяемость вакцин от разных производителей* ..... 76
*6.8.2. Вакцинация детей, прививающихся с задержкой* ..... 77
6.9. Вакцинация путешественников ..... 81
**7. Выводы** ..... 82
**8. Клинические случаи** ..... 82
8.1. Клинический случай 1 ..... 82
8.2. Клинический случай 2 ..... 86
**Библиографические ссылки** ..... 89
**Приложение. Частота побочных реакций при применении распространенных вакцин** ..... 107

# Выражение признательности

Ниже приведена информация об авторах Учебного пособия. При составлении Учебного пособия авторы опирались на руководящие рекомендации со стороны Европейского регионального бюро ВОЗ.

Профессор Federico Martinón-Torres, руководитель Службы трансляционной педиатрии и инфекционных заболеваний Клинической больницы Университета г. Сантьяго, доцент кафедры педиатрии Университета г. Сантьяго, координатор Исследовательской группы по генетике, вакцинам, инфекциям и педиатрии Научно-исследовательского института здравоохранения г. Сантьяго, Испания

Д-р Irene Rivero Calle, консультант по педиатрии Службы трансляционной педиатрии и инфекционных заболеваний Клинической больницы Университета г. Сантьяго, Испания.

# Сокращения

| | |
|---|---|
| HBsAg | поверхностный антиген вируса гепатита В |
| Hib | гемофильная палочка тип b (Haemophilus influenzae тип b) |
| NK-клетки | клетки-естественные киллеры |
| PIDM | Программа ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств |
| VAEIMS | Система управления информацией о побочных действиях вакцин |
| VAERS | Система регистрации побочных проявлений при применении вакцин |
| Vi typhoid | капсулярная Ви-полисахаридная брюшнотифозная вакцина |
| АбКДС | адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом |
| АбКДС-М | адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с уменьшенным содержанием дифтерийного токсина и бесклеточного коклюшного компонента |
| АДС | дифтерийный и столбнячный анатоксины |
| АДС-М | анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина |
| АКДС | адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина |
| АС | столбнячный анатоксин |
| АцКДС | адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом |
| АцКДС-М | адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с уменьшенным содержанием дифтерийного токсина и цельноклеточного коклюшного компонента |
| БЦЖ | бацилла Кальметта - Герена |
| ВИО | вирус иммунодефицита обезьян |
| ВИЧ | вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВПЧ | вирус папилломы человека |
| ГККБВ | Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин |
| ИГ | иммуноглобулин |
| ИЛ | интерлейкин |
| ИПВ | инактивированная полиомиелитная вакцина |
| Мен | менингококк |
| НКО | Национальный контрольный орган |
| ОПВ | пероральная полиомиелитная вакцина |
| ПКВ | пневмококковая конъюгированная вакцина |
| ППВ23 | полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина |
| ППП И | побочные проявления после иммунизации |
| РВ1 | ротавирусная вакцина РотаТек (RotaTeq®) |
| РВ5 | ротавирусная вакцина Ротарикс (Rotarix®) |
| СГБ | синдром Гийена-Барре |

| | |
|---|---|
| СММНО | Совет международных медицинских научных организаций |
| СПИД | синдром приобретенного иммунодефицита |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТБ | туберкулез |
| ТИВ | трехвалентная инактивированная вакцина (против гриппа) |
| ТКИД | тяжелый комбинированный иммунодефицит |
| ТКП | туберкулиновая кожная проба |
| ФТИ | флаконный термоиндикатор (для вакцин) |

# 1. Цели и задачи

Было неоднократно продемонстрировано, что вакцинация является одной из наиболее действенных мер для предупреждения заболеваний в мире. Как это ни парадоксально, тот факт, что вакцины вводятся здоровым людям для предупреждения заболеваний, которые стали редкими, в немалой степени благодаря вакцинации, вносит свой вклад в появление опасений по поводу безопасности вакцин. Поскольку катастрофические последствия инфекций, предупреждаемых посредством вакцинации, в настоящее время уже не столь проявлены, общественное внимание приковано к побочным эффектам вакцинации. И это влияет на то, как люди соотносят риски и преимущества вакцинации, что в ряде случаев приводит к снижению охвата вакцинацией и вспышкам заболеваний; однако известно, что минимальные риски, связанные с вакцинацией, совершенно несопоставимы с рисками для здоровья в случае непривитости.

Рекомендации медицинских работников являются наиболее значимым фактором, влияющим на принятие людьми решений в отношении вакцинации для себя или своих детей; именно поэтому так важно обеспечить медицинских работников необходимой информацией и образованием. Цель этого учебного пособия – представить современные, авторитетные, научно обоснованные рекомендации для противодействия распространенным неверным представлениям о вакцинации.

# 2. Безопасность вакцин

## 2.1. Введение

Вакцины, включенные в национальные программы иммунизации, безопасны и эффективны; однако, как и многие другие фармацевтические препараты, вакцины не полностью свободны от риска, и после иммунизации могут развиваться побочные проявления. Несмотря на то, что большинство подобных событий проходят в легкой форме (например, покраснение кожи в месте инъекции, повышение температуры), в очень редких случаях могут развиваться и более серьезные реакции (например, судороги, анафилаксия) (Приложение 1).

Общество имеет низкую толерантность к любым побочным проявлениям после иммунизации, так как вакцины вводятся здоровым людям и в целях предотвращения заболевания. В связи с этим ожидается, что вакцины отвечают более высоким стандартам безопасности по сравнению с лекарствами, применяемыми для лечения заболевших (например, антибиотики, инсулин)[1,2]. Более низкий порог общественной толерантности к риску после вакцинации означает, что нужно прилагать более активные усилия к выявлению и расследованию любых неблагоприятных событий, даже таких, которые вполне ожидаемы при применении других фармацевтических препаратов.

За обеспечение качества, безопасности и эффективности вакцин и других фармацевтических препаратов несут ответственность национальные контрольные органы (НКО)[3]. До включения в программу иммунизации вакцины проходят несколько этапов оценки, позволяющей определить их безопасность и эффективность в рамках клинических испытаний. После включения в программу иммунизации осуществляется тщательная и регулярная оценка процесса производства вакцины, и национальные контрольные органы продолжают мониторировать и расследовать побочные проявления после иммунизации, что позволяет гарантировать безопасность вакцин для населения в целом.

## 2.1.1. Дорегистрационные испытания и исследования

Прежде чем выдать разрешение на применение вакцины, национальный контрольный орган (НКО) страны, где производится вакцина, проводит контрольные испытания этой вакцины[3]. Исходно испытания вакцины проводятся в лабораторных условиях и с помощью компьютерных моделей, что позволяет ученым получить информацию о заболевании, для предотвращения которого разрабатывается вакцина, и его генетических характеристиках. Далее проводятся исследования на животных, иммунная система которых схожа с человеческой, что позволяет спрогнозировать действие вакцины при ее применении у людей и убедиться в отсутствии серьезных побочных реакций. Затем начинается серия клинических исследований на людях.

Национальные контрольные органы устанавливают специальные правила для трех фаз клинических исследований, чтобы обеспечить безопасность добровольцев, принимающих в них участие. Сначала исследователи изучают действие вакцины на взрослых добровольцах.

- *Фаза I:* 20-100 здоровых добровольцев: определяется, безопасна ли вакцина, обладает ли она иммуногенностью и вызывает ли какие-либо серьезные побочные реакции.
- *Фаза II:* В исследовании этой фазы принимают участие несколько сотен добровольцев, и основная цель – определить наиболее распространенные побочные эффекты в ближайшее время после вакцинации, установить, есть ли связь между разными дозами вакцины и какими-либо побочными эффектами, а также изучить, как иммунная система добровольцев реагирует на вакцину.
- *Фаза III:* В исследовании этой фазы принимают участие сотни и тысячи добровольцев, и здесь ставится задача определить, будут ли наблюдаться различия в состоянии здоровья людей, получивших и не получивших вакцину, а также оценить безопасность, эффективность вакцины и наиболее распространенные побочные эффекты.

После получения доказательств безопасности и эффективности вакцины контрольный орган выдает регистрационное удостоверение/разрешение на продажу и распространение вакцины. И с этого момента начинается осуществление пострегистрационного мониторинга вакцины.

## 2.1.2. Пострегистрационные исследования

Клинические исследования *Фазы IV*, которые также называют «постмаркетинговый/ пострегистрационный надзор», подразумевают осуществление надзора за безопасностью вакцины (фармаконадзор) и непрерывную техническую поддержку на пострегистрационном этапе. Исследования Фазы IV проводятся в соответствии с требованиями контрольных органов, или же их может проводить компания-спонсор в целях конкуренции (вывод препарата на новый рынок) или по другим причинам (например, ранее могли не изучаться взаимодействия этого исследуемого препарата с другими, или же действие этого препарата в определенных группах населения, таких как беременные женщины, которые с малой вероятностью могли выступать добровольцами в рамках дорегистрационных исследований). Подобный надзор ставит целью выявить любые редкие или отсроченные нежелательные действия препарата среди значительно большего числа людей и за более длительный период времени по сравнению с исследованиями Фаз I-III. Если при проведении исследований Фазы IV выявляется пагубное воздействие вакцины на здоровье людей, то продажа вакцины может быть запрещена, или же ее применение ограничивается узкими показаниями.

Национальный контрольный орган выдает регистрационное удостоверение на вакцину только при условии ее безопасности и эффективности, а также если преимущества превышают риски, связанные с ее использованием[1-3]. Затем начинается серийный выпуск вакцины. Производители должны проводить контрольные испытания каждой серии вакцины, чтобы гарантировать ее безопасность, фармакологическую чистоту и активность. Выпуск серии в обращение разрешается только после того, как национальный контрольный орган проведет оценку безопасности и

качества при регулярном инспектировании производства. Каждая производимая серия вакцины должна быть подвергнута контрольным тестам и проверена на предмет безопасности, иммуногенной активности и фармакологической чистоты для обеспечения одинакового качества каждой дозы вакцины. Кроме того, каждой серии присваивается идентификационный код, по которому ее можно отслеживать.

### 2.1.3. Производство вакцин

На рис. 1 представлены этапы производства и распределения вакцины. Первый этап – получение антигена, который индуцирует иммунный ответ. Этот этап включает в себя выращивание и получение культур непосредственно патогенного микроорганизма (для дальнейшей инактивации или выделения субъединицы) или создание рекомбинантного белка (с помощью ДНК-технологий) из этого патогена. Рекомбинантные белки получают из культур бактериальных клеток или дрожжей. Вирусы выращивают в культурах клеток. Бактериальные культуры выращивают в специальных аппаратах на питательных/ростовых средах, специально разработанных для получения максимального выхода антигена при сохранении его целостности.

**Рис. 1. Этапы производства и распределения вакцин**

*Вирусы:* Для многих вирусных вакцин процесс начинается с получения небольшого количества нужного вируса для его культивирования в культуре клеток. Могут использоваться разные типы клеток, в том числе, клетки куриных эмбрионов и перевиваемые клеточные линии, которые можно размножать сколь угодно долго.

*Бактерии:* Культуры бактерий можно выращивать в биореакторах. Некоторые антигены получают с использованием культур бактериальных или дрожжевых клеток.

На втором этапе стоит задача получения антигена из клеток и выделение его из материала, используемого для культивирования. Так как при этом могут оставаться белки и другие компоненты питательной среды, их также необходимо удалить. Цель этого этапа – получить максимально возможный выход вируса или бактерии.

Третий этап – очистка антигена. Для вакцин, произведенных на основе рекомбинантных белков, этот шаг может включать в себя хроматографию и ультрафильтрацию.

Четвертый этап связан с возможным добавлением адъюванта, который представляет собой вещество, неспецифически стимулирующее более активную реакцию со стороны иммунной системы. Также вакцины могут содержать стабилизаторы, которые продлевают срок годности вакцины, или консерванты, которые позволяют безопасно использовать многодозовые флаконы с вакциной.

На заключительном этапе все компоненты, необходимые для вакцинного препарата, объединяют и равномерно смешивают в производственном контейнере. Затем вакцину разливают во флаконы или специальные шприцы, герметично закрывают стерильными пробками или поршнями и маркируют для дальнейшего распределения. Некоторые вакцины выпускают в лиофилизированном виде, и перед введением их требуется развести.

*Вспомогательные вещества* используются в вакцинах по нескольким причинам. Среди них – стабилизация вакцин для хранения в неблагоприятных условиях (например, при экстремальных температурах – высоких и низких), повышение иммуногенности вакцин, предотвращение осаждения компонентов вакцины на стенках флакона и предупреждение грибковой или бактериальной контаминации[4,5]. Примерами подобных вспомогательных веществ могут служить лактоза и сахароза (сахара), глицин и глютамат натрия (аминокислоты или соли аминокислот), альбумины человеческой или бычьей сывороток (белки) и желатин. Эти вспомогательные вещества предназначены для обеспечения безопасности и сохранения иммуногенной активности вакцин.

Ряд вакцин содержат *стабилизаторы* для обеспечения безопасности и действенности вакцины в разных условиях и при разных температурах. Примерами стабилизаторов могут служить желатин и лактоза-сорбитол.

*Адъюванты* – это химические вещества, которые включают в состав вакцины для усиления иммунного ответа организма на вакцину. Обычно используют разные формы солей алюминия. Недавно проводился анализ всех опубликованных исследований вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша (АКДС), применяемых как отдельно, так и в составе комбинированных вакцин, и не было получено каких-либо доказательств того, что соли алюминия в составе вакцин вызывают какие-либо серьезные или длительно протекающие нежелательные реакции[6-9].

*Растворитель* – это раствор для разведения вакцины до нужной концентрации. Для вакцин в качестве растворителя обычно применяют стерильный физраствор или стерильную воду для инъекций.

В состав ряда вакцин включают консерванты с целью предотвратить грибковую или бактериальную контаминацию. По большей части, это требуется для вакцин, которые выпускаются в многодозовых флаконах.

*Следовые количества веществ, используемых при производстве вакцины:* Зачастую в процессе производства вакцин используются химические вещества, которые затем удаляются из готового препарата. Например, для инактивации вакцинного вируса может применяться формальдегид, а для предупреждения бактериальной контаминации при культивировании вакцинного вируса в условиях лаборатории могут использоваться антибиотики. Когда эти вещества удаляются, в конечном продукте могут оставаться их следовые количества. Несмотря на то, что некоторые из этих химических веществ могут наносить вред здоровью в больших количествах, их следовые количества, которые могут остаться в вакцине, слишком малы для какого-либо токсического воздействия[4,5].

## 2.1.4. Добавление вакцины к рекомендуемому календарю прививок

В состав национальной технической консультативной группы экспертов по иммунизации (НТКГИ) входят специалисты, предоставляющие министерствам здравоохранения независимые и основанные на научных фактах рекомендации по вопросам внедрения новых вакцин. Эксперты представляют такие дисциплины, как педиатрия, инфекционные болезни, общественное здравоохранение, эпидемиология, иммунология и др. Эти специалисты тщательно изучают весь доступный массив фактических данных о вакцине, получаемых в ходе клинических испытаний и других исследований, и готовят рекомендации относительно применения этой вакцины. При составлении рекомендаций члены НТКГИ учитывают такие вопросы, как безопасность вакцины в конкретных возрастных группах, ее эффективность в определенных возрастах, насколько серьезно заболевание, для предупреждения которого разработана вакцина, и сколько детей столкнутся с заболеванием, предупреждаемым с помощью этой вакцины, если они не будут привиты. Кроме этого, эксперты рассматривают фармакоэкономические аспекты внедрения вакцины. Таким образом, национальная техническая консультативная группа экспертов по иммунизации разрабатывает рекомендации, но окончательное решение принимает министерство здравоохранения. Затем вакцина, поддержанная рекомендацией со стороны НТКГИ, включается в национальный календарь прививок.

## 2.1.5. Непрерывный мониторинг безопасности вакцин

Такие регулирующие органы, как Европейское агентство по контролю качества лекарственных средств (EMEA) и Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств в США (FDA), а также ВОЗ в глобальных масштабах, осуществляют мониторинг безопасности вакцин после их включения в программы иммунизации[10]. Цель подобного мониторинга – выявить побочные проявления после иммунизации и провести оценку возможных побочных действий вакцин. Подобный подход позволяет гарантированно определить возможные риски, связанные с применением вакцины, особенно в отношении редко встречающихся побочных реакций, которые не могли быть зарегистрированы в ходе клинической разработки вакцины. Научные сотрудники проводят исследования, чтобы оценить безопасность вакцин и определить, действительно ли какие-либо из наблюдающихся побочных проявлений были связаны с вакцинацией. По результатам подобного мониторинга безопасности вакцин могут быть внесены изменения в рекомендации относительно применения той или иной вакцины.

Система управления информацией о побочных действиях вакцин (VAEIMS) осуществляет сбор и анализ сообщений о побочных проявлениях после вакцинации[11]. Например, в США любой человек имеет возможность подать такое сообщение, в том числе, родители, пациенты и медицинские работники. Платформа, на которой размещается база данных о безопасности вакцин, поддерживается сетью медицинских организаций, и это позволяет населению получать доступ к объективной информации.

## 2.1.6. Роль медицинских работников в обеспечении безопасности вакцин

Медицинские работники несут ответственность за хранение и введение вакцин, выявление противопоказаний к вакцинации, предоставление информационной и образовательной поддержки пациентам, регистрацию и лечение любых нежелательных реакций, направление пациентов к другим врачам/на другие уровни системы оказания медицинской помощи в соответствии со стандартами, и дальнейшее наблюдение за ними.

Человек, которому показано прохождение вакцинации, должен получить информацию или мотивирующие аргументы в поддержку вакцинации, а также четкие факты, расширяющие его представления о вакцинации. Медработник, проводящий вакцинацию, должен определить наличие возможных противопоказаний к прививкам у вакцинируемого, учитывая имеющиеся заболевания,

аллергии, ранее регистрировавшиеся побочные проявления, предпосылки к обморокам (синкопальным состояниям), и узнать о наличии беременности. Человек, проходящий вакцинацию, во время прививки должен находиться в положении сидя или лежа, а затем оставаться под медицинским наблюдением не менее 30 минут. Вакцинатор должен быть заранее готов к таким распространенным побочным реакциям, как обморок, и таким редким реакциям, как анафилаксия.

## 2.1.7. Предсказуемые модели поведения при появлении новой вакцины

Могут ли вакцины вызывать неблагоприятные проявления? Да, но чрезвычайно редко. Обычным и ожидаемым побочным эффектом вакцинации будет проявление реактогенности (местной или системной) на введение вакцины. Однако зачастую допускают ошибку, говоря о связи между вакцинацией и неблагоприятными проявлениями: совпадение по времени между вакцинацией и событием не означает наличие причинно-следственной связи.

Успех вакцинации делает ее своим самым сильным врагом. Благодаря действенным программам вакцинации многие жители промышленно развитых стран никогда не сталкивались с инфекционными заболеваниями, предупреждаемыми с помощью вакцинации, которые приводят к катастрофическим последствиям, и многие убеждены, что подобные заболевания больше не представляют угрозы, так как они встречаются намного реже, чем ранее. А некоторые даже считают вакцины более опасными, чем само заболевание. В ряде стран подобное ошибочное восприятие привело к снижению уровней охвата вакцинацией и возвращению инфекционных болезней[12], так как международных границ для вирусов не существует.

Вакцинация – это динамично меняющаяся сфера, и, относясь к мерам общественного здравоохранения, она имеет социальные, политические и экономические аспекты. Можно наблюдать цикличность поведения в отношении вакцинации, и тенденции, которые наблюдались в прошлом в отношении конкретных вакцин, могут отмечаться и в настоящем, и, вероятно, в будущем (рис. 2).

**Рис. 2. Динамика восприятия вакцинации**

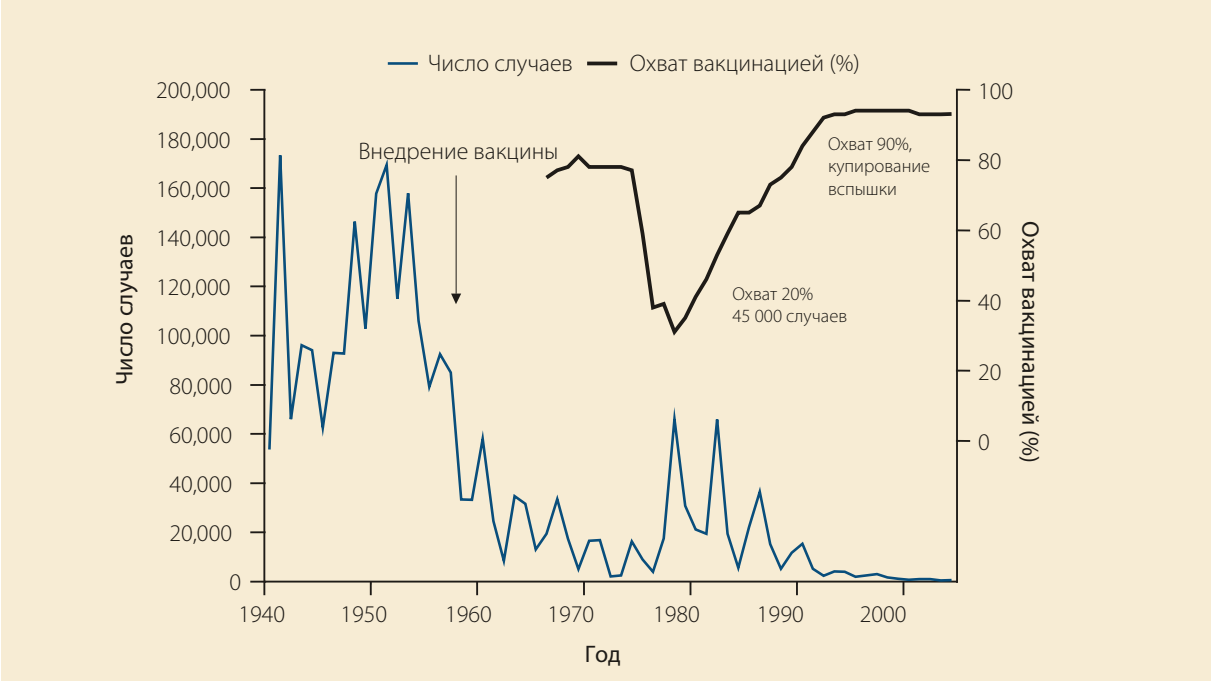
Источник: Адаптировано по материалам: Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, Hayes SW, Cochi SL, Donlon JA, et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Vaccine. 1994 May;12(6):542-50.

По мере роста уровней охвата вакцинацией заболеваемость, а следовательно, и страх болезней, снижаются. Число неблагоприятных проявлений остается постоянным, пока не достигнут очень высокий уровень охвата, когда начинают регистрировать большее число неблагоприятных проявлений, и в таком случае средства массовой информации направляют на них свое внимание. Вследствие действий СМИ появляются сомнения, страхи, и, в итоге, население начинает отказываться от вакцинации. Происходит быстрое снижение уровней охвата, и инфекция возобновляет

свою циркуляцию. Появление давно забытого заболевания заставляет вспомнить о страхах, с ним связанных, и снова активизируется вакцинация. В идеальной ситуации заболевание будет ликвидировано, а вакцина перестанет быть нужной.

На рис. 3 проиллюстрирована подобная ситуация. Когда охват вакцинацией составлял 80%, было приблизительно 2000 случаев заболевания; но как только охват снизился до 20%, произошел резкий подъем заболеваемости, и число случаев увеличилось до 45 000[13]. В связи с этим возобновлена вакцинация, и заболевание снова хорошо контролируется.

**Рис. 3. Возобновление коклюша в Соединенном Королевстве вследствие снижения охвата вакцинацией**




Источник: Immunisation against infectious disease 1996, Eds. Salisbury DM and Begg NT. En: Edward Jenner, Bicentenary Edition.

## 2.2. Учреждения и механизмы, обеспечивающие безопасность вакцин

Общие принципы осуществления надзора за побочными проявлениями после иммунизации (ППППИ) во всех странах схожи, хотя и может наблюдаться разница в подходах, что связано с такими факторами, как организация служб иммунизации и уровень ресурсного обеспечения. Существуют многочисленные организации, которые выполняют разные функции в отношении обеспечения безопасности вакцин, мониторинга и поддержки национальных мер в случае выявления побочных проявлений (рис. 4).

**Рис. 4. Компоненты глобальной системы мониторинга безопасности вакцин, расследования и принятия ответных мер**

ГККБВ - Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин; СММНО – Совет международных медицинских научных организаций CIOMS; ППППИ – побочные проявления после иммунизации; PIDM – Программа ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств.

## 2.2.1. Национальные контрольные органы

Обеспечение безопасности вакцин – одна из функций национальных контрольных органов[3]. Во всех странах должны быть созданы подобные органы, чтобы обеспечить безопасность, эффективность и высокое качество всех лекарственных средств, в том числе вакцин, используемых в стране. Национальный контрольный орган в своей деятельности должен руководствоваться принципами прозрачности, объективности и подотчетности (рис. 5). После регистрации и начала применения вакцины НКО должен обеспечить надежную систему надзора за побочными проявлениями, чтобы гарантировать безопасность вакцинации и наладить обмен информацией со службами иммунизации и национальной программой иммунизации[10,11].

Национальный контрольный орган и национальная программа иммунизации, работая вместе, должны организовать и обеспечить поддержание национальной системы надзора за побочными проявлениями после иммунизации, зачастую привлекая к этой деятельности комитет по рассмотрению ППППИ и другие группы, такие как научно-образовательные учреждения и технические агентства[1-3, 10, 11]. В странах, которые выпускают свои собственные вакцины, участниками системы надзора за ППППИ могут быть производители вакцин и национальные контрольные лаборатории.

**Рис. 5. Функции национального контрольного органа в зависимости от источника поступления вакцин[15]**

<table>
<tr><th rowspan="2">Функции НКО, необходимые для работы с вакцинами</th><th colspan="3">Сферы деятельности НКО (или ВОЗ) в зависимости от источника поступления вакцин</th></tr>
<tr><th>Вакцину закупает агенство системы ООН</th><th>Вакцину закупает НКО</th><th>Вакцина производится в стране</th></tr>
<tr><td>Функция 1<br>Регистрация и лицензирование</td><td>✔</td><td>✔</td><td>✔</td></tr>
<tr><td>Функция 2<br>Надзор за НППИ</td><td>✔</td><td>✔</td><td>✔</td></tr>
<tr><td>Функция 3<br>Выдача разрешений на выпуск серии</td><td rowspan="4">Функции НКО берет на себя ВОЗ, выступая по поручению агенств системы ООН или стран-производителей</td><td>✔</td><td>✔</td></tr>
<tr><td>Функция 4<br>Доступ к лабораториям</td><td>✔</td><td>✔</td></tr>
<tr><td>Функция 5<br>Контрольные инспекции</td><td rowspan="2">Функции НКО берет на себя ВОЗ, выступая по поручению агенств системы ООН или стран-производителей</td><td>✔</td></tr>
<tr><td>Функция 6<br>Надзор за клиническими исследованиями</td><td>✔</td></tr>
</table>

## 2.2.2. Система надзора за безопасностью иммунизации

Для обеспечения безопасности иммунизации важно рассматривать безопасность всех аспектов иммунизации и осуществлять их мониторинг, в том числе мониторинг качества вакцины, побочных проявлений, условий хранения и обращения с вакциной, введения вакцины, безопасного удаления острых и колющих отходов и управления отходами[14]. Мониторинг безопасности вакцинации осуществляется:

- посредством *пассивного надзора*, в рамках которого ведется регистрация поступающих спонтанных сообщений о побочных проявлениях после иммунизации. Основное преимущество такой системы – раннее выявление серьезных нежелательных явлений (сигналов), которые в прошлом не регистрировались. При этом пассивный надзор имеет много ограничений, в том числе то, что передаваемая информация зачастую бывает неполной;
- посредством *активного надзора*, который, в первую очередь, предназначен для сбора различных данных в целях охарактеризовать частоту нежелательных явлений и факторов риска. Активный надзор в стране может осуществляться только в отношении конкретных побочных проявлений в выбранных учреждениях (дозорных) или же на уровне сообщества (напр., мониторинг побочных проявлений после иммунизации среди определенных когорт населения);
- посредством *специальных эпидемиологических исследований*, которые ставят целью расширение базы знаний по конкретным аспектам безопасности вакцинации, например, проводя проверку гипотез о причинно-следственных связях между отдельным побочным проявлением и иммунизацией.

# 2.3. Побочные проявления после иммунизации

Побочное проявление после иммунизации (ППППИ) – это любое нежелательное медицинское состояние, которое развилось после вакцинации, и которое не обязательно имеет причинную связь с применением вакцины. Побочное проявление – это любой нежелательный или неожиданный признак, отклонения лабораторных параметров, симптом или заболевание[16]. Несмотря на то, что все вакцины, применяемые в рамках национальных программ иммунизации, безопасны и эффективны при их правильном использовании, ни одна из вакцин не может быть свободна от рисков,

и после иммунизации временами могут развиваться побочные проявления. Частота побочных реакций при применении известных вакцин приведена в Приложении 1.

Побочные проявления после иммунизации сгруппированы по пяти категориям[17] в зависимости от их причины:

- **Реакция, обусловленная действием вакцинного препарата:** подобное проявление, вызванное или спровоцированное вакциной в связи с одним или более свойств, присущих этому вакцинному препарату. Пример: обширный отек конечности после введения АКДС.
- **Реакция, обусловленная ненадлежащим качеством вакцины:** побочное проявление, вызванное или спровоцированное вакциной вследствие одного или более дефектов качества вакцинного препарата, включая повреждение устройства доставки вакцины, поставляемого тем же производителем. Пример: неполная инактивация производителем серии инактивированной полиомиелитной вакцины приводит к появлению случаев паралитического полиомиелита.
- **Реакция, обусловленная ошибкой при проведении вакцинации:** побочное проявление, вызванное ненадлежащим обращением с вакциной, неправильным ее назначением или введением. Пример: передача инфекции при использовании контаминированного многодозового флакона.
- **Реакция, обусловленная боязнью вакцинации:** побочное проявление, вызванное тревожным состоянием в связи с вакцинацией. Пример: вазовагальный обморок у подростков во время/после вакцинации.
- **Случайное совпадение:** побочное проявление, вызванное факторами, отличными от следующих: качество вакцинного препарата, ошибки при иммунизации или боязнь вакцинации. Пример: во время вакцинации развивается лихорадка (временная связь), которая, в действительности, вызвана вирусной инфекцией.

## 2.3.1. Реакции, обусловленные действием вакцинного препарата

Реакция, обусловленная действием вакцинного препарата, - это реакция организма индивидуума на присущие вакцине свойства, даже если производство, подготовка и введение вакцины были осуществлены правильно (таблица 1).

**Таблица 1. Основные легкие и тяжелые реакции, связанные с вакцинацией**

| Легкие реакции | Тяжелые реакции |
|---|---|
| Обычно развиваются в первые несколько часов после инъекции | Обычно не приводят к длительным проблемам |
| Разрешаются через короткое время и не являются опасными | Могут приводить к временной утрате трудоспособности |
| Местные реакции, включая болезненность, припухлость или покраснение в месте инъекции | Включают судороги и аллергические реакции, вызванные реакцией организма на один из компонентов вакцины |
| Системные, в том числе, лихорадка, недомогание, миалгия, головная боль или потеря аппетита | |

Реакции на вакцину связаны либо с самим вакцинным препаратом, либо с качеством вакцины. Вакцины индуцируют выработку иммунитета посредством стимуляции реакции иммунной системы реципиента вакцины на антигены, входящие в состав вакцины. Подобная иммунная реакция может частично проявляться такими местными или системными реакциями, как болезненность в месте инъекции или лихорадка. Дополнительные компоненты вакцины (например, адъюванты,

стабилизаторы и консерванты) также могут вызывать реакции у человека[17]. В идеальной вакцине должны сочетаться гарантии минимальной вероятности развития побочных реакций, даже легких, и стимуляция выработки максимально возможного иммунного ответа.

В таблице 2 приведены реакции на наиболее распространенные вакцины, их встречаемость и методы лечения[18]. Обычно побочные реакции развиваются в первые 1-2 дня после вакцинации (за исключением сыпи после вакцинации против кори, которая может появиться через 6-12 дней после прививки) и разрешаются через 1-2 дня[19].

**Таблица 2. Распространенные реакции на вакцины, их частота и лечение**

| Вакцина | Местные реакции (болезненность, припухлость, покраснение) | Специфические реакции | |
|---|---|---|---|
| | | Повышение температуры > 38°C | Раздражительность, недомогание и системные симптомы |
| БЦЖ | 90–95% | Нет | Нет |
| Против гепатита B | Взрослые, ≤ 15%<br>Дети, ≤ 5% | 1–6% | Нет |
| Против гемофильной палочки типа b (*Haemophilus influenza* type b) | 5–15% | 2–10% | Нет |
| Против кори-паротита-краснухи | 10% | 5–15% | 5% (сыпь) |
| Пероральная полиомиелитная вакцина | Нет | < 1% | < 1% |
| Против коклюша (АКДС) | ≤ 50% | ≤ 50% | ≤ 55% |
| Пневмококковая конъюгированная | 20% | 20% | 20% |
| Адсорбированные столбнячный и дифтерийный анатоксины | 10% | 10% | 25% |
| Лечение | Холодный компресс на место инъекции<br>Парацетамол | Дополнительное питье<br>Холодный компресс<br>Обтирания или прохладная ванна<br>Парацетамол | Дополнительное питье |

БЦЖ – бацилла Кальметта-Герена.

Среди тяжелых реакций на вакцины отмечались судороги, тромбоцитопения, гипотонические гипореактивные эпизоды и длительный плач (таблица 3); все подобные реакции подлежат регистрации. Большинство тяжелых реакций на вакцину не приводят к продолжительным проблемам. Анафилаксия, несмотря на потенциальную угрозу для жизни, купируется и не приводит к долгосрочным последствиям.

**Таблица 3. Частота и сроки развития тяжелых реакций на традиционные вакцины**

| Вакцина | Реакция | Интервал до развития | Частота случаев/ число введенных доз вакцины |
|---|---|---|---|
| БЦЖ20 | Диссеминированная БЦЖ-инфекция с летальным исходом | 1–12 месяцев | 0,19–1,56/1 000 000 |
| Пероральная полиомиелитная вакцина21 | Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит | 4–30 дней | 2–4/1 000 000 |
| АКДС22 | Продолжительный плач и судороги | 0–24 часа | < 1/100 |
| | Гипотонические гипореактивные эпизоды | 0–24 часа | < 1–2/1000 |
| Коревая23 | Фебрильные судороги | 6–12 дней | 1/3000 |
| | Тромбоцитопения | 15–35 дней | 1/30 000 |
| | Анафилаксия | 1 час | 1/100 000 |

БЦЖ – бацилла Кальметте-Герена; АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина.

## 2.3.2. Реакции, связанные с ненадлежащим качеством вакцины

Непосредственной причиной или провоцирующим фактором для таких реакций является вакцина ненадлежащего качества, и/или устройства для доставки этой вакцины, предоставленного тем же производителем. Примером подобной ситуации будет неполная инактивация производителем вируса в серии полиомиелитной вакцины. Если реакция связана с конкретной серией или партией вакцины, то необходимо выяснить, куда поступала эта серия, и передать в эти учреждения инструкции по дальнейшим действиям. При выявлении подобных ситуаций необходимо известить национальный контрольный орган и держателя регистрационного удостоверения на вакцину, и эти структуры должны передать соответствующую информацию производителю[18].

## 2.3.3. Реакции, обусловленные ошибками при проведении вакцинации

Ошибки при проведении вакцинации являются результатом ошибок при подготовке вакцины к применению, при обращении, хранении или введении вакцины (таблица 4)[18,24]. Это предупреждаемые ошибки. Учитывая, что они негативно сказываются на программе иммунизации в целом, выявление и корректировка этих практик чрезвычайно важны.

**Таблица 4. Ошибки при проведении вакцинации, которые являются результатом ошибок при подготовке вакцины к применению, при обращении, хранении или введении вакцины**

| Ошибки при проведении вакцинации | Возможные побочные проявления |
|---|---|
| Нестерильные инъекции<br>Повторное использование одноразовых шприцев или игл, приводящее к контаминации содержимого флакона, особенно, многодозового<br>Неправильная стерилизация шприцев или игл<br>Контаминированная вакцина или растворитель (раствор для разведения) | Местные реакции в месте инъекции (например, абсцесс, отечность, уплотнение)<br>Сепсис<br>Синдром токсического шока<br>Гемоконтактные инфекции (например, гепатит В, ВИЧ-инфекция)<br>Смерть |

| Ошибки при проведении вакцинации | Возможные побочные проявления |
|---|---|
| Ошибки при разведении/ восстановлении вакцины<br>Недостаточное перемешивание вакцины при разведении<br>Использование неверного раствора для разведения<br>Ошибочное использование лекарства вместо вакцины или растворителя<br>Повторное применение разведенной вакцины при следующей прививочной сессии | Местный абсцесс<br>Неэффективность вакцинации<br>Воздействие лекарства (например, инсулина, окситоцина, миорелаксанта)<br>Синдром токсического шока<br>Смерть |
| Неправильное введение вакцины<br>БЦЖ введена подкожно<br>АКДС/АС/АДС введены недостаточно глубоко в мышцу<br>Введение вакцины в ягодичную мышцу | Абсцесс или другая местная реакция<br>Повреждение седалищного нерва |
| Ненадлежащие условия транспортировки или хранения вакцины | Местная реакция на ранее замороженную вакцину<br>Неэффективность вакцинации |
| Не учтены противопоказания к вакцинации | Предотвращаемая тяжелая реакция |

Ошибки при иммунизации могут привести к целому кластеру событий, который определяется как два или более случая одного и того же побочного проявления, имеющие общие характеристики – время, местность или одна и та же вакцина. Такие групповые случаи обычно связаны с отдельным медработником или лечебно-профилактическим учреждением, или же с конкретным флаконом вакцины, которая была неправильно подготовлена к применению или контаминирована. Ошибки также могут приводить к повреждению многих флаконов с вакциной; например, замораживание вакцин в ходе транспортировки может повысить частоту местных реакций

Во избежание программных ошибок[24]:

- вакцины следует разводить только с помощью растворителя, поставляемого производителем вакцины;
- разведенные вакцины следует уничтожить по завершении каждой прививочной сессии и никогда не хранить более 6 часов;
- в холодильнике с вакцинами не должны храниться какие-либо лекарства или вещества;
- все вакцинаторы должны иметь адекватную подготовку, а их деятельность следует тщательно мониторировать.

## 2.3.4. Реакции, обусловленные беспокойством по поводу вакцинации

У ряда людей могут наблюдаться реакции, связанные с ожиданием и введением любой инъекции. Эти реакции обусловлены не вакциной или ее компонентами, а боязнью инъекций. Далее перечислены четыре основных вида подобных реакций[18].

- *Обморок* встречается сравнительно часто, в основном среди детей более старшего возраста и взрослых. Вазовагальная реакция может приводить к падению постурального мышечного тонуса и потере сознания. Восстановление происходит самостоятельно, и основные риски для пациента связаны с падением, а не с механизмом развития реакции или обморока. Обмороки можно предупредить посредством адекватных объяснений, проведения вакцинации в

положении сидя или лежа (чтобы избежать травм, связанных с падением), а также попросив пациентов полежать немного после инъекции, особенно если человек подвержен обморокам (например, подростки и лица, ранее сталкивавшиеся с синкопальными состояниями).

- *Гипервентиляция*, связанная с тревожностью по поводу вакцинации, может вызвать предобморочное состояние, головокружение, покалывание в нижней части лица и руках.
- *Рвота*: Рвота – это распространенный симптом у маленьких детей, связанный с тревожным состоянием. Может происходить задержка дыхания, приводящая к потере сознания на короткий период времени, в течение которого дыхание восстанавливается.
- *Судороги*: В редких случаях тревожная реакция на инъекцию может включать в себя судороги. Судороги обычно развиваются в контексте вазовагальной реакции и обморока, вскоре после или одновременно с потерей постурального мышечного тонуса и сознания, что типично для обморока. Такие судороги связаны с аноксией, обычно самоограничены, носят доброкачественный характер, и не требуют противоэпилептической лекарственной терапии.

Кампании массовой вакцинации могут приводить к **массовой психогенной реакции**[25], которая представляет собой развитие симптомов (например, головная боль, головокружение, обморок), которые позволяют заподозрить органическое заболевание, у группы людей с общими убеждениями по поводу причины симптомов. Особо подвержены этому подростки, и у них это выражается в обмороке, временами сопровождаемом тонико-клоническими подергиваниями конечностей (не судорогами). Четкое объяснение основных аспектов, связанных с вакцинацией, и спокойное и уверенное проведение вакцинации снизит уровень тревожности и уменьшит вероятность развития подобных реакций.

### 2.3.5. События, случайно совпавшие по времени с вакцинацией

Большинство проблем, которые считают связанными с введением вакцин, в действительности не связаны с самой вакциной[17,18]. Многие события происходят в тот же период времени, что и вакцинация. Например, если у 6-месячного ребенка через 1 час после вакцинации развились судороги, то эта ситуация, естественно, будет рассматриваться по-иному, чем если бы судороги начались за 1 час до вакцинации.

При вакцинации детей младших возрастных групп неизбежны случайные совпадения, особенно при проведении кампаний массовой иммунизации. Наиболее распространенная ошибка – это выстраивание причинной связи между вакцинацией и развитием неблагоприятного проявления, опираясь исключительно на временную связь между ними. Для врача первичного звена не всегда просто провести полноценное расследование случая, и поэтому так важен эпидемиологический надзор. Ожидаемое число случайных событий после вакцинации можно рассчитать, сравнив данные по фоновой заболеваемости и смертности в изучаемых возрастных группах с охватом и сроками проведения вакцинации.

## 2.4. Определения случаев и лечение ПППИ

Медицинские работники должны уметь распознавать и лечить побочные проявления после иммунизации, оказывая экстренную помощь, если реакции серьезные. Распространенные побочные проявления и указания по их лечению перечислены ниже[17,18,24,25].

**Лихорадка**

Лихорадку можно классифицировать (опираясь на ректальную температуру) как легкую (38–38.9°C), тяжелую (39-40.4°C) и экстремальную (≥40.5°C). Если лихорадка не сопровождается другими симптомами, то подача извещения о ней не требуется. Лечение – симптоматическое, с применением парацетамола.

**Местная инфекция**

Флуктуирующий инфильтрат или абсцесс с полостью, заполненной жидкостью, в месте инъекции имеет бактериальное происхождение, если имеются признаки инфекции (например, гнойное отделяемое, признаки воспалительной реакции, лихорадка, результаты посева), и является стерильным абсцессом, если эти признаки отсутствуют. Для лечения проводят вскрытие и дренирование абсцесса; при бактериальной инфекции необходимы антибиотики.

**Тяжелая местная реакция**

Покраснение и/или припухлость в месте инъекции и один или более из следующих признаков:

- отечность распространяется за область ближайшего сустава;
- болезненность, покраснение и отечность сохраняются более 3 дней;
- требуется госпитализация.

Менее выраженные местные реакции встречаются часто и не требуют подачи извещения. Такие реакции самостоятельно купируются за несколько дней-неделю, и проведение симптоматического лечения обезболивающими или антибиотиками не оправдано.

**Судороги**

Речь идет о генерализованных судорогах, которые не сопровождаются очаговой неврологической симптоматикой. Фебрильные судороги развиваются при ректальной температуре >38°C, а афебрильные судороги появляются при нормальной температуре тела. Судороги подобного типа купируются самостоятельно; при фебрильной температуре пациенту можно дать парацетамол и применить холодные компрессы/обтирания. Противосудорожные препараты требуются редко.

**Энцефалопатия**

Острое начало серьезного заболевания характеризуется любыми двумя из следующих признаков:

- судороги;
- тяжелое изменение уровня сознания, длящееся ≥ 1 дня;
- выраженные изменения в поведении, длящиеся ≥ 1 дня.

Если осложнение связано с вакцинацией, то оно развивается через 7-12 дней после введения вакцины. Специфическая терапия отсутствует, следует обеспечить поддерживающую терапию.

**Тромбоцитопения**

Уровень тромбоцитов в сыворотке крови < 50 000/мл, что приводит к образованию гематом и/или кровотечениям. Обычно это состояние протекает в легкой форме, и уровень тромбоцитов самостоятельно возвращается к норме; в более тяжелых случаях могут потребоваться стероидные гормоны или переливание тромбоцитов.

**Анафилактическая реакция (острая реакция гиперчувствительности)**

Сильно выраженная острая аллергическая реакция, развивающаяся в течение первых 2 часов после вакцинации, характеризуется одним или более проявлениями:

- свистящее дыхание (стридор) и одышка вследствие бронхоспазма;
- ларингоспазм или отек гортани;
- кожные проявления, например, сыпь по типу крапивницы, отек лица или генерализованные отеки.

Извещения по менее тяжелым аллергическим реакциям подавать не требуется. Подобные реакции самостоятельно разрешаются; антигистаминные препараты могут помочь.

**Анафилактический шок**

Анафилактический шок – это чрезвычайно редкая (по оценкам – 1 случай на миллион введенных доз вакцины), но тяжелая и потенциально угрожающая жизни аллергическая реакция. При развитии анафилактического шока важно правильно его диагностировать, обеспечить пациенту незамедлительное лечение подготовленными сотрудниками и перевод в больницу. Медицинские работники, не имеющие соответствующей подготовки, с немалой долей вероятности могут неправильно трактовать обморок (вазовагальную реакцию) и головокружение после прививки как начало развития анафилактического шока. Но следует помнить, что большинство эпизодов недомогания или потери сознания, развивающихся непосредственно после вакцинации, не связаны с анафилактической реакцией.

Руководители программы иммунизации должны учесть эти соображения, прежде чем решить, на каком уровне системы здравоохранения будет обеспечиваться лечение анафилактических осложнений в ходе кампании по иммунизации. После принятия этого решения следует провести дополнительную подготовку и обеспечить техническую поддержку (в виде оборудования и медикаментов) для ведения пациентов с анафилактическим шоком. Вакцинаторы должны уметь отличать анафилактическую реакцию от обморока, тревожного состояния и эпизодов задержки дыхания, которые являются распространенными доброкачественными реакциями (таблица 5). При обмороке человек внезапно бледнеет, теряет сознание и падает (если оказывается без поддержки). Обмороки временами могут сопровождаться краткосрочной клонической судорожной активностью (т.е. ритмичное подергивание конечностей), и это не требует какого-либо лечения или проведения расследования. Обмороки после вакцинации относительно часто встречаются у взрослых и подростков, но очень редко наблюдаются у маленьких детей. При обмороке пациента следует просто положить на горизонтальную поверхность. Сознание возвращается в течение 1-2 минут, но для полного восстановления пациенту может потребоваться больше времени.

Приступ тревоги (паническая атака) может выражаться бледностью кожных покровов, испуганным видом и симптомами гипервентиляции (головокружение, спутанность сознания, чувство покалывания в кистях и вокруг рта). У маленьких детей может происходить задержка дыхания, приводящая к покраснению лица и цианозу, которая может завершиться потерей сознания, во время которой дыхание возобновляется.

**Таблица 5. Дифференциальный диагноз: обморок и анафилактическая реакция**

| Характеристики | Обморок | Анафилаксия |
|---|---|---|
| Начало | Обычно во время и через короткое время после инъекции | Обычно через 5-30 минут |
| Симптомы | | |
| Кожные покровы | Бледные, влажные, холодные и липкие | Генерализованная красная выступающая над поверхностью кожи сыпь с сильным зудом; отечность глаз и лица |

| Характеристики | Обморок | Анафилаксия |
|---|---|---|
| Дыхание | Нормальное или глубокое дыхание | Шумное дыхание (свистящие хрипы или стридор) в связи с обструкцией дыхательных путей |
| Сердечно-сосудистая система | Брадикардия | Тахикардия |
| | Транзиторная гипотензия | Гипотензия |
| ЖКТ | Тошнота и рвота | Схваткообразные боли в области живота |
| Нервная система | Транзиторная потеря сознания; быстрое восстановление в горизонтальном положении | Потеря сознания; горизонтальное положение не дает результата |

*Распознавание анафилаксии*

Анафилаксия – это тяжелая реакция немедленного типа (обычно развивается через 5-30 минут после инъекции), которая характеризуется сосудистой недостаточностью. Ранними признаками анафилактической реакции являются генерализованная эритематозная сыпь по типу крапивницы и обструкция верхних и/или нижних дыхательных путей. В более тяжелых случаях также наблюдались сильная слабость, бледность кожных покровов, потеря сознания и гипотензия.

Вакцинаторы должны уметь распознавать признаки и симптомы анафилаксии. Как общее правило, чем тяжелее реакция, тем быстрее она начинает проявляться. Учитывая, что большинство угрожающих жизни реакций развиваются в течение 10 минут после вакцинации, важно, чтобы вакцинируемые оставались под наблюдением не менее 30 минут после инъекции[18,24,25]. Развитие клинической симптоматики анафилактической реакции – от легких ранних признаков до поздних, угрожающих жизни симптомов – происходит следующим образом:

- крапивница, сыпь и припухлость вокруг места инъекции;
- головокружение и общее ощущение жара;
- безболезненная отечность, например, лица или рта;
- «пылающая» зудящая сыпь, заложенность носа, чихание и слезотечение;
- охриплость голоса, тошнота и рвота;
- отечность гортани, затрудненное дыхание и боль в животе;
- свистящие хрипы, шумное, затрудненное дыхание, потеря сознания, низкое давление, неровный и слабый пульс.

Потеря сознания редко бывает единственным проявлением анафилаксии, и она развивается только как позднее событие в тяжелых случаях. При обмороке сохраняется сильный центральный пульс (например, в сонной артерии), но этого не происходит при анафилаксии. Несмотря на то, что при анафилактической реакции задействованы многие системы организма, симптомы могут проявляться только со стороны одной системы (например, кожные покровы), что приводит к задержке с постановкой диагноза. Имеются единичные сообщения о симптомах, возобновлявшихся через 8-12 часов после начала исходного приступа анафилаксии, а также о продолжительных реакциях, длящихся до 48 часов[18,25].

*Лечение при анафилаксии*

После постановки диагноза анафилаксии пациент должен рассматриваться как имеющий потенциально угрожающее жизни состояние при любой тяжести симптоматики. Лечебные мероприятия

начинаются незамедлительно, одновременно с этим следует организовать экстренную доставку пациента в больницу (если он/она находится вне стационарного учреждения). Для купирования реакции используют адреналин, который стимулирует деятельность сердца, снимает спазм дыхательных путей и уменьшает отек и интенсивность крапивницы. Однако этот очень сильный препарат может вызвать аритмию, сердечную недостаточность, тяжелую гипертензию и некроз тканей, если он вводится в неправильно выбранной дозе. Введение адреналина при обычных обмороках не только противопоказано, но и чрезвычайно опасно.

Вакцинаторы, прошедшие подготовку по лечению анафилаксии, должны иметь быстрый доступ к противошоковому набору, в который входит адреналин, и знать применяемые дозировки и правила введения[24,25]. Дата истечения срока годности адреналина должна быть написана на внешней стороне сумки/контейнера с противошоковым набором, и проверка содержимого этих наборов должна проводиться 3-4 раза в год. Если адреналин в ампулах приобретает коричневатый оттенок, он не пригоден к использованию и подлежит уничтожению.

## 2.5. Регистрация побочных проявлений после иммунизации

Выявление случая ППП И – это первый шаг при осуществлении надзора за побочными проявления после иммунизации. Лицом, которое первым извещает о ППП И, может быть местный медработник, сотрудник поликлиники или больницы, волонтер, родитель или любой другой человек. Для подачи сообщения достаточно иметь подозрение на ППП И, и от первичного уведомителя оценка причинной связи не ожидается. Оперативное выяснение и оценка возможной связи с вакцинами позволят обеспечить безопасность вакцин в длительной перспективе. Таким образом, при подозрении на побочное проявление после иммунизации желательно как можно скорее подать извещение в соответствующие ведомства и не ждать завершения всех этапов расследования. Это особенно важно в отношении серьезных ППП И[17,24,25]. Во многих системах первичный уведомитель подает извещение непосредственно в ответственные органы, обычно в местные органы здравоохранения. Затем извещение поступает через промежуточные структуры на национальный уровень, в национальную программу иммунизации и/или в национальный контрольный орган. Получатели этого сообщения на каждом уровне могут запросить уточняющую или дополнительную информацию, прежде чем данные будут отправлены на следующий вышестоящий уровень. Процесс подачи и обработки извещений зависит от структуры государственной системы.

Для улучшения ситуации с выявляемостью ППП И сотрудники на первом уведомляющем уровне должны владеть хорошими знаниями о типах ППП И и целях надзора за ними. Для улучшения знаний и поддержания энтузиазма среди первичных уведомителей следует проводить регулярные информационные встречи, образовательные мероприятия и программы повышения квалификации[24,25].

Родители младенцев и детей, подлежащих вакцинации, медицинские работники в учреждениях, осуществляющих вакцинацию, и медперсонал приемных отделений больниц – это те лица, которые обычно первыми распознают или выявляют побочные проявления после иммунизации. В обязанности медицинских работников входит выявление ППП И и подача извещений о них; кроме того, медработники должны провести лечение или перенаправить пациента на соответствующий уровень оказания помощи[17,24,25]. Все сотрудники, осуществляющие вакцинацию, и медицинские сотрудники должны уметь диагностировать побочные проявления. Для этого требуется как теоретическая, так и практическая подготовка по применению выработанных определений случаев для постановки точного диагноза. Эти определения случаев можно отразить в форме извещения и в национальных рекомендациях относительно надзора за побочными проявлениями после иммунизации.

## 2.5.1. События, обязательные для регистрации

Извещение необходимо подавать о любых нежелательных явлениях, которые вызывают беспокойство у родителей или медработников, и это включает в себя, в том числе:[24,25]

- серьезные побочные проявления;
- признаки и проявления, связанные с вакциной, недавно внедренной в стране;
- проявления после иммунизации, которые могут быть обусловлены ошибкой при проведении прививки;
- значимые проявления невыясненного происхождения, которые развиваются в течение 30 дней после вакцинации;
- события, которые вызывают серьезное беспокойство у родителей или общественности.

Регистрация легких побочных проявлений, таких как высокая температура и незначительные местные реакции, осуществляется по усмотрению каждой страны. Это ожидаемые реакции на прививку; если регистрировать все подобные реакции, то извещения перегрузят систему регистрации ППП И информацией, имеющей ограниченную ценность[17]. В то же время такая регистрация помогает получить общие цифры по частоте таких реакций и сравнить их с фоновыми уровнями. Подобное сравнение может указать на наличие дефектов качества вакцины, на ошибки при вакцинации или даже повышенный риск развития побочных реакций на вакцину в отдельной группе населения.

В таблице 6 приведены побочные проявления, которые рекомендуется регистрировать[24,25]. Каждая страна должна самостоятельно решить, какие побочные проявления включить в свою систему регистрации ППП И; в целях глобальной гармонизации данных целесообразно включить в национальный список достаточно широкий спектр ППП И.

**Таблица 6. Побочные проявления после иммунизации, которые рекомендуется регистрировать**

| Побочные проявления после иммунизации | Сроки развития после вакцинации |
|---|---|
| Острый вялый паралич у получателя пероральной полиомиелитной вакцины | 4-30 дней |
| Острый вялый паралич после контакта с получателем пероральной полиомиелитной вакцины | 4-75 дней |
| Анафилактическая реакция (после любой прививки) | В течение 48 часов |
| Неврит плечевого нерва у получателя вакцины со столбнячным компонентом | 2-26 дней |
| Генерализованная БЦЖ-инфекция у получателя вакцины БЦЖ | 1-2 месяца |
| Энцефалопатия у получателя коревой вакцины или вакцины КПК | 6-12 дней |
| АКДС | 0-2 дня |
| Гипотонический гипореактивный эпизод у получателя АКДС или пентавалентной вакцины | В среднем – 3-4 часа; от момента введения до 48 часов; даже после 48 часов |
| Гнойный (бактериальной природы) или стерильный абсцесс места инъекции у получателя любой вакцины, вводимой парентерально | Неспецифично; обычно – в первые 14 дней |

| Побочные проявления после иммунизации | Сроки развития после вакцинации |
|---|---|
| Инвагинация кишечника у получателя ротавирусной вакцины | Обычно в течение 21 дня; риск выше после первых 7 дней и после первой дозы вакцины |
| Лимфаденит, остеит или остеомиелит у получателя вакцины БЦЖ | 1-12 месяцев |
| Непрекращающийся (> 3 часов) плач у ребенка, получившего АКДС или пентавалентную вакцину | Часто – от момента инъекции до 48 часов; может появиться и после 48 часов |
| Сепсис у получателя любой вакцины, вводимой парентерально | В первые 7 дней |
| Судороги, включая фебрильные судороги, у получателя:<br>Коревой вакцины или вакцины КПК<br>АКДС | <br><br>Через 6-12 дней после вакцинации<br>Через 0-2 дня после вакцинации |
| Тяжелая местная реакция у получателя любой вакцины, вводимой парентерально | В первые 7 дней |
| Тромбоцитопения у получателя коревой вакцины или вакцины КПК | В среднем – через 12-25 дней; разброс от 1 до 83 дней |
| Синдром токсического шока у получателя любой вакцины, вводимой парентерально | Обычно – в первые 72 часа |

БЦЖ – бацилла Кальметта-Герена; КПК – вакцина против кори-паротита-краснухи; АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина.

Важно отметить, что не всегда имеются точные данные о временном интервале между вакцинацией и развитием неблагоприятного события. Соответственно, в определениях случаев для целей надзора за ППППИ временные интервалы указываются только для некоторых побочных реакций. Рекомендуется не усложнять определения случаев для целей надзора. Определения случаев, разработанные Брайтонским Сотрудничеством, отражают разные уровни диагностической достоверности и используются достаточно широко[27]. Однако если страна сталкивается с трудностями при их адаптации к своей местной ситуации, то в целях регистрации можно использовать свои собственные валидированные определения случаев для надзора за НППИ. Следует также регистрировать местные реакции на введение вакцины, если их частота повышена, даже если они не относятся к тяжелым реакциям, так как подобные проявления могут указывать на ошибки при иммунизации или на проблемы с конкретными сериями вакцин.

## 2.5.2. Сроки регистрации ППППИ и подачи извещений

Незамедлительно. Необходимо подать извещение как можно скорее после выявления ППППИ: это позволит принять оперативные решения о необходимости реализации соответствующих мер и проведении расследования. Если ППППИ отмечается у многих вакцинированных, или если население серьезно встревожено ситуацией, можно воспользоваться телефоном/ факсом/ электронной почтой для связи с органами, которые принимают административные/ операционные решения.

## 2.5.3. Способы подачи извещений о ППППИ

Для составления извещения следует использовать стандартную форму регистрации ППППИ (таблица 7)[17,24,25], которая распространяется через службу иммунизации. Извещение должно быть простым по форме, но содержать всю необходимую информацию, которой владеют медработники на текущий момент: форма извещения должна содержать всю минимально требуемую

информацию, так как это формирует основу для принятия решений относительно необходимости проведения дальнейшего расследования.

**Таблица 7. Пример стандартной формы извещения о побочном проявлении после иммунизации**

| **Идентификационная информация** |
|---|
| Дата получения извещения Национальным центром |
| Страна регистрации ППППИ |
| Адрес |
| **Пациент** |
| Идентификационные данные пациента |
| Дата рождения или возраст на момент развития ППППИ/ или возрастная группа |
| Пол |
| Медицинский анамнез |
| **Вакцина** |
| Вакцина, на которую падает основное подозрение (генерическое наименование) |
| Другие вакцины, применявшиеся незадолго до развития побочного проявления |
| Номер серии/партии и дата истечения срока годности |
| Доза вакцины по порядку |
| **Побочное проявление** |
| Дата и время вакцинации |
| Дата и время развития побочного проявления |
| Описание побочного проявления |
| Исход |
| **Уведомитель** |
| ФИО первичного уведомителя о побочном проявлении |
| Учреждение и местоположение |
| Должность и подразделение |
| Адрес электронной почты |
| Номер телефона |
| **Прочее** |
| Комментарии (при их наличии) от ответственного лица на национальном уровне до отправки извещения в глобальную базу данных |

Чрезвычайно важно обеспечить систематический и стандартизованный сбор критически важной информации для оптимального мониторинга безопасности вакцин и углубленного анализа данных по ППППИ. Для надлежащего управления информацией о ППППИ необходимы определенные категории данных, и среди них: уникальный идентификационный номер/код извещения, данные о первичном источнике информации, характеристики пациента, детальная информация о событии, рассматриваемой(-ых) вакцине(-ах) и сведения о возможности сбора дополнительной информации, если возникнет необходимость.

## 2.5.4. Регистрация побочных проявлений и подача извещений о них в ходе кампаний по вакцинации

Во время кампании по вакцинации за короткий период времени вводится большое число доз вакцины, и в связи с этим можно ожидать увеличения числа реакций после вакцинации и случайно совпавших по времени неблагоприятных событий[26]. Сам показатель частоты развития нежелательных проявлений остается неизменным, но рост абсолютного числа побочных проявлений очень заметен как для сотрудников программы иммунизации, так и для общественности, в частности, когда применяются вакцины, которые вводятся парентерально, и в особенности во время интенсивной социальной мобилизации[26]. Кроме того, число программных ошибок во время кампаний может тоже возрастать.

Тщательное планирование позволит предотвратить распространение необоснованной информации о побочных проявлениях после иммунизации. В ходе программы массовой или целевой вакцинации чрезвычайно важно обеспечить регистрацию всех побочных проявлений по двум причинам[26]:

- Если в ходе кампании массовой вакцинации регистрируется побочное проявление после иммунизации, но не обеспечивается его полноценное расследование и анализ, то это может вызвать серьезную обеспокоенность среди населения и негативно повлиять на программу вакцинации.
- При реализации специальных программ иммунизации может использоваться новая вакцина, для которой отсутствует опыт применения, либо имеется неполная информация о побочных реакциях. В ходе таких программ активизация эпиднадзора за возможными нежелательными проявлениями может способствовать улучшению качества вакцины.

Даже в случаях, когда в рамках национальной программы иммунизации еще не создана функционирующая система надзора за побочными проявлениями, создание какой-либо формы мониторинга является необходимым при проведении кампаний массовой иммунизации. В ином случае население, вероятнее всего, узнает о каком-то побочном проявлении раньше, чем руководитель программы иммунизации, и контроль за ситуацией может быть затруднен. Надзор за ППП И должен быть простым для осуществления, гибким и оперативным.

Рекомендуется назначить ответственного за надзор за побочными проявлениями, который будет исполнять роль координатора и официального представителя. Таким человеком может быть руководитель Расширенной программы иммунизации, лицо, ответственное за осуществление надзора на национальном уровне, или сотрудник национального контрольного органа. Это особенно важно, если надзор осуществляет не Расширенная программа иммунизации, а иная структура, или если эти обязанности выполняет национальный контрольный орган, или если в стране действует единая система мониторинга побочных реакций при применении лекарственных средств и вакцин[26]. Следует также решить, какие события подлежат регистрации, как будет осуществляться передача извещений, и кто будет являться их адресатом. Не рекомендуется составлять избыточный список всех возможных побочных проявлений, подлежащих регистрации, и страны с ограниченными возможностями для подачи извещений самостоятельно решают, какие побочные проявления следует регистрировать в ходе кампании массовой иммунизации, а какие нет[26].

## 2.5.5. Барьеры к подаче извещений о ППП И

Нежелание медработников, проводящих вакцинацию, регистрировать побочные проявления после иммунизации может быть связано с целым рядом факторов[17,25] , таких как:

- расценивание события как не связанного с вакцинацией (однако, все побочные проявления после иммунизации, в соответствии с определениями случаев, подлежат регистрации);

- отсутствие знаний о системе отчетности и процессе подачи извещений;
- апатия, прокрастинация, отсутствие заинтересованности или нехватка времени; отсутствие формы извещения;
- опасения, что поданное извещение приведет к негативным последствиям для уведомителя;
- чувство вины за причинение вреда, за то, что ответственность за произошедшее лежит на самом медработнике; сомнения в обоснованности подачи извещения о нежелательном проявлении, в точном диагнозе которого уведомитель не уверен.

Система надзора за безопасностью вакцин будет работать адекватно только при условии, что медработники, осуществляющие вакцинацию и работающие на первичном уровне системы оказания медико-санитарной помощи, надлежащим образом регистрируют все ППППИ[17,24,25]. Следует мотивировать медработников сообщать о побочных проявлениях, не опасаясь взысканий. Цель заключается не в том, чтобы обвинить кого-либо, а в том, чтобы усовершенствовать систему иммунизации или предоставить дополнительные возможности для обучения. Очень важна положительная обратная связь с медицинскими работниками. Это подразумевает передачу на первичный уровень результатов расследований или оценок причинной связи (если таковые проводились), а также рекомендаций по ведению вакцинированного пациента, в частности, в отношении дальнейшей вакцинации. На местах должно быть в наличии достаточное количество экземпляров формы для подачи извещений о ППППИ. В ряде стран в целях улучшения системы регистрации ППППИ, особенно со стороны частных врачей, используются формы с уже напечатанным адресом ведомства, в которое необходимо их отправлять, а также с предварительно оплаченным почтовым сбором[17,24,25].

## 2.5.6. Система управления информацией о побочных действиях вакцин (VAEIMS)

Система управления информацией о побочных действиях вакцин (VAEIMS) – это программное обеспечение, разработанное Международным институтом вакцин в сотрудничестве с ВОЗ[25]. Электронная система предназначена для эффективной и оперативной передачи основных параметров по побочным проявлениям после иммунизации от периферических звеньев системы здравоохранения в центральную базу данных с последующей обработкой этих данных и преобразованием их в информацию, на основании которой реализуются те или иные действия. В платформе VAEIMS учтены различные системы сбора данных и их передачи, анализа и получения обратной связи, действующие в разных странах[25]. Платформа адаптируема к местным условиям и позволяет лицам, принимающим решения в стране и на глобальном уровне, получать оперативную и достоверную информацию.

Система VAEIMS позволяет переносить данные по побочным проявлениям после иммунизации из национальной базы данных в глобальную (Vigibase), так как обеспечено соответствие Международному стандарту передачи данных о нежелательных явлениях (E2B)[25]. Система VAEIMS, распространяемая бесплатно, представлена как в формате веб-платформы, так и в формате оффлайн версии. Веб-приложение позволяет загружать данные, обмениваться данными и осуществлять их анализ в режиме реального времени. В дальнейшем планируется создать приложение для мобильных телефонов для более удобной передачи информации о побочных проявлениях после иммунизации с периферического на национальный уровень.

# 3. Истинные и ложные противопоказания к вакцинации

## 3.1. Когда можно безопасно проводить вакцинацию

Национальные стандарты относительно вакцинации детей включают в себя описания истинных противопоказаний к вакцинации и мер предосторожности. Лица, проводящие вакцинацию, должны проанализировать, есть ли противопоказания к вакцинации у пациентов, и соблюсти определенные меры предосторожности перед введением каждой дозы вакцины. Для предварительного скрининга целесообразно всегда применять вопросники, которые опубликованы рядом государственных программ иммунизации и в других источниках[18].

Противопоказание к вакцинации – это редко встречающаяся характеристика реципиента, повышающая риск развития серьезной побочной реакции. Игнорирование противопоказаний может привести к нежелательным реакциям на вакцину. Одной из наиболее серьезных реакций после вакцинации является анафилаксия, что представляет собой единственное противопоказание к введению последующих доз этой же вакцины[25]. Большинство противопоказаний, таких как тяжелое острое заболевание (например, острая инфекция дыхательных путей) или лечение кортикостероидными препаратами, являются временными, и вакцинация в дальнейшем разрешена. Такие противопоказания называют временными или относительными. Кроме того, общее правило заключается в том, что лица с серьезными нарушениями иммунитета не должны получать живые вакцины[25]. Дети, у которых в течение 7 дней после введения одной дозы дифтерийного и столбнячного анатоксина, цельноклеточной коклюшной вакцины, АКДС, АбКДС или АКДС-М развивается энцефалопатия, в отсутствие иной явной причины, не должны получать дальнейшие дозы вакцины, содержащей коклюшный компонент[25].

Отсутствуют доказательства того, что плод беременной женщины, привитой инактивированным вирусом, бактериальными вакцинами или анатоксинами, подвергается какому-либо риску[28,29]. Живые аттенуированные вакцины, которые вводятся беременным женщинам, могут представлять, с теоретической точки зрения, риск для плода, однако польза, связанная с вакцинацией беременных женщин, обычно перевешивает потенциальные риски, если вероятность контакта с патогенным микроорганизмом высока, если инфекция может представлять риск для матери или плода, или если риск, связанный с вакциной, чрезвычайно мал[29].

Безопасность и эффективность вакцин при применении у лиц с нарушением функции иммунной системы определяется типом иммунодефицита и степенью иммуносупрессии. Каждый человек имеет свои особенности, и его надо рассматривать индивидуально с точки зрения вакцинации. Недопривитые лица подвергаются риску серьезных заболеваний и даже смерти. И необходимо приложить все возможные усилия, чтобы обеспечить адекватную защиту посредством вакцинации. Тем не менее, ненадлежащее применение живой аттенуированной вакцины может привести к серьезным побочным проявлениям у ряда лиц с нарушенным иммунитетом, и это связано с неконтролируемой репликацией вакцинного вируса или бактерии[29].

Следует соблюдать меры предосторожности, если у вакцинируемого наблюдается состояние, которое может повысить риск развития серьезной нежелательной реакции или повлиять на способность вакцины индуцировать иммунитет. Примером может являться введение коревой вакцины лицу, у которого уже выработался пассивный иммунитет против кори в связи с контактом с этим вирусом в результате переливания крови. Другой пример – введение противогриппозной вакцины человеку, у которого в анамнезе синдром Гийена-Барре, развившийся в течение 6 недель после предыдущей вакцинации против гриппа. Эти люди могут столкнуться с более тяжелыми

реакциями на вакцину, чем те, которые ожидаются в среднем. Однако риск ниже, чем риск при применении вакцины у лиц, имеющих истинные противопоказания к вакцинации. Действует общее правило, что вакцинацию следует отложить, если имеются состояния, отмеченные в описании мер предосторожности. Однако вакцинация может быть показана для такого лица, если польза от защиты с помощью вакцины превышает риск развития неблагоприятных реакций. Например, следует рассмотреть возможность введения дозы АбКДС для лица, проживающего в сообществе, где зарегистрирована вспышка коклюша, даже если у этого лица наблюдался синдром Гийена-Барре после введения предыдущей дозы вакцины. Наличие острого заболевания средней тяжести или тяжелого с лихорадкой или без нее требует определенного внимания при введении любой вакцины, а наличие судорог у вакцинируемого в прошлом или у его родственников требует особой осторожности при введении вакцины КПК[29].

### 3.1.1. Противопоказания к применению распространенных вакцин и меры предосторожности

Основные противопоказания к применению традиционных вакцин перечислены в таблице 8. В ней же указаны меры предосторожности[29].

**Таблица 8. Основные противопоказания к применению традиционных вакцин и указания относительно мер предосторожности**

| Вакцина | Противопоказания | Состояния, требующие применения мер предосторожности |
|---|---|---|
| АцКДС | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины<br><br>Энцефалопатия (например, кома, угнетение сознания или продолжительные судороги), не связанная с иной доказанной причиной, развившаяся в течение 7 дней после введения дозы АКДС или АцКДС | Прогрессирующее неврологическое нарушение, в том числе младенческие судороги, неконтролируемая эпилепсия, прогрессирующая энцефалопатия: следует отложить введение АцКДС до определения и стабилизации неврологического статуса.<br><br>Температура ≥ 40,5 °C в период до 48 часов после введения предыдущей дозы АКДС или АбКДС.<br><br>Коллапс или шоковое состояние (т.е. гипотонический гипореактивный эпизод) в течение 48 часов после введения предыдущей дозы АКДС или АцКДС.<br><br>Судороги в течение ≤ 3 дней с момента введения предыдущей дозы АКДС или АцКДС<br><br>Непрекращающийся плач в течение ≥ 3 часов в первые 48 часов после введения предыдущей дозы АКДС или АцКДС<br><br>СГБ, развившийся в течение < 6 недель после введения предыдущей дозы вакцины со столбнячным анатоксином<br><br>Реакция гиперчувствительности (по типу феномена Артюса) после введения предыдущей дозы вакцины со столбнячным анатоксином: следует отложить вакцинацию не менее чем на 10 лет с момента последнего введения вакцины со столбнячным анатоксином.<br><br>Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |

| Вакцина | Противопоказания | Состояния, требующие применения мер предосторожности |
|---|---|---|
| АДС, АДС-М | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины | СГБ, развившийся в течение < 6 недель после введения предыдущей дозы вакцины со столбнячным анатоксином<br>Реакция гиперчувствительности (по типу феномена Артюса) после введения предыдущей дозы вакцины со столбнячным анатоксином: следует отложить вакцинацию не менее чем на 10 лет с момент последнего введения вакцины со столбнячным анатоксином.<br>Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |
| АцКДС-М | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины<br>Энцефалопатия (например, кома, угнетение сознания или продолжительные судороги), не связанная с иной доказанной причиной, развившаяся в течение 7 дней после введения дозы АКДС, АцКДС или АцКДС-М | СГБ, развившийся в течение < 6 недель после введения предыдущей дозы вакцины со столбнячным анатоксином<br>Прогрессирующее или нестабильное неврологическое расстройство, неконтролируемые судороги или прогрессирующая энцефалопатия – до проведения лечения и стабилизации состояния<br>Реакция гиперчувствительности (по типу феномена Артюса) после введения предыдущей дозы вакцины со столбнячным анатоксином: следует отложить вакцинацию не менее чем на 10 лет с момент последнего введения вакцины со столбнячным анатоксином.<br>Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |
| КПК[a,b] | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины<br>Беременность<br>Диагностированный тяжелый иммунодефицит (вызванный, например, онкогематологическим заболеванием или солидными опухолями, химиотерапией, врожденным иммунодефицитом или длительной иммуносупрессивной терапией[c], а также ВИЧ-инфекция с тяжелым нарушением иммунитета)[b] | Введение препарата крови с содержанием антител в период ≤ 11 месяцев до планируемой вакцинации (интервал зависит от конкретного препарата)<br>Тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура в анамнезе<br>Наличие показаний к проведению кожной туберкулиновой пробы<br>Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |
| Hib-вакцина | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины<br>Возраст < 6 недель | Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |

| Вакцина | Противопоказания | Состояния, требующие применения мер предосторожности |
|---|---|---|
| Против гепатита B | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины | Вес младенца < 2000 г[d]<br>Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |
| ОПВ | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины | Беременность<br>Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |
| Против ветряной оспы | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины<br>Диагностированный тяжелый иммунодефицит (вызванный, например, онкогематологическим заболеванием или солидными опухолями, химиотерапией, врожденным иммунодефицитом или длительной иммуносупрессивной терапией[c], а также ВИЧ-инфекция с тяжелым нарушением иммунитета)[b]<br>Беременность | Введение препарата крови с содержанием антител (иммуноглобулины) менее чем за 11 месяцев до планируемой вакцинации (интервал зависит от конкретного препарата)[e]<br>Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |
| ПКВ | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины ПКВ7, ПКВ13 или вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин | Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |
| ВПЧ | Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после введения предыдущей дозы вакцины или на любой из компонентов вакцины | Беременность<br>Острое заболевание средней тяжести или тяжелое, с лихорадкой или без нее |

АДС – анатоксины дифтерийный и столбнячный; АцКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом; СГБ – синдром Гийена-Барре; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B; Hib – гемофильная палочка типа b; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВПЧ – вирус папилломы человека; ОПВ – пероральная полиомиелитная вакцина; КПК – вакцина против кори-паротита-краснухи; ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина; ТКИД – тяжелый комбинированный иммунодефицит; АДС-М – анатоксины дифтерийный и столбнячный с уменьшенным содержанием дифтерийного токсина; АцКДС-М – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина и цельноклеточным коклюшным компонентом.

Следует внимательно оценить обстоятельства или состояния, занесенные в таблицу как требующие применения мер предосторожности, а также проанализировать пользу и риски, связанные с применением конкретной вакцины у лица с подобными состояниями. Если считается, что риск

нежелательных проявлений после вакцинации превышает пользу, не следует вводить вакцину. Если считается, что польза от вакцинации превышает риск, то вакцину применять можно. Вопрос о том, когда вводить АбКДС и следует ли ее вводить детям с подтвержденным или подозреваемым неврологическим расстройством, следует решать на индивидуальной основе.

- [a] ВИЧ-инфицированные дети могут прививаться вакцинами против ветряной оспы и кори, если уровень CD4+ Т-лимфоцитов > 15%[30]
- [b] Вакцины КПК и против ветряной оспы можно вводить в один день. Если это невозможно, то вакцинацию этими препаратами следует проводить с интервалом не менее 28 дней. Коревая вакцина может временно подавить реакцию на туберкулин. Коревую вакцину можно вводить в тот же день, что и проведение туберкулиновой кожной пробы. Если пробу нельзя провести до введения КПК, то следует отсрочить проведение туберкулинового теста, чтобы прошло не менее 4 недель с момента вакцинации. Если требуется срочное проведение туберкулиновой пробы, то при оценке результатов следует помнить о том, что реакция может быть снижена вследствие прививки.
- [c] Считается, что доза стероидных препаратов, приводящая к значительной иммуносупрессии, составляет 20 мг или 2 мг/кг массы тела преднизолона или эквивалентного препарата в день в течение ≥ 2 недель.
- [d] Вакцинацию против гепатита В следует отложить у младенцев с весом < 2000 г, если подтвержден отрицательный статус матери по HBsAg на момент рождения ребенка. Вакцинацию можно начать при достижении хронологического возраста 1 месяц или при выписке из стационара. Младенцам с любым весом, рожденным у женщин с положительным статусом по HBsAg, следует в течение 12 часов после рождения ввести иммуноглобулин против гепатита В и вакцину против гепатита В.
- [e] Вакцинацию следует отложить на определенный период, если проводится заместительная терапия иммуноглобулинами.

## 3.1.2. Меры предосторожности при применении ротавирусной вакцины

*Нарушения иммунитета*

Дети и взрослые с нарушениями иммунитета вследствие врожденного иммунодефицита, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или солидных органов временами сталкиваются с тяжелым или длительно протекающим ротавирусным гастроэнтеритом[31,32]. Однако данные о безопасности и эффективности ротавирусной вакцинации для младенцев с подтвержденными или предполагаемыми нарушениями иммунитета отсутствуют.

При этом имеются два аргумента в поддержку ротавирусной вакцинации младенцев, имевших контакт с ВИЧ-инфекцией или имеющих подтвержденную ВИЧ-инфекцию[31,32]:

- Диагноз ВИЧ-инфекции может быть не установлен у детей, рожденных у ВИЧ-инфицированных матерей, до возраста, когда должна применяться первая доза ротавирусной вакцины (например, только 1,5-3% младенцев в США, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей, будут иметь подтверждение ВИЧ-инфекции в этом возрасте);
- Вакцинные штаммы ротавируса существенно ослаблены.

*Острый гастроэнтерит*

При обычных обстоятельствах ротавирусную вакцину не следует вводить младенцам с острым гастроэнтеритом средней тяжести или тяжелым до улучшения состояния. Однако младенцев с легкой формой острого гастроэнтерита прививать можно, особенно если задержка вакцинации

может оказаться существенной, приводя к тому, что возраст ребенка может не позволить в дальнейшем получить вакцину (например, возраст > 15 недель и 0 дней до начала серии ротавирусной вакцинации)[31,32].

*Острое заболевание средней тяжести или тяжелое*

Как и для других вакцин, наличие острого заболевания средней тяжести или тяжелого, с лихорадкой или без нее, включено в список для применения мер предосторожности при ротавирусной вакцинации. Младенцы с такими состояниями должны быть вакцинированы сразу же после завершения острой фазы заболевания. Прививку не следует откладывать, если у ребенка легкое заболевание дыхательных путей или другое легкое заболевание с повышением или без повышения температуры[31,32].

*Фоновые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта*

Младенцы с фоновыми патологиями ЖКТ (например, врожденными синдромами с нарушением всасывания в кишечнике, болезнью Гиршпрунга или синдромом укороченного кишечника), которые не находятся на иммуносупрессивной терапии, должны получить ротавирусную вакцину, так как польза от вакцинации будет перевешивать теоретический риск[31,32].

*Инвагинация кишечника в анамнезе*

Врачи должны взвесить потенциальные риски и пользу ротавирусной вакцинации у младенцев с инвагинацией кишечника в анамнезе. По сравнению с детьми, у которых инвагинации кишечника раньше не было, младенцы с этой патологией в анамнезе подвержены более высокому риску развития повторного эпизода инвагинации кишечника[31,32].

*Аллергические реакции на компонент вакцины*

Аппликатор для перорального введения ротавирусной вакцины RV1 содержит латекс, а пятивалентная вакцина RV5 выпускается в тубах без латекса. Однако если доступна только моновалентная ротавирусная вакцина RV1, то следует использовать именно ее, так как польза от вакцинации будет превышать риск сенсибилизации[31,32].

## 3.2. Неверные представления о вакцинации

Врачи и другие медицинские работники могут ошибочно считать определенные состояния или нарушения истинными противопоказаниями к вакцинации или указаниями на необходимость проявлять осторожность применительно к вакцинации, хотя эти ситуации в действительности не препятствуют проведению прививок (таблица 9). Такие ошибочные представления могут приводить к тому, что будут упущены возможности для введения рекомендованных прививок[33]. Среди наиболее распространенных состояний, которые неверно рассматриваются как противопоказания к вакцинации, можно назвать диарею, легкие заболевания верхних дыхательных путей (включая средний отит) с лихорадкой или без нее, легкие или средней тяжести местные реакции при введении предыдущей дозы вакцины, проведение антимикробной терапии или период восстановления после острого заболевания.

**Таблица 9. Состояния, которые нередко ошибочно считают противопоказаниями к вакцинации[29]**

| Вакцина | Состояния, которые нередко ошибочно считают противопоказаниями к вакцинации (т.е. при этих состояниях вакцинацию можно проводить) |
|---|---|
| Для всех вакцин: АцКДС, АДС, АцКДС-М, ОПВ, КПК, Hib, против гепатита В, ветряной оспы, ротавирусной инфекции, ПКВ, против ВПЧ | Острое заболевание в легкой форме с лихорадкой или без нее<br>Легкая или умеренная местная реакция (т.е. припухлость, покраснение, болезненность); невысокая или умеренно высокая лихорадка после введения предыдущей дозы вакцины<br>Отсутствие осмотра врачом внешне здорового человека<br>Проведение антимикробной терапии[a]<br>Период восстановления после заболевания<br>Недоношенность (за исключением вакцины против гепатита В в ряде случаев)[b]<br>Недавний контакт с инфекцией<br>Аллергия на пенициллин в анамнезе, другие виды аллергий (не связанные с вакцинами), наличие родственников с аллергиями или прохождение аллерген-специфической иммунотерапии |
| АцКДС | Температура < 40,5°C, беспокойство или легкая сонливость после введения предыдущей дозы АКДС или АцКДС<br>Судороги в семейном анамнезе<br>Синдром внезапной детской смерти в семейном анамнезе<br>Побочное проявление после введения АКДС или АбКДС в семейном анамнезе<br>Стабильное неврологическое состояние (например, детский церебральный паралич, хорошо контролируемые судороги или задержка развития) |
| АцКДС-М | Лихорадка ≥ 40,5°C в течение < 48 часов после введения предыдущей дозы АКДС или АцКДС<br>Коллапс или шоковое состояние (т.е. гипотонический гипореактивный эпизод) в течение первых 48 часов после введения предыдущей дозы АКДС или АцКДС<br>Судороги в течение < 3 дней после введения предыдущей дозы АКДС или АцКДС<br>Непрекращающийся плач в течение > 3 часов в первые 48 часов после введения предыдущей дозы АКДС или АцКДС<br>Выраженная отечность конечности после АКДС, АцКДС или АДС-М, не являющаяся реакцией по типу феномена Артюса<br>Стабильное неврологическое расстройство<br>Неврит плечевого нерва в анамнезе<br>Аллергия на латекс, не приводящая к анафилаксии<br>Грудное вскармливание<br>Иммуносупрессия |
| ОПВ | Получение в прошлом одной или более доз пероральной полиомиелитной вакцины |

| Вакцина | Состояния, которые нередко ошибочно считают противопоказаниями к вакцинации (т.е. при этих состояниях вакцинацию можно проводить) |
|---|---|
| КПК[c,d] | Положительный результат туберкулиновой кожной пробы<br>Одновременное проведение туберкулиновой кожной пробы[e]<br>Грудное вскармливание<br>Беременность матери вакцинируемого или другой близкой родственницы, или члена домохозяйства<br>Детородный возраст вакцинируемой женщины<br>Член семьи или домохозяйства с иммунодефицитом<br>Бессимптомная или с легкой симптоматикой ВИЧ-инфекция<br>Аллергия на яичный белок |
| Гепатит В | Беременность<br>Аутоиммунное заболевание (например, системная красная волчанка или ревматоидный артрит) |
| Ветряная оспа | Беременность матери вакцинируемого или другой близкой родственницы, или члена домохозяйства<br>Член семьи или домохозяйства с иммунодефицитом[f]<br>Бессимптомная или с легкой симптоматикой ВИЧ-инфекция<br>Гуморальный иммунодефицит (например, агаммаглобулинемия) |
| ВПЧ | Иммуносупрессия<br>Полученные ранее спорные или аномальные результаты теста по Папаниколау<br>Подтвержденная ВПЧ-инфекция<br>Грудное вскармливание<br>Генитальные кондиломы в анамнезе |
| Ротавирусная | Недоношенность<br>Члены семьи/домохозяйства с иммуносупрессией<br>Беременность у члена домохозяйства |

АДС – анатоксины дифтерийный и столбнячный; АКДС, адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина; АцКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B; Hib – гемофильная палочка типа b; ВПЧ – вирус папилломы человека; ОПВ – пероральная полиомиелитная вакцина; КПК – вакцина против кори-паротита-краснухи; ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина; АДС-М – анатоксины дифтерийный и столбнячный с уменьшенным содержанием дифтерийного токсина; АцКДС-М – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина и цельноклеточным коклюшным компонентом.

- [a] Антибактериальные препараты не влияют на выработку иммунного ответа на живые аттенуированные вакцины, за исключением живой пероральной брюшнотифозной вакцины, и не оказывают эффекта на инактивированные, рекомбинантные субъединичные или полисахаридные вакцины, или анатоксины. Брюшнотифозную вакцину нельзя вводить лицам, получающим противомикробные препараты, ранее, чем через 24 часа после последней дозы таких препаратов. Если возможно, во избежание потенциального снижения эффективности вакцинации, антибактериальные препараты не следует применять или возобновлять их введение в течение 1 недели после последней дозы пероральной брюшнотифозной вакцины.
- [b] Вакцинацию против гепатита B следует отложить у младенцев с весом < 2000 г, если подтвержден отрицательный статус матери по HBsAg на момент рождения ребенка. Вакцинацию

можно начать при достижении хронологического возраста 1 месяц или при выписке из стационара. Младенцам с любым весом, рожденным у женщин с положительным статусом по HBsAg, следует в течение 12 часов после рождения ввести иммуноглобулин против гепатита В и вакцину против гепатита В.

- [c] Вакцины КПК и против ветряной оспы можно вводить в один день. Если это невозможно, то вакцинацию этими препаратами следует проводить с интервалом не менее 28 дней.
- [d] ВИЧ-инфицированные дети должны получить иммуноглобулин после контакта с больным корью. ВИЧ-инфицированные дети могут прививаться вакцинами против ветряной оспы и кори, если уровень CD4+ Т-лимфоцитов > 15%
- [e] Коревая вакцина может временно подавить реакцию на туберкулин. Коревую вакцину можно вводить в тот же день, что и туберкулиновую кожную пробу. Если пробу нельзя провести до введения КПК, то следует отсрочить проведение туберкулинового теста, чтобы прошло не менее 4 недель с момента вакцинации. Если требуется срочное проведение туберкулиновой пробы, то при оценке результатов следует помнить о том, что реакция может быть снижена вследствие прививки.
- [f] Если у вакцинированного развивается сыпь, предположительно связываемая с вакцинацией, через 7-25 дней после прививки, необходимо воздерживаться от прямого контакта с лицами с нарушениями иммунитета в течение всего периода наличия высыпаний.

Решение о проведении или отсрочке вакцинации в связи с имеющимся на момент вакцинации или недавним острым заболеванием принимается с учетом тяжести симптоматики и этиологии состояния. Было доказано, что вакцины безопасны и эффективны у людей с легкими заболеваниями. **Вакцинацию не следует откладывать** из-за легкого заболевания верхних дыхательных путей или другого острого заболевания с лихорадкой или без нее, но при наличии острого заболевания средней тяжести или тяжелого, прививку целесообразно отсрочить[29]. Такая мера предосторожности позволит избежать сложностей при распознавании проявлений уже имеющегося заболевания и возможных неблагоприятных проявлений после иммунизации, а также предупреждает наложение побочных проявлений после вакцинации на уже имеющееся заболевание. После скрининга лиц с острым заболеванием средней тяжести или тяжелого на предмет наличия противопоказаний следует провести их вакцинацию сразу же после улучшения состояния. Непроведение прививок у детей с легкими заболеваниями может стать барьером к полноценному проведению вакцинации. Следует использовать любую возможность для проведения вакцинации в соответствии с календарем прививок, особенно у тех лиц, чей регулярный контакт с медицинскими службами не может быть гарантирован.

Проведение врачебного осмотра и таких процедур, как измерение температуры, не является обязательным для вакцинации лиц, выглядящих здоровыми. Медработник должен спросить родителя или законного представителя ребенка о состоянии здоровья вакцинируемого. Если у ребенка заболевание средней тяжести или тяжелое, то следует отложить вакцинацию.

Состояния, которые зачастую ошибочно считают противопоказаниями к вакцинации парентеральными вакцинами, включают в себя неврологические заболевания, желтуху новорожденных, низкий уровень гемоглобина, гемангиомы, энцефалопатию и низкую массу тела при рождении[29].

# 4. Факты и мифы о вакцинации

## 4.1. Введение

Многократно продемонстрировано, что вакцинация – это одно из наиболее действенных вмешательств (если не самое действенное) в мире для профилактики заболеваний. В 2007 г. читатели British Medical Journal назвали вакцинацию одним из четырех наиболее важных достижений за последние 150 лет, вместе с санитарией, антибиотиками и анестезией[34].

Современные вакцины обеспечивают высокий уровень защиты от увеличивающегося числа заболеваний, приводящих к тяжелой симптоматике, инвалидности и смерти. При этом серьезные побочные реакции на вакцины встречаются редко. Тот факт, что вакцины вводят здоровым людям для профилактики заболеваний, которые стали редкими (в немалой степени благодаря вакцинации), вносит свой вклад в обеспокоенность по поводу безопасности вакцин[35]. Так как катастрофические последствия заболеваний встречаются значительно реже, чем в довакцинную эру, внимание общества направлено на побочные эффекты вакцинации. И это влияет на то, как человек сопоставляет риски и пользу вакцинации.

В ряде случаев обеспокоенность по поводу безопасности определенных вакцин привела к снижению уровней охвата вакцинацией и вспышкам заболеваний[13]. Большинство аргументов против вакцинации взывают к вполне естественному стремлению родителей защитить здоровье своих детей, особенно, совсем маленьких. Безосновательные заявления о побочных реакциях на вакцинацию обычно касаются опасных заболеваний или синдромов/состояний, причины которых неизвестны или четко не определены, например, аутизм, синдром внезапной младенческой смерти и рассеянный склероз.

Определены три основных типа противников вакцинации:

- *Не владеющие информацией, знаниями, пассивные противники вакцинации:* У этих людей отсутствуют объективные причины выступать против вакцинации, у них отсутствует качественная и достоверная информация о вакцинах. Такие люди не понимают, что решение не прививать(ся) – это активное решение, имеющее последствия; их возможно переубедить с помощью образования и информации.
- *Сторонники теории заговора:* эта группа придерживается забавных взглядов и выстраивает свои собственные теории о том, как создаются и производятся вакцины, или какие побочные эффекты могут проявиться, при этом не имея никакой доказательной базы. Они распространяют свои измышления через блоги, интернет-сайты и книги без какой-либо научной основы, а огромную пользу вакцинации они объясняют альтернативными факторами. С этой группой сложно работать, и обычно на них не стоит тратить свое время, так как они никогда не будут прислушиваться к голосу разума.
- *Псевдоинтеллектуалы и родители, придерживающиеся альтернативного образа жизни:* эта группа обычно состоит из родителей со средним или высоким образовательным уровнем. Они владеют информацией (которую они читали или слышали), не имеющей под собой научной основы, но выстроили свои собственные теории относительно вакцинации. Они полагаются на коллективный иммунитет, обеспечиваемый привитыми детьми, окружающими их собственных детей. Для изменения взглядов такой группы требуется образование и информация. Обычно представители этой группы применяют гомеопатию, «альтернативные» методы лечения и средства «народной» медицины, а в своей жизни стремятся к чистой экологии и натуральным продуктам.

## 4.2. Причины отказа от вакцинации

Некоторые люди считают, что управляемые инфекции практически полностью элиминированы, риск инфекционного заражения минимален, и поэтому какие-либо программы иммунизации просто не нужны. Население может столкнуться с противоречивыми и зачастую сбивающими с толку сообщениями, которые приводят к сомнениям в отношении вакцинации. Однако большинство все же поддерживает вакцинацию. Только незначительное число родителей отказываются прививать своих детей. Их отрицание вакцинации может быть связано с более глубоким скептическим отношением к классическим медицинским вмешательствам и с приверженностью альтернативным подходам к вопросам здоровья. У других может быть личный опыт, когда они сами, их ребенок или близкий родственник сталкивались с побочным проявлением, которое они связывают с вакцинацией, или же они могут сомневаться в безопасности вакцин по другим причинам. Некоторые люди становятся активно выступающими противниками вакцинации, распространяя негативную информацию в СМИ и социальных сетях, а также посредством лоббирования на низовом уровне.

### 4.2.1. Барьеры к прохождению вакцинации

Первый шаг к успеху – определить барьеры, которые могут быть связаны с отсутствием информации, сомнениями в эффективности вакцинации и достоверности фактических данных, также это могут быть нравственные барьеры, финансовые ограничения, давление со стороны СМИ, опасения по поводу безопасности, влияние групп противников вакцинации. Единственный способ преодолеть эти барьеры - информирование. В интернете можно найти много веб-сайтов, на которых представлена научная информация по вакцинации, например http://onlinenursepractitionerprograms.com/vaccine-immunization/.

Антипрививочные движения – это не новое явление. Газетные статьи и публикации в СМИ о ложных тревогах по поводу безопасности вакцин могут нанести серьезный вред, так как их обычно размещают на первой странице! Для многих редакций совершенно не важно, представлены ли противоположные мнения по теме статьи и подтверждены ли опубликованные сведения; подобные публикации могут привести к очень пагубным последствиям, за короткий период приводя к резкому снижению спроса на вакцины.

**Что хотят знать родители о вакцинах**

Родителям нужна информация для ответа на следующие вопросы:

- Каковы риски?
- Будет ли ребенку больно?
- Сколько стоит?
- От чего вакцина защитит моего ребенка?
- Существует ли это заболевание до сих пор?
- Что такое программа вакцинации?
- “Я читал/а, что...”

Хорошие примеры информационных материалов для родителей о вакцинации представлены на веб-сайте ВОЗ:

- Семь основных доводов в пользу иммунизации: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/84302/Seven_Key_Reasons.pdf
- Новые ресурсы по иммунизации, появившиеся в 2013 г.: http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/vaccines-andimmunization/european-immunization-week/european-immunization-week-2013/new-immunization-resources-launched-in-eiw-2013

Врачи общей практики и педиатры тоже должны быть подготовлены по теме вакцинации. Образовательные материалы, информацию и публикации с фактическими данными можно найти на многих веб-сайтах, например, на сайтах ВОЗ, Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), Европейского Центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и местных/национальных органов власти.

**Отказ от вакцинации – это активное решение**

Болезни, предупреждаемые посредством вакцинации, или, что еще ужаснее, смерти от этих заболеваний, неприемлемы. Минимальные риски, связанные с вакцинацией, полностью нивелируются при сравнении с рисками для здоровья в случае непривитости. Самая главная ошибка, которую допускают родители, отказывающиеся прививать своих детей, заключается в том, что они неверно считают согласие на вакцинацию активным решением, а отказ от вакцинации – нет.

Для успешной реализации программ вакцинации необходимы принятие вакцинации, коммуникация, информация и образование, и чрезвычайно важно сотрудничество между национальными органами управления общественным здравоохранением, медицинскими работниками, пациентами и их родителями.

## 4.2.2. Отказ от вакцинации в связи с религиозными убеждениями

Некоторые религиозные группы обеспокоены происхождением или характеристиками некоторых компонентов вакцины, таких как желатин, который является частично гидролизованным коллагеном, обычно бычьего или свиного происхождения[4,5,36]. Желатин добавляется к некоторым вакцинам в качестве стабилизатора для сохранения вакцины в неблагоприятных условиях, таких как экстремальные температуры, которые могут повлиять на ее качество. Некоторые последователи ислама и иудаизма возражают против вакцинации, поскольку вакцины могут содержать продукты свиного происхождения[4,5,36]. Однако ученые Исламской организации медицинских наук приняли решение, что преобразование исходного материала свиного происхождения в желатин изменяет его в достаточной степени, чтобы верующие мусульмане могли без опасений проходить вакцинацию[37]. Аналогичным образом, лидеры иудаизма также разрешили применение компонентов свиного происхождения (преобразованных) в составе лекарственных препаратов.

Высказывались опасения этического характера по поводу прохождения вакцинации, если клетки, в которых выращивался вакцинный вирус, были получены от абортированного плода. Хотя в правильных благоприятных условиях культивирования бактерии могут выживать и реплицироваться сами по себе, вирусам для репликации требуются клетки, и вакцинные вирусы могут выращиваться только в лаборатории в культуре клеток или на «клеточных линиях». Линия клеток представляет собой специфическую популяцию клеток, которая поддерживается в питательной среде в течение длительного периода. Клеточные линии имеют неограниченный срок службы и представляют собой возобновляемую, предсказуемую систему для выращивания вирусов, используемых при производстве вакцин. Лучшие типы клеток, в которых вырастают человеческие специфические вирусы, часто производят из образца человеческой ткани. Очень трудно вырастить некоторые вирусы, которые заражают людей, в любом другом типе клеток. Определенные клеточные линии (линии человеческих диплоидных клеток WI-38 и MRC-5), исходно полученные из фетальных тканей, имеют своим источником результат трех плановых абортов, назначенных по медицинским показаниям в 1960-х годах[39]. Эти линии клеток более 40 лет выращиваются в лабораторных условиях. С того времени ни разу не использовались фетальные ткани. Аборты никогда не проводились и не проводятся с целью получения линий клеток. Вакцины, для производства которых требуются линии клеток, исходно полученные из фетальных тканей, включают в себя вакцины с краснушным компонентом (КПК и КПК-В), вакцины против гепатита А, ветряной оспы и бешества[40-46].

Некоторые люди, выступающие против абортов в связи со своими религиозными убеждениями, задавались вопросом по поводу использования таких вакцин. Заявление Ватикана[47] включает в себя следующий комментарий: "В отношении заболевания, против которого нет иной альтернативы… - если все население подвергается значительной опасности для здоровья, то вакцины, в отношении которых ставятся вопросы нравственного характера, могут применяться на временной основе… Это особенно касается вакцинации против германской кори [краснухи]".

## 4.3. Реагирование на опасения относительно вакцинации

Рекомендации медицинских работников оказывают самое важное и мощное влияние на решение людей относительно вакцинации – как для себя, так и для своих детей[48]. Специалисты здравоохранения должны быть хорошо осведомлены об общих опасениях, связанных с вакцинацией, чтобы иметь возможность предоставлять авторитетные, научно обоснованные рекомендации[49]. Чтобы получить согласие на вакцинацию, медработники, проводящие вакцинацию, должны правдиво обсудить преимущества и риски, связанные с вакцинацией, а также риски, связанные с возможностью развития заболеваний и их осложнений в случае непроведения вакцинации. Если пациенты или родители выдвигают аргументы против вакцинации, медицинские работники должны выслушать их опасения, изучить их аргументацию, а затем предоставить информацию, соответствующую обстоятельствам человека и его уровню образования[49]. Решение о вакцинации должно приниматься в партнерстве между пациентом/клиентом и медицинским работником. Лучше всего информация воспринимается, если пациент получает достоверную информацию в печатном виде. Медработникам следует избегать недооценки опасений и навязывать свое личное мнение пациенту; важно уважать разногласия и учитывать личные, культурные и религиозные факторы, которые могут повлиять на решение человека о вакцинации[49].

### 4.3.1. Производство и испытания вакцин

Вакцины должны отвечать требованиям безопасности, так как они применяются для профилактики заболеваний; программы иммунизации направлены на все население или на большие группы людей, большинство из которых здоровы. Обеспокоенность в отношении производства и испытаний вакцин связана, в основном, с тем, что потенциально вакцины могут содержать токсические, вредные или биологические вещества, которые используются в процессе производства[4,5,36]. Далее приводятся наиболее распространенные вопросы и фактическая информация по ним.

- **"Вакцины содержат чужеродные белки."**

В зависимости от их назначения и состава вакцины могут содержать живые вирусы, убитые вирусы, очищенные вирусные белки, инактивированные бактериальные токсины или бактериальные полисахариды. Вакцины представляют собой сложные фармацевтические препараты, которые должны выдерживать транспортировку, хранение и неблагоприятные факторы окружающей среды. Для обеспечения стабильности вакцин с течением времени в них могут содержаться дополнительные компоненты, такие как желатин или альбумин[4,5,36]. Кроме того, некоторые вакцины содержат следовые количества веществ, используемых в процессе производства, таких как формальдегид, антибиотики, яичный белок и дрожжевой белок[4,5,36].

Вопрос о наличии яичного белка в вакцине – это один из наиболее часто задаваемых вопросов по поводу вакцин, содержащих чужеродные вещества. Некоторые вакцины выращиваются в куриных эмбрионах, и их следует с осторожностью вводить людям с известной аллергией на яичный белок. Риск аллергической реакции на эти вакцины зависит от количества яичного белка (овальбумина) в вакцине и тяжести аллергии[50,51]. Большинство вакцин против гриппа, используемых в настоящее время, содержат лишь следовые количества овальбумина (<1 мкг) в каждой дозе, и

поэтому их можно вполне безопасно вводить большинству людей с аллергией на яичный белок[51]. Тем не менее лица с тяжелой аллергией на яичный белок должны обратиться за консультацией к специалисту. Вакцина против желтой лихорадки и одна из антирабических вакцин содержат более высокие количества овальбумина, и поэтому в обычных ситуациях их не следует вводить лицам с тяжелой аллергией на яичный белок[52].

Вирусы кори и паротита для вакцин выращивают на линиях клеток куриных эмбрионов, т.е. в качестве субстрата не используются непосредственно куриные эмбрионы[50]. Известно, что вакцины с коревым и паротитным компонентами (КПК и КПК-В) содержат следовые количества яичного белка, но их можно вводить детям с аллергией на яичный белок, даже тем, у кого на яичный белок развивается анафилактическая реакция[50]. Если родители хотят получить второе мнение по поводу вакцинации своего ребенка, у которого аллергия на яичный белок или что-то иное, то ребенка можно направить в специализированную клинику для иммунизации, к педиатру или инфекционисту, занимающимся вопросами вакцинации. Консультацию специалиста можно также получить через региональные или территориальные органы управления здравоохранением.

## 4.3.2. Иммунная система и ответ организма на вакцинацию

- **“Вакцины ослабляют или перегружают иммунную систему.”**

У здоровых людей организм вырабатывает защитную реакцию на любую инфекцию, с которой он сталкивается. Вакцины не ослабляют их иммунную систему, а, наоборот, укрепляют, стимулируя защитные механизмы, обеспечивающие защиту от болезней[53,54]. Иммунная система начинает свое развитие еще до рождения. Во время родов и вскоре после них, когда иммунная система еще в процессе созревания, новорожденные защищены от многих, но не всех серьезных инфекций благодаря антителам, которые переданы матерью (материнские антитела). Эта защита обычно сохраняется в течение приблизительно 4 месяцев[55]. Национальные программы иммунизации запланированы таким образом, чтобы обеспечить баланс между способностью иммунной системы ребенка среагировать на введение вакцины и риском инфекции. Вакцины содержат намного меньше антигенов, чем то, с чем повседневно сталкиваются дети при еде, питье и игре. И эти воздействия не перегружают и не «истощают» иммунную систему[53,54].

Если бы введение нескольких вакцин одновременно перегружало иммунную систему, то можно было бы ожидать намного более слабые реакции со стороны иммунной системы по сравнению с тем, когда вакцины вводятся в разные сроки. Однако в ходе разработки вакцин проводятся испытания, чтобы подтвердить отсутствие изменений в иммунном ответе или профиле безопасности при добавлении новой вакцины к комбинированным препаратам для одновременного введения.[54] Кроме того, такие комбинированные вакцины, как пяти- или шестикомпонентные препараты, содержащие АцКДС, а также вакцина КПК-В, проходят строгое тестирование в ходе разработки и производства, чтобы гарантировать адекватный ответ со стороны иммунной системы на каждый антиген в составе вакцины[54].

- **“Будет ли иммунитет, выработанный при естественном инфицировании, сильнее, чем иммунитет, выработанный на введение вакцины?”**

Вакцины стимулируют естественный иммунный ответ, поэтому контакт с тем же патогеном в будущем запускает процесс «памяти» иммунной системы и стимуляции защитной реакции, которая не позволяет развиться заболеванию или снижает его тяжесть[53-55].

Некоторые люди считают вакцинацию неестественным процессом и верят, что возможность переболеть инфекцией обеспечивает наилучшую защиту и приносит пользу состоянию здоровья в целом[56]. С этим также связано убеждение, что вакцинация вмешивается в естественные процессы, протекающие в организме[53]. Однако выбор остаться непривитым и заболеть, а не

предотвратить заболевание, может приводить к серьезным последствиям. Такие заболевания, как столбняк и менингит, могут завершиться летальным исходом или инвалидностью, при этом вакцины против этих заболеваний в целом хорошо переносятся, без значимых побочных эффектов. Вакцины в той же степени, что и естественная инфекция, стимулируют иммунную систему и могут обеспечить более действенную защиту от определенных патогенов. Самое главное, защита с помощью вакцинации позволяет избежать осложнений, связанных с заболеванием. Например, инфицирование вирусом кори дикого типа вызывает энцефалит (воспаление головного мозга) у одного из 1000 людей, столкнувшихся с коревой инфекцией, и два человека из 1000 инфицированных лиц умрут от нее. В противоположность этому, комбинированная вакцина КПК приводит к тяжелой аллергической реакции только у одного из 1 000 000 вакцинированных, при этом обеспечивая защиту от коревой инфекции[25, 26]. Преимущества наличия иммунитета, индуцированного вакцинами, многократно перевешивают серьезные риски, связанные с естественной инфекцией. Вакцины против гемофильной палочки типа b (Hib) и против столбняка в действительности стимулируют выработку даже более действенного иммунитета, чем при естественной инфекции[53-55]. Преимущества вакцинации существенно перевешивают преимущества естественной инфекции, предупреждаемой средствами вакцинопрофилактики.

- **“Гомеопатические препараты являются одной из альтернатив традиционным вакцинам.”**

Отсутствуют какие-либо научные данные о том, что гомеопатические препараты могут предотвратить заболевания, от которых защищают традиционные вакцины, при этом эффективность традиционных вакцин достоверно установлена в рамках крупномасштабных исследований[57]. Гомеопатические препараты изучались научными методами только в очень малом числе исследований[57]. Учитывая, что в этих исследованиях не рассматривался вопрос применения каких-либо гомеопатических препаратов для защиты от инфекций, против которых обеспечивается вакцинация в рамках национальных календарей прививок, эффективность гомеопатических средств для предупреждения этих инфекций не установлена[57].

Несколько гомеопатических субстанций рекламируются в качестве «вакцин». Большинство из них готовятся методом серийных разведений патогена, ткани или экстракта растения до той концентрации, когда присутствуют только ничтожные количества исходного материала. Считается, что такой процесс разведения и «встряхивания» позволяет перенести защитное действие исходного материала в водный раствор; однако нет сколько-нибудь разумно объяснимого с физической точки зрения механизма, с помощью которого пероральный прием таких препаратов смог бы предотвратить инфекцию и/или связанные с ней заболевания. К сожалению, гомеопатические средства широко распространены и признаются даже некоторыми медицинскими работниками в связи с эффектом «плацебо» таких препаратов.

- **“Вакцины вызывают астму и аллергии или усугубляют их течение.”**

Отсутствуют доказательства того, что вакцины вызывают аллергические заболевания, такие как астма или экзема, или усугубляют их течение[58-62]. Проводилось много исследований с целью определить, будет ли влиять вакцинация на увеличение частоты случаев регистрации свистящего дыхания у детей, и совершенно очевидно, что такого воздействия нет[58-62]. Более того, особенно важно проводить полную вакцинацию детей с астмой, учитывая, что такие заболевания, как коклюш или грипп, могут приводить к ухудшению этого заболевания. Вакцинация против гриппа настоятельно рекомендована детям с бронхиальной астмой именно в связи с этим риском[62].

У ряда людей вакцины или компоненты, входящие в состав вакцин, могут вызывать аллергические реакции; но риск этого низок[18]. Например, риск развития анафилаксии после одной дозы вакцины оценивается на уровне менее одного случая на миллион введенных доз[63]. Однако риск зависит от типа вакцины. Компоненты вакцин, которые могут спровоцировать аллергическую

реакцию, включают в себя желатин, дрожжи и яичный белок[50-52]. (Вакцинация лиц с аллергией на яичный белок обсуждалась выше). Перед вакцинацией важно определить, есть ли у пациента аллергия на какие-либо вещества, и если да, то какова природа аллергической реакции. Дети и взрослые с большинством видов пищевых аллергий или с аллергиями на внешние факторы (пылевой клещ, пыльца растений) могут прививаться без опасений[18]. Вакцинация противопоказана для лиц, у которых развилась анафилактическая реакция после введения предыдущей дозы конкретной вакцины или любого из компонентов этой вакцины[18,36].

Если медицинский работник не уверен, следует ли прививать человека с аллергической реакцией на вакцину или компонент вакцины в анамнезе, то ему/ей следует связаться со специализированной клиникой по иммунизации или с педиатром/инфекционистом, занимающимся вопросами иммунизации.

### 4.3.3. Действительно ли вакцины необходимы?

- **“Инфекционные заболевания не представляют собой чего-либо серьезного.”**

Некоторые люди утверждают, что инфекционные заболевания являются нормальной и здоровой частью процесса взросления; однако инфекционные заболевания, для защиты от которых разработаны вакцины, могут быть очень серьезными и даже приводить к летальному исходу[64-67]. Эти заболевания были распространены во многих странах в довакцинную эру, но после появления вакцин и достижения очень высоких уровней охвата вакцинацией среди населения число случаев этих заболеваний сократилось[64-67]. Сегодняшние поколения родителей вряд ли сталкивались с ребенком, парализованным в результате полиомиелита, которому требуется установка для искусственной вентиляции легких («железное легкое»), или с ребенком с обструкцией дыхательных путей вследствие дифтерии, или с ребенком с патологией головного мозга вследствие кори. Другие заболевания, такие как ветряная оспа, обычно считаются легкими заболеваниями детского возраста; но при этом ветряная оспа может протекать очень тяжело и даже приводить к смерти, особенно у детей и взрослых с нарушенным иммунитетом[68]. Иногда грипп не рассматривается как серьезное заболевание: многие называют обычную простуду «гриппом»; однако грипп – не то же самое, что обычная простуда, и может быть серьезной инфекцией, особенно, у пожилых людей, которая приводит к десяткам смертей ежегодно[69-73].

Другие управляемые инфекции, такие как менингит, вызванный гемофильной палочкой типа b, менингококком или пневмококком, хоть и не очень часто регистрируются в некоторых странах, также могут приводить к серьезным последствиям для здоровья[74,75].

- **“Инфекционная заболеваемость снизилась благодаря улучшению уровня жизни населения, а не из-за вакцинации.”**

Некоторые люди утверждают, что причиной резкого снижения инфекционных заболеваний в прошлом веке было улучшение санитарно-гигиенических условий, а не появление вакцин[12]. Чтобы поддержать этот аргумент, они используют графики, указывающие на снижение смертности от конкретного заболевания еще до появления вакцин и отсутствие видимого воздействия вакцинации на этот показатель. Все эти графики показывают общие показатели смертности, а не заболеваемости, что скрывает истинное влияние вакцин.

Хотя общее улучшение уровня жизни, здравоохранения и медицинской помощи привело к сокращению смертности от всех болезней, дополнительное воздействие вакцин иллюстрируется почти полным отсутствием случаев смерти от дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и кори[64-67]. Такое резкое сокращение после появления вакцин, зачастую за короткий период времени, не может быть связано с улучшением условий жизни или медицинского обслуживания.

Ниже приведены примеры, демонстрирующие заметное воздействие вакцинации на частоту инфекционных заболеваний:

- Натуральная оспа, которая ранее ежегодно приводила к 5 миллионам случаев смерти в мире, была ликвидирована в 1978 г., став к настоящему времени практически забытым заболеванием[12].
- В 2002 г. Американский регион ВОЗ элиминировал корь, и это произошло всего лишь через 12 лет после крупной вспышки кори в 1990 г., в ходе которой было зарегистрировано более 250 000 случаев заболевания и более 10 000 случаев смерти[12,76].
- Государства-члены Европейского региона ВОЗ поставили целью элиминировать корь и краснуху к 2015 г. В Регионе бремя кори все еще остается большим, но число зарегистрированных случаев заболевания сократилось более чем на 96%, с 215 767 в 1997 г. до 7499 случаев в 2010 г.[12,76].
- Европейский регион ВОЗ был объявлен свободным от полиомиелита (отсутствие эндемичной передачи полиовирусов) в 2002 г., и в течение 7 лет после этого не было зарегистрировано ни одного случая. Региону пришлось столкнуться со вспышками, вызванными завозным полиовирусом дикого типа в 2010 г., но они были оперативно купированы, и поставленная цель ликвидации полиомиелита во всем мире вполне достижима. В настоящее время четыре страны мира остаются эндемичными по полиомиелиту (Афганистан, Индия, Нигерия и Пакистан). Глобальная борьба с полиомиелитом позволила спасти от паралича 5 миллионов человек к настоящему моменту.[12]

Одним из лучших способов продемонстрировать влияние программы вакцинации на заболеваемость, предотвращаемую вакцинацией, является изучение сообщества, в котором уровень вакцинации низкий, а уровень жизни высокий. Например:

- В 1984 и 1991 гг. в Нидерландах произошли две крупные эпидемии полиомиелита в религиозном сообществе, члены которого отказывались от вакцинации. Но заболевание не распространилось среди остального населения, большая часть которого была привита вакциной против полиомиелита[77].
- В середине 1970-х годов в Соединенном Королевстве начал снижаться уровень охвата вакцинацией против коклюша. В период с 1977 по 1979 гг. в государстве шла эпидемия коклюша, в которую были вовлечены 102 500 заболевших. В ходе этой эпидемии 27 детей умерли непосредственно от коклюша, и у 17 детей это заболевание привело к стойким неврологическим нарушениям[13]. Уровни охвата вакцинацией против коклюша в настоящее время улучшились и достигают приблизительно 93%; заболеваемость коклюшем сократилась. Аналогичные крупные эпидемии произошли примерно в то же время в Японии и Швеции, что также было связано с низкими уровнями охвата вакцинацией против коклюша[78].
- Возобновление циркуляции вирусов кори произошло в Соединенном Королевстве после снижения уровней охвата вакцинацией против кори из-за заявлений [давно опровергнутых] о связи между вакциной КПК и аутизмом[79]. В результате этого были зарегистрированы тысячи случаев заболевания корью, несколько смертей, и Соединенное Королевство утратило свой статус страны, элиминировавшей корь.

Ряд стран с высокими уровнями охвата вакцинацией, в которых отсутствуют местные случаи кори после того как они элиминировали это заболевание, сейчас сталкиваются со вспышками кори вследствие завоза инфекции из стран, где охват прививками против кори остается низким[12]. Улучшенные санитарно-гигиенические условия сами по себе не обеспечивают защиту от инфекционных заболеваний. Учитывая возможность быстрого перемещения на большие дистанции благодаря воздушному транспорту, инфекционные заболевания могут легко переноситься из стран с высокой их распространенностью. По всему миру регистрируются случаи, когда заболевают непривитые люди, путешествующие в регионы, где управляемые инфекции еще остаются весьма частым событием.

- **“Поскольку заболевания практически полностью элиминированы, вакцинация не нужна.”**

Некоторые люди убеждены, что управляемые инфекции практически полностью исчезли, и риск контакта с инфекцией минимален. Соответственно, они приходят к выводу, что программа вакцинации совершенно не нужна. Но несмотря на то, что многие люди в мире были иммунизированы, что привело к заметному снижению частоты целевых заболеваний, важно поддерживать охват вакцинацией на максимально высоком уровне, в первую очередь, чтобы защитить население в целом и уязвимых перед инфекциями людей, которые вследствие медицинских проблем не могут быть привиты[12].

Когда значительная доля населения защищена от заболевания посредством иммунизации, лица, остающиеся восприимчивыми к инфекции, опосредованно тоже защищены, так как у них меньше вероятность контакта с заболевшим или носителем инфекции. Этот эффект известен как «коллективный иммунитет»[12]. Но для поддержания эффективности коллективного иммунитета необходимы высокие уровни охвата прививками.

Несмотря на то, что в настоящее время многие заболевания, предупреждаемые с помощью вакцин, в ряде стран встречаются редко, они остаются весьма распространенными во многих других странах. Регистрируется немало случаев, когда люди, возвращающиеся из поездки в эти страны, привозят с собой такие инфекции, как корь, что повышает риск вспышки заболевания в сообществах, в которых уровни охвата вакцинацией низки. Снижение уровней охвата прививками может привести к возобновлению распространения заболеваний, что уже отмечалось с полиомиелитом во многих развитых странах, с дифтерией в Восточной Европе и, недавно, в Испании, и с корью в Германии[80-82].

- **“Вакцины вызывают заболевания, которые они должны предотвращать, и служат распространению этих заболеваний.”**

Большинство вакцин являются инактивированными, или в их производстве используется только определенная часть патогена. Поэтому компоненты вакцины не являются живыми и не могут вызвать заболевание[18]. Исключением являются живые аттенуированные вирусные вакцины, которые содержат ослабленные (аттенуированные) формы вируса, против которого вакцина и разработана для защиты людей. Ослабленный вирус реплицируется в организме хозяина для индукции иммунного ответа, но этот вирус не может вызвать заболевание, за исключением очень редких случаев[18]. Другие типы живых вакцин содержат естественный микроорганизм, который сам по себе не вызывает заболевание у людей, но который тесно связан с патогеном, вызывающим заболевание, и поэтому может индуцировать защиту от последнего. Некоторые примеры живых вакцин – это КПК и КПК-В, вакцина против ветряной оспы и БЦЖ.

В результате большинства естественных инфекций и после вакцинации большинством живых аттенуированных вакцин инфицирующий микроорганизм или антиген не остаются в организме длительное время, так как происходит их элиминация вследствие иммунной реакции, которую они индуцируют. Исключением является вирус, вызывающий ветряную оспу. Он остается в спящем состоянии в чувствительных нервах и иногда может реактивироваться через много лет, вызывая опоясывающий лишай (герпес зостер), который обычно протекает в легкой форме[12]. Это может произойти и после естественного инфицирования, но с намного большей частотой. Чрезвычайно редко может произойти передача вакцинного вируса другому человеку при прямом контакте с везикулярными высыпаниями, которые могут появляться у вакцинированного в месте введения вакцины против ветряной оспы (что наблюдается с частотой 5 случаев/100 реципиентов этой вакцины)[68]. В США, где за 10 лет ввели более 56 миллионов доз вакцины против ветряной оспы, зарегистрированы только шесть случаев передачи вакцинного вируса от иммунокомпетентных вакцинированных лиц другим людям[83]. Вакцина КПК также может явиться причиной транзиторной

сыпи через 7-10 дней после вакцинации, но эти высыпания не представляют опасности для окружающих[68].

- **“Привитые люди все равно могут заболеть.”**

Некоторые утверждают, что, поскольку случаи заболевания, предотвращаемого вакцинацией, регистрируются и у людей, которые ранее были привиты, вакцины не эффективны. Это не совсем верно, хотя существует связь между показателями охвата вакцинацией, эффективностью вакцинации и неудачами вакцинации. Таким образом, когда показатели охвата прививками высоки, но возникает вспышка заболевания, число случаев заболевания среди вакцинированных людей может показаться высоким по сравнению с числом случаев среди людей, которые не были привиты. Это связано с двумя причинами. Во-первых, ни одна вакцина не обеспечивает 100%-ю эффективность защиты. Чтобы обеспечить более высокую степень безопасности вакцин по сравнению с заболеваниями, которые они должны предотвращать, вакцинные бактерии или вирусы убивают или делают их ослабленными. Кроме того, индивидуальные генетические особенности означают, что не у всех привитых людей вырабатывается защитный иммунитет. Большинство традиционных вакцин для детей эффективны у 85-95% реципиентов; поэтому у 5-15 из каждых 100 человек, получивших вакцину, не формируется иммунная защита. Во-вторых, в такой стране, как Испания, число людей, которые были привиты против распространенных детских болезней, предотвращаемых вакцинацией, значительно превосходит число тех, кто не получил необходимые прививки.

То, как эти два фактора приводят к ситуации, в которой большинство случаев заболевания в ходе вспышки регистрируются у лиц, ранее вакцинированных, хорошо проиллюстрировано в следующем гипотетическом сценарии. В школе, где учатся 1000 учеников, ни у одного из них не было кори. Все ученики, кроме пяти, получили две дозы противокоревой вакцины, и полностью привиты. Все ученики подверглись контакту с вирусом кори, и каждый восприимчивый ученик заразился, включая пять непривитых студентов. Из 995 учеников, которые были ранее привиты, некоторые, как можно ожидать, не выработали иммунный ответ на вакцину. Если показатель эффективности вакцинации двумя дозами противокоревой вакцины достигает 99%, то в этой школе у 10 учеников не будет ответа на вакцину, и они тоже будут инфицированы. Таким образом, 10 из 15 (67%) случаев заболевания будут у студентов, которые были ранее полностью привиты.

Однако это не доказывает того, что вакцина не работает. Учитывая, что большинство детей в школе были привиты, те из них, кто был вакцинирован, но не ответил выработкой иммунного ответа, по численности превышают группу тех детей, которые привиты не были. Другими словами, 100% непривитых детей и только примерно 1% привитых детей заболели корью. Вакцина против кори защитила большинство учеников. Если бы никто из студентов этой школы не был привит, то с большой вероятностью заболели бы все 1000 учеников.

### 4.3.4. Связь между вакцинацией и неврологическими заболеваниями

Родители, отказывающиеся прививать своих детей, в первую очередь сообщают о своих опасениях касательно безопасности вакцин и, в частности, о беспокойствах по поводу риска развития неврологических осложнений, в том числе судорог и эпилепсии[84]. И действительно, была продемонстрирована более высокая частота фебрильных судорог после вакцинации[85]. Однако отсутствуют какие-либо доказательные данные, указывающие на то, что повышение температуры вследствие вакцинации предрасполагает к развитию судорог более, чем повышение температуры, вызванное другими причинами[86]. Так, вероятность развития афебрильных судорог или нарушений развития у детей, у которых наблюдаются судороги после вакцинации, не выше, чем у детей с фебрильными судорогами вследствие других причин[86]. В целом отсутствуют какие-либо доказательства того, что вакцины вызывают поражение центральной нервной системы, эпилепсию или младенческие судороги[86].

Было доказано, что энцефалопатия, ассоциированная с вакцинацией, на самом деле обусловлена мутацией гена, кодирующего работу натриевых каналов[87,88]. Эти генные мутации возникают спонтанно и только в редких случаях передаются наследственным путем. Такие случаи схожи с другой патологией – тяжелой миоклонической эпилепсией младенческого возраста (синдром Драве), и могут быть ошибочно связаны с вакцинацией. Мутации обуславливают судороги и отставание в развитии у этих пациентов, и чрезвычайно маловероятно, что вакцины являются их причиной[87,88]. Митохондриальные болезни – это редкие, обусловленные генетическими факторами заболевания, которые могут вызывать энцефалопатию и, в редких случаях, расстройства аутистического спектра у пациентов[89]. Несмотря на то, что у этих пациентов симптоматика может обостряться при фебрильных заболеваниях, отсутствуют доказательные данные о том, что эти обострения вызваны вакцинами[86,90].

Ниже представлено обсуждение ошибочных представлений о причинной связи между вакцинацией и неврологическими патологиями как общего характера, так и применительно к конкретным вакцинам.

- **Отсутствие связи между вакциной КПК, аутизмом и воспалительным заболеванием кишечника**

Вакцина КПК не вызывает ни аутизм, ни воспалительные заболевания кишечника[91-125]. О возможной связи начали разговор в 1998 г. исследователи из Соединенного Королевства, предположив, что вирус кори в кишечнике вызывает новый синдром раздраженного кишечника, в результате которого в кишечнике снижается всасываемость важных витаминов и питательных веществ[126]. Эти исследователи предположили, что подобная патология вызывает нарушения развития, такие как аутизм, или усугубляет симптомы у детей с уже диагностированным аутизмом (так называемый «регрессивный аутизм»)[126].

Несмотря на то, что это сообщение привлекло активное внимание со стороны СМИ, в том малом числе исследований, на которых было основано заявление[127-130], был ряд значительных недочетов, которые затем были отмечены во многочисленных письмах к редактору[91-100], в результате чего статью отозвали. Десять из 13 авторов исходного исследования (опубликованного в журнале *The Lancet*) выпустили в 2004 г. заявление, которым они отзывали результаты, отраженные в статье, подчеркнув, что данные были недостаточны для установления причинной связи между вакциной КПК и аутизмом. В дальнейшем журнал The Lancet отозвал исходную статью[131], а последующее углубленное изучение данных исследования доказало их недостоверность.

После 1998 г. многочисленные надлежащим образом проведенные исследования и экспертные обзоры литературы предоставили убедительные доказательства отсутствия связи между вакциной КПК и аутизмом или воспалительными заболеваниями кишечника[132-139]. ВОЗ пришла к заключению, что имеющиеся научные данные не указывают на наличие причинной связи между вирусом кори и аутизмом или воспалительными заболеваниями кишечника[137]. Углубленные обзоры, опубликованные Институтом медицины, который является независимым экспертным органом в Соединенных Штатах, также содержат заключения об отсутствии связи между вакциной КПК и развитием аутизма. Обзоры, составленные Американской академией педиатрии, министром здравоохранения и Медицинским исследовательским советом в Соединенном Королевстве[132], а также канадскими[139] экспертами, тоже продемонстрировали отсутствие связи между аутизмом или воспалительными заболеваниями кишечника и корь-содержащими вакцинами.

Высказывались предположения о том, что лучше вводить каждый компонент вакцины КПК по отдельности, а не в составе комбинированной вакцины; однако научное обоснование такого предложения отсутствует[140]. В действительности, введение каждого компонента вакцины по отдельности может привести к негативным последствиям, поскольку вакцинация против каждого из этих

заболеваний будет задержана, из-за чего ребенок (и затем все население) останется восприимчив к инфекции[12]. Все национальные и международные экспертные органы рекомендуют продолжать применение вакцины КПК[132-139].

- **Отсутствие связи между ртутью в составе вакцин и аутизмом**

Отсутствуют какие-либо научные данные, демонстрирующие, что тиомерсал в вакцинах (также известный как тиомерсал), консервант на основе ртути, вызывает какие-либо проблемы со здоровьем, за исключением, пожалуй, таких легких реакций, как покраснение в месте инъекции[4,5,8]. Тиомерсал в очень малых количествах использовался в ряде вакцин для предотвращения бактериальной и грибковой контаминации начиная с 1930-х годов[7]. В тиомерсале ртуть находится в форме органической этилртути, которая не накапливается в организме в отличие от схожего по структуре вещества – метилртути, которая накапливается в организме и оказывает нейротоксическое воздействие. Эти формы ртути находятся в естественном виде в окружающей среде (в воздухе, почве и морской воде) и в рыбе.

Ртуть используют в производственных процессах, материалах для пломбирования зубов, термометрах. Ртуть оказывает вредное воздействие на организм только по достижении определенной концентрации, и ее токсичность зависит от поступившего в организм количества, формы ртути, массы тела и длительности контакта. Несмотря на то, что метилртуть оказывает значимое нейротоксическое воздействие на организм человека, хорошо структурированные исследования токсического воздействия и накопления этилртути продемонстрировали, что связь между этилртутью в вакцинах и неврологической токсичностью с биологической точки зрения неправдоподобна[6,7]. Многие хорошо структурированные исследования и экспертные обзоры научной литературы позволяют утверждать, что отсутствуют какие-либо свидетельства того, что аномалии развития или неврологические нарушения, такие как аутизм, могут быть связаны с введением вакцин, содержащих тиомерсал[141-148].

Тиомерсал перестали включать в состав многих вакцин в 2000 г., поскольку в настоящее время эти вакцины выпускаются в запечатанных флаконах для однократного применения, что не требует добавления консерванта. Соответственно, это уменьшает общее воздействие любой формы ртути на детей младшего возраста в мире, где существуют и другие источники ртути в окружающей среде (в частности, в продуктах питания, таких как рыба), от которых избавиться намного сложнее. Некоторые вакцины, такие как пневмококковые, КПК и другие живые аттенуированные вирусные вакцины, никогда не включали в свой состав тиомерсал[141-148]. Тиомерсал может быть использован в качестве консерванта для предотвращения роста бактерий в вакцине после первого вскрытия флакона, если вакцина выпускается в многодозовых флаконах.

- **Коклюшная вакцина и повреждение головного мозга**

Коклюшная вакцина не вызывает повреждение головного мозга[149-152]. Коклюшный компонент вакцины АКДС исходно производился из инактивированных цельноклеточных микроорганизмов, вызывающих коклюш, и вакцина называлась АцКДС (АКДС с цельноклеточным коклюшным компонентом). Вакцины АцКДС обычно вызывали местные реакции, такие как покраснение, припухлость и болезненность в месте инъекции, лихорадка и системные побочные эффекты от легкой до средней степени тяжести, такие как сонливость, раздражительность и потеря аппетита. Исследование в США, в которое были включены 2 миллиона детей, продемонстрировало, что применение АцКДС не было связано с повышением риска развития энцефалопатии[150]. В рамках исследования в Канаде, в которое за 10 лет были включены все пациенты с подозрением на энцефалопатию[151], авторы пришли к выводу, что все эти случаи были связаны с ранее существующим медицинским состоянием или инфекцией, а не с вакцинацией.

- **Связь между вакцинами и синдромом Гийена-Барре**

Синдром Гийена-Барре – это редкое неврологическое расстройство, связанное с воспалительным процессом, приводящим к демиелинизации периферических нервов. По оценкам, ежегодно регистрируются 1-2 новых случаев СГБ на 100 000 населения (0.001-0.002%). Наиболее тяжелые случаи могут привести к параличу и потребности в искусственной вентиляции легких, если затронута грудная мускулатура. Синдром Гийена-Барре может развиться спонтанно (без выявленной причины) или после инфекций, в том числе, после инфицирования *Campylobacter jejuni* (бактериями, вызывающими гастроэнтерит).

В 1976 г. в США одну из вакцин против сезонного гриппа связывали с повышением риска развития синдрома Гийена-Барре. С того времени были проведены несколько долгосрочных исследований, целью которых было определить, связаны ли противогриппозные вакцины с этим синдромом. В результате было установлено, что после вакцинации против гриппа отмечается лишь минимальное увеличение числа случаев СГБ – приблизительно на один случай больше на каждый миллион людей, вакцинированных против гриппа, по сравнению с числом случаев СГБ, которые развиваются у непривитых лиц[153-155].

Единичные сообщения указывали на возможную связь между синдромом Гийена-Барре и некоторыми другими вакцинами, в том числе пероральной полиомиелитной вакциной, КПК, вакцинами со столбнячным анатоксином и вакцинами против гепатита В[156]. Однако эпидемиологические исследования, проведенные в соответствии со строгими стандартами, не продемонстрировали наличие какой-либо связи[157]. В США в систему регистрации побочных проявлений поступило сообщение о возможной связи между четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакциной, применяемой у подростков, и СГБ, но последующее расследование не выявило какого-либо повышения риска[158].

- **Судороги после вакцинации детей младшего возраста**

Фебрильные судороги – это относительно частая реакция на лихорадку любой этиологии у детей младшего возраста[159]. В большинстве случаев судороги проходят в легкой форме и самостоятельно прекращаются. В целом, к возрасту 5 лет приблизительно 3 ребенка из 100 столкнутся с фебрильными судорогами вне зависимости от получения какой-либо вакцины[159]. Поскольку лихорадка – это хорошо изученное побочное проявление после введения многих традиционных вакцин в детском возрасте, нет ничего неожиданного в том, что после вакцинации могут проявиться фебрильные судороги, хотя подобное встречается довольно редко.

Риск несколько повышается при применении таких вакцин, как вакцины против гриппа, КПК и КПК-В[18]. Например, вакцины КПК и КПК-В связаны с более высоким риском развития фебрильных судорог через 7-12 дней после введения первой дозы такой вакцины по сравнению с иными ситуациями[18,160]. По оценкам, у одного из 3000 детей, которым вводилась КПК, в этот период разовьются фебрильные судороги[18,160]. При введении КПК-В в качестве первой вакцины с КПК-компонентом риск развития лихорадки и фебрильных судорог в этот период приблизительно в два раза выше, чем если вакцина КПК и вакцина против ветряной оспы вводятся раздельно[160]. В связи с этим не рекомендуется применять КПК-В в качестве первой КПК-содержащей вакцины у детей в возрасте до 4 лет, так как у них более высока вероятность развития судорог при высокой температуре[160].

- **Вакцина против гриппа H1N1 и нарколепсия**

Нарколепсия – это хроническое нарушение, проявляемое в форме избыточной сонливости в дневное время, и его вариант с катаплексией, который называют нарколепсией 1-го типа, тесно связан с геном HLA-DQB1*0602, который играет ведущую роль в иммунной системе посредством

представления пептидов, которые являются производными внеклеточных белков[165, 166]. Изучение пациентов с нарколепсией-катаплексией показало, что нейропептид орексин, который регулирует процессы возбуждения, бодрствования и аппетита, у большинства таких пациентов находится в дефицитном состоянии в спинномозговой жидкости[167,168]. На январь 2015 г. в Европейское агентство по контролю лекарственных препаратов поступили сообщения более чем о 1300 случаях нарколепсии, связываемой с вакциной против гриппа с адъювантом AS03, которая была введена более чем 30,5 миллионам людей в странах Европейского Союза и Европейской экономической зоны в ходе вспышки гриппа A(H1N1)pdm09[169]. В 2012 г. исследования, проведенные в Финляндии и Швеции, показали наличие связи между нарколепсией и вакцинацией европейской вакциной против гриппа A (H1N1)pdm09, содержащей адъювант AS03 и представленной в виде водно-масляной эмульсии[170].

Если говорить об адъювантах на основе сквалена, не было выявлено какого-либо повышения риска при применении вакцины против гриппа A(H1N1)pdm09, которая содержит адъювант MF59, учитывая введение приблизительно 6,5 миллионов доз в Европе и 25 миллионов доз в Европе и Латинской Америке[170]. Было установлено, что риск нарколепсии ниже при использовании вакцины против пандемического гриппа с адъювантом AS03, Арепанрикс (Arepanrix™), произведенной в Канаде, чем при использовании аналогичной вакцины Пандемрикс (Pandemrix™) в Европе[169]. Эти наблюдения позволяют предположить, что нарколепсия, связанная с вакцинацией, развивается не только вследствие определенных характеристик адъюванта[165-170].

## 4.3.5. Связь с другими заболеваниями

- **Гемангиома**

Гемангиома – это доброкачественное, обычно самостоятельно инволютирующее образование, которое чаще всего проявляется как зона плотного ярко-красного узелкового образования из кровеносных сосудов кожи[171-173]. Временами гемангиому называют «каверномой», и она обычно развивается в первые недели жизни с наиболее быстрым ростом в первые 6 месяцев жизни[71,174-177]. Обычно к возрасту 12 месяцев рост образования завершается, и начинается фаза инволюции. Гемангиома может развиваться в любой части организма, но чаще все она появляется на лице, коже головы, груди или спине[171].

Подавляющее большинство детских гемангиом не требуют медицинского или хирургического вмешательства, если отсутствуют нарушения зрения или дыхания[178].Медицинская помощь при клинически значимых гемангиомах ограничивается несколькими лекарственными препаратами[178], в том числе глюкокортикостероидами[179-181] (для наружного применения, введения в образование и перорально), интерфероном и, в редких случаях, винкристином и имиквимодом для наружного применения. Бета-блокаторы, в частности, пропранолол, по счастливой случайности, также индуцируют инволюцию детских гемангиом[182-184].

Если назначено лечение глюкокортикостероидами, особенно в высоких дозах (2 мг/кг массы тела в день в течение более 14 дней), то иммунная система будет ослаблена, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекции. Соответственно, важно снизить возможность контакта с инфекциями в ходе лечения. Лица, получающие лечение глюкокортикостероидами, не должны получать какие-либо вакцины, содержащие живые вирусы, до завершения лечения; это правило действительно в течение не менее 1 месяца после получения последней дозы стероидных гормонов[18, 179-181]. Другие противопоказания к вакцинации отсутствуют. Неживые вакцины вводить можно[179-181]. Бета-блокатор пропранолол, по имеющимся данным, не оказывает влияния на иммунную систему[182-184].

Таким образом, глюкокортикостероиды являются иммуносупрессантами, и лечение этими препаратами требует временной отсрочки введения живых вакцин; при этом вакцины не оказывают

никакого влияния на гемангиомы – они не увеличиваются в размерах и не представляют какой-либо проблемы с точки зрения вакцинации[178-184].

- **Синдром внезапной детской смерти**

Синдром внезапной детской смерти – это внезапная, без каких-либо явных причин, смерть ребенка грудного возраста. Наибольшая частота этого синдрома отмечается в возрасте 2 месяцев, когда большинство младенцев получают свои первые прививки. Проводились детальные изучения предполагаемой ассоциации между вакцинацией и синдромом внезапной детской смерти, чтобы определить, имеется ли причинно-следственная связь между этими событиями. Практически все хорошо контролируемые исследования за последние 20 лет продемонстрировали, что число случаев смерти, связанных по времени с вакцинацией АКДС, находилось в диапазоне значений, ожидаемых в любом случае, вне зависимости от вакцинации[185-192]. Все опубликованные к настоящему моменту доказательные данные указывают на то, что вакцинация не повышает риск развития синдрома внезапной детской смерти, а некоторые исследования позволяют предположить, что вакцинация может снизить риск этого синдрома[187, 190-192].

Среди установленных факторов риска развития синдрома внезапной детской смерти – пол (синдром более вероятен у мальчиков), возраст (2-3 месяца), расовая принадлежность (в США более высокому риску подвержены дети афроамериканцев, американских индейцев и коренных жителей Аляски), наличие родных/двоюродных братьев или сестер, недоношенность, низкая масса тела при рождении, сон на животе лицом вниз и табакокурение родителей[185-192]. Основное воздействие на снижение смертности от этого синдрома оказали успешные кампании, нацеленные на решение проблем с факторами риска.

- **Диабет**

Несмотря на многочисленные исследования по всему миру, не получено никаких доказательных данных подтверждающих, что вакцинация приводит к развитию диабета[193-202]. Заболеваемость диабетом 1 типа стала расти в развитых странах приблизительно в то время, когда стали широко применяться основные вакцины для иммунизации детей. В двух исследованиях утверждалось, что вакцинация в возрасте до 2 месяцев защищает от диабета 1 типа, а вакцинация после этого возраста повышает риск его развития[203, 204.] Это заявление исходно касалось вакцин против гепатита В и гемофильной палочки типа b, а затем к этому списку добавили БЦЖ и, немного позднее, КПК и вакцины с коклюшным компонентом[203,204].

В связи с этими заявлениями были проведены крупные и хорошо структурированные исследования, которые не выявили связи между какими-либо вакцинами, рекомендованными в детском возрасте, и диабетом 1 типа. Эти исследования также не смогли подтвердить результаты более ранних работ[193-202]. Как было показано, изменение сроков вакцинации не влияет на риск развития диабета[193].

Вакцинацию лиц с диабетом рекомендуется проводить в соответствии с национальным календарем прививок[193]. Более того, в настоящее время лицам с диабетом также рекомендуется ежегодно проходить вакцинацию против гриппа[205].

- **Онкологические заболевания**

Две вакцины – против гепатита В и вируса папилломы человека (ВПЧ) – непосредственно предотвращают онкологические заболевания, а не просто меняют степень риска развития рака, что отмечается при воздействии на такие факторы, как питание, табакокурение и образ жизни[206, 207]. Вакцина против гепатита В предотвращает рак печени (связанный с инфекцией вирусом гепатита

В), а вакцина против ВПЧ защищает от рака шейки матки и рака аногенитальной области (связанных с ВПЧ-инфекцией)[207]. Обе эти вакцины инактивированы; поэтому они не содержат живой вирус и не могут вызвать рак по биологическим причинам.

Некоторые люди убеждены, что вакцины могут провоцировать онкологические заболевания, поскольку некоторые серии полиомиелитной вакцины для парентерального введения, произведенные в период между 1957 и 1963 гг., были контаминированы вирусом обезьян 40 (SV40), который мог быть связан с развитием некоторых видов рака[208-209]. Вирус SV40 обнаруживается у некоторых видов обезьян и может играть свою роль в развитии рака[208]. В период между 1955 и 1963 гг. некоторые партии вакцины против полиомиелита, применявшиеся в США, были непреднамеренно контаминированы вирусом SV40, который находился в линиях клеток почек обезьян, ипользовавшихся при производстве вакцины[208-210]. Так как вирус SV40 не был выявлен до 1960 года, никто не знал, что полиомиелитные вакцины, выпускавшиеся в 1950-х годах, могли быть котаминированы[208-210]. Все полиомиелитные вакцины, произведенные с начала 1960-х годов, проходят скрининг на SV40.

Ни одна из применяемых в настоящее время полиомиелитных вакцин не контаминирована SV40. Этот вирус обнаруживается при определенных видах рака человека, например, при мезотелиоме (редкий вид опухоли в легких), опухолях головного мозга и костной системы, а также при некоторых типах неходжкинских лимфом[208-209]. Однако роль SV40 в развитии рака у людей еще не полностью изучена, и исследования продолжаются. Большая часть информации, в том числе результаты многочисленных крупных исследований в Европе и США[208], убедительно продемонстрировали, что люди, получившие полиомиелитную вакцину, контаминированную SV40, в период с 1955 по 1963 гг., не подвергались более высокому риску развития рака по сравнению с лицами, которым в тот период вакцинация против полиомиелита не проводилась.

- **Полиомиелитные вакцины и ВИЧ/СПИД**

Некоторые считают, что пероральная полиомиелитная вакцина, применявшаяся в 1950-х годах, была контаминирована вирусом иммунодефицита обезьян (ВИО), поражающим приматов и являющимся предшественником ВИЧ-1, который приводит к инфекции у людей и вызывает СПИД[211]. Но объективные факторы опровергают данное утверждение:

- Исследования вакцины не выявили какой-либо контаминации препарата ни вирусом иммунодефицита обезьян (ВИО), ни вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
- Эта вакцина не вводилась лицам, которые были первыми пациентами с диагнозом СПИД.
- Вакцина применялась в Европе и Африке, но на ранних этапах случаи СПИД наблюдались только в Центральной Африке.
- Вакцина производилась в клетках тканей азиатских обезьян, не являющихся носителями вирусов, которые, как считается, могут приводить к развитию СПИД.

Даже если бы слухи о неофициальном использовании клеток тканей шимпанзе в Бельгийском Конго имели под собой основу, недавно проведенное молекулярно-эпидемиологическое исследование показало, что форма вируса иммунодефицита обезьян (ВИО) у этих животных не соответствует штаммам ВИЧ-1, которые поражают людей[212]. Соответственно, доводы о том, что полиомиелитная вакцина Копровски содержала ВИЧ, полностью опровергнуты[212].

- **Вакцина против гепатита В и рассеянный склероз**

Отсутствуют какие-либо научные данные о том, что вакцина против гепатита В, или любая другая вакцина, является причиной рассеянного склероза – хронического заболевания, развивающегося вследствие воспалительных процессов в миелиновой оболочке нервных волокон головного и

спинного мозга[213-217]. Причина рассеянного склероза остается неизвестной, но в качестве важных причин рассматривают генетические факторы и факторы окружающей среды[214].

В 1990-х годах во Франции возникли опасения по поводу вакцинации против гепатита В после того, как появились сообщения о случаях рассеянного склероза или заболевания, сходного с рассеянным склерозом, после широкомасштабной программы вакцинации против гепатита В среди подростков и молодых взрослых. Известно, что именно в этих возрастных группах зачастую впервые проявляются симптомы рассеянного склероза[218]. Французское правительство сначала остановило программу вакцинации, но она была возобновлена, когда выяснилось, что заболеваемость рассеянным склерозом среди привитых людей не отличалась от заболеваемости среди населения в целом.

Многочисленные исследования, проведенные в мире, экспертные советы в рамках ВОЗ, Институт медицины и Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC)продемонстрировали, что отсутствуют какие-либо объективные данные в поддержку той теории, что вакцинация против гепатита В или любой другой вакциной как-либо связана с повышением риска развития рассеянного склероза[213-217]. Кроме того, имеются научные данные, доказывающие, что вакцинация не ухудшает симптоматику и не вызывает рецидивы рассеянного склероза[217].

- **Вакцины против ВПЧ: безопасность, бесплодие или проблемы во время беременности**

Вакцины против вируса папилломы человека были в первую очередь разработаны с целью предупреждения рака шейки матки. Однако они обеспечивают защиту и от других видов рака как у мужчин, так и женщин, включая рак анального канала, рак полового члена и злокачественные опухоли головы и шеи[219,220]. Оценки безопасности и эффективности ВПЧ-вакцин проводились так же, как и для всех других вакцин. Европейское агентство по контролю лекарственных средств, Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарств в США и ВОЗ заключили, что ВПЧ-вакцины безопасны и эффективны[219-229].

В рамках клинических испытаний ВПЧ-вакцин[222-226] основным побочным эффектом была местная реакция в месте инъекции (болезненность, покраснение и припухлость), что отмечалось приблизительно у 80% вакцинированных лиц. Среди других зарегистрированных побочных эффектов – лихорадка, головная боль и утомляемость, но эти проявления встречались при применении вакцины не чаще, чем при применении плацебо[222-226]. Серьезные побочные проявления после иммунизации против ВПЧ регистрировались очень редко (<0,1%), и они встречались не чаще, чем у получателей плацебо[222-226]. Участников клинических исследований наблюдали в течение до 4 лет после вакцинации, чтобы определить, отмечается ли у них повышение частоты новых медицинских состояний, в том числе, аутоиммунных патологий[227]. За этот период наблюдений не было выявлено каких-либо тенденций или указаний на развитие новых медицинских состояний или проблем с безопасностью вакцины[221-229]. Как и со всеми другими вакцинами, в отношении ВПЧ-вакцин продолжает осуществляться пострегистрационный мониторинг побочных проявлений после иммунизации. Данные пострегистрационного надзора, поступающие из разных регулирующих органов разных стран, подтверждают эти обнадеживающие результаты[223, 224, 226].

Отсутствует какое-либо правдоподобное объяснение, с биологической точки зрения, механизмов, с помощью которых ВПЧ-вакцина могла бы вызывать бесплодие у мужчин и женщин[219-230.] ВПЧ-инфекция, в отличие от других инфекций, передаваемых половым путем, таких как хламидиоз, не является причиной бесплодия. Исследования на крысах с высокими дозами ВПЧ-вакцины, введенными женским и мужским особям, продемонстрировали отсутствие какого-либо воздействия на фертильность животных[229,230]. На некоторых сайтах в Интернете опубликовано заявление о том, что один из компонентов вакцины, полисорбат 80, вызвал бесплодие у крыс. Это заявление основано на одном исследовании новорожденных крысят (весом 10-17 г), которым в живот был

введен полисорбат 80 в дозах, которые в 20-200 раз превышали количество этого вещества в ВПЧ-вакцине Гардасил®[231]. Несколько медицинских научно-исследовательских институтов провели анализ имеющихся данных и пришли к выводу, что отсутствуют какие-либо доказательства того, что полисорбат 80 в количестве 50 мкг на 1 дозу вакцины Гардасил® (0,5 мл) представляет опасность для репродуктивной системы или фертильности человека[232]. Полисорбат 80 входит в состав многих лекарственных препаратов, включая другие вакцины, а также используется в качестве добавки в продуктах питания и косметических средствах[233].

Несмотря на то, что рекомендовано не проводить вакцинацию во время беременности, отсутствуют какие-либо доказательные данные о том, что непреднамеренное введение ВПЧ-вакцины беременной женщине повысит риск неблагоприятных исходов беременности[234,235]. В ходе исследований фазы III вакцины Гардасил®, несмотря на то, что участниц просили предохраняться от беременности в течение периода исследования, 1796 женщин, получивших Гардасил®, и 1824 женщины, которым вводилось плацебо, забеременели, при этом показатель неблагоприятных исходов беременности был одинаков в обеих группах[224].

# 5. Практические советы относительно вакцинации

## 5.1. Хранение вакцин

Несоблюдение рекомендованных технических требований к хранению и обращению с иммунобиологическими материалами может приводить к частичной или полной потере их иммуногенной активности, в результате чего у вакцинированного будет неадекватный иммунный ответ, или он не выработается. Необходимо тщательно следовать рекомендациям, представленным в инструкциях по применению препарата (листках-вкладышах), в том числе, указаниям по методам разведения/восстановления вакцины. Поддержание качества вакцины – это общая обязанность всех лиц, работающих с вакцинами, от момента производства вакцины до ее введения. Все вакцины должны быть проверены при доставке, и во время их хранения необходим мониторинг соблюдения рекомендованного температурного режима. Неправильное хранение вакцины может привести к потере препаратов стоимостью в тысячи долларов и затратам на восполнение забракованных запасов.

### 5.1.1. Холодовая цепь

Поддержание холодовой цепи для хранения и транспортировки вакцин является важной составляющей успешной программы иммунизации[236]. Производители вакцин открыто заявляют о том, что они не гарантируют активность вакцин, если вакцины не хранятся в соответствии с температурным режимом, указанным в официальной инструкции: большинство вакцин должно находиться при температуре от + 2°C до + 8°C при условии краткосрочного хранения, а для долгосрочного хранения живых вакцин (БЦЖ, ОПВ, коревая и КПК – таблица 10) – при - 20°C[237]. Вакцины с буквой «С» в наименовании (со столбнячным анатоксином), такие как АКДС, АДС, АС, нельзя замораживать, так как это может повлиять на их эффективность. Некоторые адъюванты (например, на основе алюминия) могут вызывать воспаление и являться причиной стерильного абсцесса[238].

**Таблица 10. Рекомендуемый температурный режим для хранения и транспортировки вакцин**

| Вакцина | На национальном уровне | На региональном уровне | На районном уровне | На уровне ПМСП и участковых ЛПУ | При транспортировке |
|---|---|---|---|---|---|
| ОПВ | От -15 до -25°C до 6 мес. | От -15 до -25°C до 3 мес. | От -15 до -25°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 1 мес. | В термоконтейнерах с замороженными хладоэлементами/ сухим льдом |
| Коревая | От +2 до +8°C до 6 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 1 мес. | В термоконтейнерах с хладоэлементами |
| БЦЖ | От +2 до +8°C до 6 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 1 мес. | В термоконтейнерах с хладоэлементами |
| АКДС | От +2 до +8°C до 6 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 1 мес. | В термоконтейнерах с кондиционированными хладоэлементами |
| Столбнячный анатоксин | От +2 до +8°C до 6 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 1 мес. | В термоконтейнерах с кондиционированными хладоэлементами |
| Против гепатита В | От +2 до +8°C до 6 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 3 мес. | От +2 до +8°C до 1 мес. | В термоконтейнерах с кондиционированными хладоэлементами |

ОПВ - пероральная полиомиелитная вакцина; БЦЖ - бацилла Кальметте-Герена; АКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина.

## 5.1.2. Условия хранения вакцин

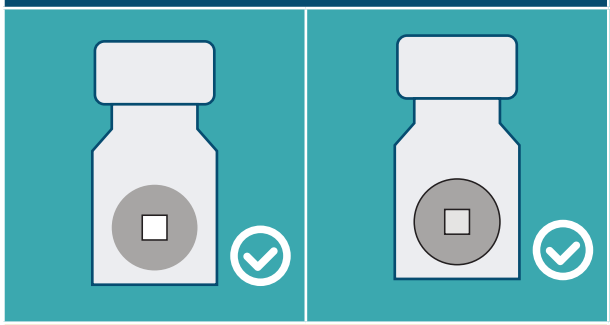
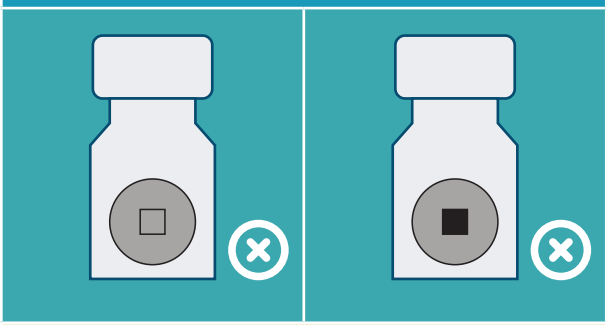
В холодильниках и морозильниках для хранения вакцин должен круглогодично поддерживаться требуемый температурный режим; в них должно быть достаточно места для хранения максимального годового запаса, и это оборудование должно использоваться исключительно для хранения вакцин[239]. Следует внимательно подойти к выбору оборудования для хранения вакцин, его правильному использованию и регулярному контролю, чтобы обеспечить поддержание рекомендуемых температур. Для хранения вакцин обычно применяются однокамерные холодильники без морозильной камеры и отдельные морозильные камеры (с ручным или автоматическим размораживанием), которые считают наиболее эффективными с точки зрения поддержания необходимого температурного диапазона. Прежде чем холодильник будет применяться для хранения вакцин, следует подождать до стабилизации температуры внутри холодильника, а затем произвести ее замеры в разных местах камеры, чтобы убедиться в поддержании постоянной температуры. Для новых единиц оборудования могут потребоваться 2 и более дней для выхода на стабильную рабочую температуру, и поэтому вакцину нельзя помещать в холодильник или морозильник до того момента, пока не будет обеспечена стабильность этой температуры[239]. Температура в холодильнике отражает истинную температуру в холодильной камере при закрытой двери, которую не открывают в течение нескольких часов (например, в течение ночи). Температура холодильника должна быть выставлена на среднем показателе рекомендуемого диапазона[239]. Камера для хранения должна быть достаточно просторной, чтобы вакцины могли быть размещены на некотором расстоянии от стенок в той части камеры, где лучше всего поддерживается требуемая температура. Многокамерные холодильники с отдельными небольшими камерами могут использоваться для хранения только ограниченных количеств вакцины. Частое открывание и закрывание дверей

может приводить к колебаниям температуры в камере; продукты питания, напитки и клинические образцы не должны храниться в холодильниках/морозильниках, предназначенных для хранения вакцин[239].

### 5.1.3. Флаконные термоиндикаторы

Флаконный термоиндикатор (ФТИ) – это наклейка с термочувствительным цветовым элементом, которая помещается на флаконы с вакцинами и позволяет наглядно увидеть (по изменению цвета), содержалась ли вакцина в температурном диапазоне, сохраняющем ее иммуногенную активность[239]. ФТИ были разработаны для решения проблемы с поставками вакцин в страны, где поддержание условий холодовой цепи было проблематично, и где уже были примеры того, что вакцины утрачивали иммуногенную активность, и вакцинация оказывалась неэффективной из-за денатурации компонентов вакцины при воздействии температуры внешней среды. Особенно это касалось ОПВ, наиболее термолабильной вакцины[239]. Флаконный термоиндикатор состоит из термочувствительного квадрата, расположенного внутри круга. При воздействии повышенных температур квадратик со временем меняет свой цвет, и чем выше температура, тем быстрее происходят изменения. Если квадрат приобретает тот же цвет, что и круг, или становится темнее круга, то вакцина во флаконе повреждена, и флакон с вакциной следует отбраковать и уничтожить (рис. 6).

**Рис. 6. Флаконные термоиндикаторы: когда можно и нельзя использовать вакцину**

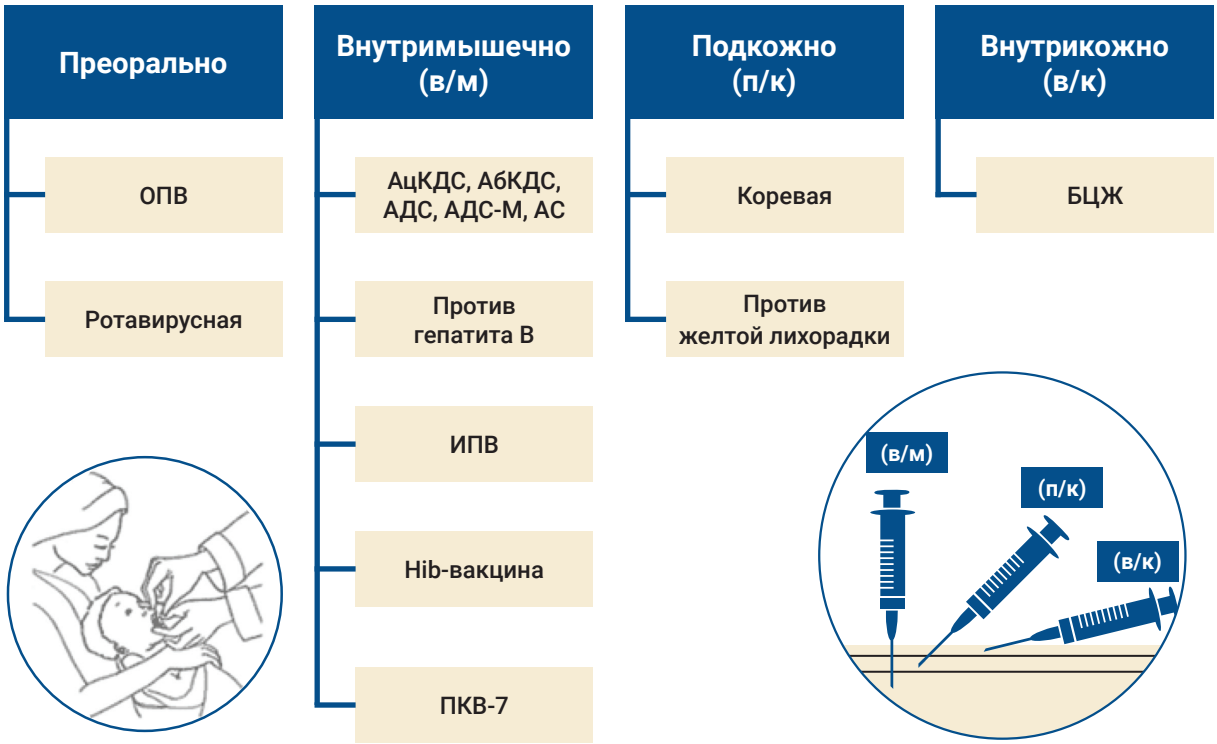
| Можно использовать | Использовать нельзя |
|---|---|
|  |  |
| **Интерпретация показаний ФТИ:**<br>• Внутренний квадрат светлее внешнего круга<br>• Если срок годности не истек, использовать вакцину МОЖНО | **Отбраковка:**<br>• Цвет внутреннего квадрата сливается с цветом внешнего круга: вакцину использовать НЕЛЬЗЯ<br>• Если цвет внутреннего квадрата темнее внешнего круга, вакцину использовать НЕЛЬЗЯ |

ФТИ – флаконный термоиндикатор.

## 5.2. Способы применения вакцин

Способ применения определяется путем доставки вакцины (или лекарственного препарата) в организм (рис. 7). Это является одним из важных факторов успеха при иммунизации. Вводимое вещество должно пройти от места поступления в организм до тех участков организма, где ожидается его желаемое воздействие. Однако использование транспортных механизмов организма для этой цели является весьма непростой задачей.

**Рис. 7. Способы применения вакцин**




ОПВ - пероральная полиомиелитная вакцина; АцКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом; АбКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом; АДС - дифтерийный и столбнячный анатоксины; АДС-М - дифтерийный и столбнячный анатоксины с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина; АС - столбнячный анатоксин; ИПВ - инактивированная полиомиелитная вакцина; Hib - гемофильная палочка типа b; ПКВ-7 - пневмококковая конъюгированная вакцина; БЦЖ - бацилла Кальметте-Герена.

- **Внутримышечная (в/м)** инъекция подразумевает введение вакцины в мышечную массу. Вакцины, содержащие адъюванты, следует вводить внутримышечно, чтобы снизить вероятность нежелательных местных реакций[237,239].
- **Подкожная (п/к)** инъекция подразумевает введение вакцины в подкожный слой, который находится между мышечным слоем и кожей.
- **Внутрикожная (в/к)** инъекция подразумевает введение вакцины в самый верхний слой кожи. Вакцины БЦЖ и внутрикожная противогриппозная вакцина IDflu – это единственные вакцины, которые вводятся подобным образом[237]. Внутрикожное введение БЦЖ снижает риск нейроваскулярного повреждения. Для введения БЦЖ применяется короткая тонкая игла (15 мм, калибр 26). Все другие вакцины вводят с помощью более длинных и толстых игл (обычно – 25 мм, калибр 23) подкожно или внутримышечно[237,239].
- **Интраназальное** введение вакцины осуществляется пациенту, который находится в вертикальном положении. Аппликатор подносят к входу в носовую полость для высвобождения полной дозы вакцины. Пациент должен дышать нормально.
- **Пероральное** введение вакцины подразумевает отказ от использования игл и шприцев.

## 5.2.1. Какие, когда, куда и как

В таблице 12 перечислены различные вакцины, место их введения, сроки проведения вакцинации и способ применения.

**Таблица 12. Сроки, дозы и способы введения основных вакцин[237,239]**

| Вакцина | Сроки вакцинации | Доза | Способ применения | Место введения |
|---|---|---|---|---|
| **Дети в возрасте до 1 года** | | | | |
| БЦЖ | В ближайшее время после рождения | 0,1 мл (0,05 мл в возрасте до 1 месяца) | Внутрикожно | Левое плечо |
| Против гепатита В | При рождении или как можно скорее в первые 24 часа | 0,5 мл | Внутримышечно | Передне-боковая поверхность средней трети бедра |
| ОПВ-0 | При рождении или как можно скорее в первые 15 дней | 2 капли | Перорально | Перорально |
| ОПВ 1, 2 и 3 | В возрасте 6, 10 и 14 недель | 2 капли | Перорально | Перорально |
| АКДС 1, 2 и 3 | В возрасте 6, 10 и 14 недель | 0,5 мл | Внутримышечно | Передне-боковая поверхность средней трети бедра |
| Против гепатита В 1, 2 и 3 | В возрасте 6, 10 и 14 недель | 0,5 мл | Внутримышечно | Передне-боковая поверхность средней трети бедра |
| Коревая | 9 полных месяцев, 12 месяцев (можно вводить до 5 лет, если не введена в 9-12 месяцев) | 0,5 мл | Подкожно | Правое плечо |
| **Дети в возрасте старше 1 года** | | | | |
| АКДС ревакцинация | В возрасте 16–24 месяцев | 0,5 мл | Внутримышечно | Передне-боковая поверхность средней трети бедра |
| ОПВ ревакцинация | В возрасте 16–24 месяцев | 2 капли | Перорально | Перорально |
| АКДС ревакцинация | В возрасте 5-6 лет | 0,5 мл | Внутримышечно | Плечо |
| Столбнячный анатоксин | В возрасте 10 и 16 лет | 0,5 мл | Внутримышечно | Плечо |

БЦЖ – бацилла Кальметте-Герена; ОПВ – пероральная полиомиелитная вакцина; АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина.

## 5.2.2. Одновременное применение нескольких вакцин

Все вакцины можно вводить одновременно, в рамках одного посещения[237]. Исключением будут дети с асплением, которым нельзя вводить в рамках одного посещения пневмококковую конъюгированную и менингококковую конъюгированную вакцину Menactra. Интервал между введением этих вакцин должен составлять не менее 4 недель[237].

Многие годы действовала рекомендация следующего характера: когда пациенту требуется ввести

две живые вакцины, то эти вакцины должны вводиться либо в один и тот же день, либо интервал между их введением должен составлять не менее четырех недель[237]. Эта рекомендация опиралась на ранние исследования вакцин против кори и натуральной оспы[240] и поддерживалась той теорией, что выработка интерферона, которую стимулирует репликация первого вакцинного микроорганизма, предотвращает репликацию второго микроорганизма, что приводит к недостаточной выработке иммунитета в ответ на введение второй вакцины.

Основываясь на имеющихся доказательствах и различных механизмах индукции иммунитета, заложенных в вакцинах, в феврале 2014 года Объединенный комитет по вакцинам и иммунизации (JCVI) согласился с тем, что рекомендацию либо вводить живые вакцины в один и тот же день, либо с интервалом в четыре недели, не следует распространять на все живые вакцины[241]. Поэтому было сделано заключение, что определение интервала между введениями разных вакцин должно опираться исключительно на конкретные доказательные данные, указывающие на наличие отрицательного взаимодействия между вводимыми вакцинами (таблица 13).

**Таблица 13. Рекомендации относительно введения более одной живой аттенуированной вакцины**

| Сочетания вакцин | Рекомендации |
|---|---|
| Вакцина против желтой лихорадки и КПК[242] | Между введениями этих вакцин следует соблюдать минимальный четырехнедельный интервал. Вакцины против желтой лихорадки и КПК нельзя вводить в один и тот же день. |
| Вакцина против ветряной оспы (и опоясывающего лишая) и КПК[243] | Если эти вакцины не вводят в один и тот же день, то интервал между введениями этих вакцин должен составлять не менее четырех недель. |
| Туберкулиновая кожная проба (проба Манту) и КПК[244] | Если уже начата туберкулиновая кожная проба, то следует отложить введение КПК до регистрации результатов пробы, если только защита от кори не требуется в экстренном порядке. Если ребенку недавно вводили КПК, а требуется постановка туберкулиновой кожной пробы, то интервал между этими процедурами должен составлять не менее четырех недель. |
| Все используемые в настоящее время живые вакцины (БЦЖ, ротавирусная, живая аттенуированная вакцина против гриппа (LAIV), пероральная брюшнотифозная вакцина, против желтой лихорадки, против ветряной оспы, опоясывающего лишая, КПК) и туберкулиновая кожная проба (проба Манту) | За исключением вышеуказанных сочетаний вакцин, перечисленные здесь живые вакцины можно вводить в любое время, до или после введения другой вакцины из списка. Это относится и к туберкулиновой кожной пробе (пробе Манту). |

Увеличение интервала между введением доз вакцины (при серийной вакцинации) не снижает эффективность вакцинации[237]. Сокращение интервала между дозами вакцины (при серийной вакцинации) может повлиять на выработку антител и формирование иммунной защиты[237]. Нет необходимости возобновлять курс вакцинации или вводить дополнительные дозы при увеличении интервала между дозами[237].

## 5.3. Документация по вакцинации

### 5.3.1. Документация, хранящаяся в медицинском учреждении

Надлежащее и своевременное документирование помогает не только обеспечить проведение

рекомендованных прививок лицам, которым они показаны, но и предупредить введение излишних доз вакцин адекватно привитым лицам. Сокращение числа излишне вводимых доз вакцин позволяет снизить издержки для пациентов, поставщиков медицинских услуг, страховых компаний, программ вакцинации и других заинтересованных сторон. Кроме того, введение лишних доз инактивированных вакцин может повысить риск развития нежелательных реакций[237]. Медицинские работники, проводящие вакцинацию, обязаны фиксировать в медицинской карте вакцинируемого (или в журнале регистрации прививок) дату введения вакцины, производителя и номер серии вакцины, а также ФИО, адрес и должность лица, проводящего вакцинацию[237]. Сотрудники ЛПУ также должны систематически обновлять медицинскую документацию пациента для занесения информации о каких-либо зарегистрированных эпизодах неблагоприятных проявлений после иммунизации и результатов любых серологических тестов для диагностики управляемых инфекций (например, при скрининге на краснуху, на антитела к HBsAg)[237].

### 5.3.2. Личная документация пациента

Медицинская документация пациента – это один из важных инструментов в образовательных программах по вопросам вакцинации, цель которых – повысить осведомленность родителей и пациентов о важности вакцинации. Для каждого новорожденного заводится прививочная карта, которую хранят и поддерживают в актуализированном состоянии родители или законные представители ребенка. Следует объяснить родителям или законным представителям ребенка, что очень важно следить за актуальностью записей в прививочной карте и бессрочно хранить этот документ как часть медицинской карты ребенка[237]. Прививочные карты выдаются матерям при выписке из роддома. Также рекомендуется вести прививочные карты для подростков и взрослых[237].

### 5.3.3. Информационные системы по вакцинации

Ранее такие системы называли регистрами прививок; в настоящее время они представляют собой конфиденциальные популяционные электронные информационные системы, позволяющие собирать и консолидировать данные о прививках от различных поставщиков медицинских услуг, действующих на конкретной географической территории[245]. Подобные системы являются важным инструментом, позволяющим улучшать и поддерживать на высоком уровне охват вакцинацией посредством консолидации записей о прививках от различных поставщиков медицинских услуг, отправлять напоминания о прививках и информацию о вакцинации каждому человеку, заполнять утвержденные формы регистрации прививок и проводить оценки охвата вакцинацией[245].

Нередко происходит смена поставщиков услуг иммунизации в ходе проведения серии прививок у конкретного человека. В такой ситуации зачастую отсутствует документация о ранее проведенных прививках, или она неполная, вследствие чего информацию невозможно занести в информационную систему. Отсутствующие или неточные сведения о проведенных ранее прививках не позволяют определить, какие вакцины показаны на момент визита к врачу; это приводит к введению излишних доз вакцин[245].

Полноценно функционирующая информационная система позволяет избежать дублирования прививок, сократить число пропущенных посещений для вакцинации, уменьшить потери вакцин, а также сэкономить время сотрудников, которые в ином случае затрачивают немало времени на создание или поиск бумажной документации по прививкам[245]. Большинство информационных систем в здравоохранении имеют дополнительные функциональные возможности, такие как управление вакцинами и хранение данных о проведенных прививках в течение всей жизни. Кроме того, обеспечена операционная совместимость многих информационных систем с другими системами[245].

## 5.4. Рекомендации относительно вакцинации

Рекомендации, которые предоставляются родителям и детям, очень важны, так как они играют свою роль в успешной реализации программы иммунизации[246]. При работе с родителями можно использовать разные методики, но самое главное: необходимо ответить на все вопросы и устранить все сомнения относительно вакцинации, и сам процесс вакцинации должен быть настолько атравматичен для ребенка, насколько это возможно. Далее представлены некоторые примеры информационной поддержки для родителей.

### 5.4.1. До вакцинации

Родители должны приходить подготовленными. До прививки им следует посоветовать проделать следующие шаги, чтобы снизить стресс во время прививочной сессии как для них самих, так и для ребенка:

- Прочитать материалы о вакцине, которые получены от медработника, обслуживающего ребенка, и записать все вопросы, которые возникают.
- Найти прививочную карту ребенка и принести ее с собой на прием. Этот документ с полной информацией о прививках позволяет врачу увидеть, какие вакцины уже были введены ребенку.
- Взять с собой любимую игрушку или книжку ребенка, а также одеяло, в которое родители заворачивают ребенка, чтобы ему было уютно.
- Честно разговаривать со своим ребенком. Объяснить ему, что при инъекции может ощущаться пощипывание или жжение, но эта боль не будет долгой.
- За поддержкой можно обращаться и к другим членам семьи, особенно к старшим братьям/сестрам.
- Важно избегать каких-либо «страшилок» или угроз с упоминанием прививок/инъекций.

### 5.4.2. В кабинете врача

Если возникают вопросы по поводу прививок, родители должны задать их врачу или медсестре ребенка, а также посоветоваться с врачом, какой из не-аспириновых препаратов можно использовать в качестве обезболивающего средства, и какие другие меры можно предпринять дома, если необходимо, для успокоения ребенка. Для облегчения процесса инъекционного введения вакцины для ребенка родители могут делать следующее:

- Отвлекать и успокаивать ребенка, обнимая его, напевая песенку или ласково разговаривая.
- Улыбаться и поддерживать зрительный контакт с ребенком; передавать ребенку ощущение, что все в порядке.
- Отвлекать ребенка любимой игрушкой или книгой, а знакомо пахнущее одеяло поможет ребенку чувствовать себя спокойнее.
- Держать ребенка крепко, когда он сидит на коленях родителя в процессе вакцинации.

При вакцинации детей более старшего возраста:

- Делать глубокие вдохи вместе с ребенком, чтобы помочь «выдохнуть» боль.
- Показывать что-нибудь интересное, чтобы отвлечь внимание.
- Рассказывать или читать вслух что-нибудь интересное.
- Пожалеть ребенка, если он заплачет. Никогда не ругать ребенка за то, что он «трусит».

Важно, чтобы родители не забывали назначить следующий прием для проведения дальнейшей вакцинации. Своевременное проведение всех прививок обеспечивает наилучшую защиту ребенка от заболеваний. После того, как ребенок получил все необходимые прививки на приеме, надо взять ребенка на руки, обнять его, а если ребенок грудного возраста – покормить его грудью или из бутылочки. Нежный голос в сочетании с похвалой и объятиями помогут успокоить ребенка и показать ему, что все в порядке.

### 5.4.3. После вакцинации

Временами у детей могут наблюдаться легкие реакции в связи с прививками, например, болезненность в месте инъекции, сыпь или лихорадка. Эти реакции считаются нормальными, и они быстро проходят. Представленные ниже рекомендации помогут выявить и смягчить легкие побочные реакции:

- Изучите информацию, которую предоставил вам врач о прививках, особенно листовки с официальной информацией о вакцинах или другие материалы, в которых описаны возможные побочные реакции.
- Используйте холодный влажный компресс для уменьшения покраснения, боли и припухлости в месте инъекции.
- При лихорадке можно делать холодные обтирания. Если врач разрешил, можно применить не-аспириновый обезболивающий препарат.
- Давайте ребенку обильное питье. Некоторые дети могут отказываться от еды в первые 24 часа после вакцинации, и это нормально.
- Понаблюдайте за ребенком более внимательно в течение нескольких дней. Если вы замечаете в его состоянии что-то, что вас беспокоит, свяжитесь с врачом.

# 6. Вакцинация в особых ситуациях

## 6.1. Измененная иммунологическая реактивность

Термин «измененная иммунокомпетентность» зачастую используется в синонимическом ряду вместе с терминами «иммуносупрессия» и «нарушение иммунитета». Первичные иммунодефициты обычно обусловлены наследственными факторами и включают в себя состояния, связанные с полным отсутствием или количественной нехваткой клеточных и/или гуморальных компонентов иммунной системы (например, Х-сцепленная агаммаглобулинемия)[247]. Вторичный иммунодефицит обычно является приобретенным и определяется как утрата или качественный дефицит клеточных и/или гуморальных компонентов иммунной системы вследствие заболевания или его терапии (например, при ВИЧ-инфекции)[247]. Выраженность клинически значимого иммунодефицита как следствия применения иммуносупрессивных препаратов определяется дозой и индивидуальными характеристиками разных препаратов[237].

Определение измененной иммунокомпетентности у пациента является важной задачей для медработника, проводящего вакцинацию, так как частота или тяжесть ряда управляемых инфекций будет выше у лиц с нарушениями иммунитета. Поэтому некоторые вакцины (например, инактивированная вакцина против гриппа и пневмококковые вакцины) особо рекомендованы лицам с такими патологиями[237]. В период, когда иммунитет подавлен, вакцинация может оказаться менее эффективной. Может потребоваться отложить вакцинацию живыми вакцинами до улучшения функции иммунной системы[237]. Кроме того, у лиц с нарушениями иммунитета может повышаться риск развития нежелательных реакций после введения живых аттенуированных вакцин, что связано с недостаточным подавлением репликации вакцинного вируса[247].

Для врачей и других медработников оценка безопасности и эффективности вакцинации является важной задачей. Полезными могут стать лабораторные исследования для определения воздействия заболевания или лекарственного препарата на иммунную систему. Общие принципы заключаются в следующем:

- Узнать, получает ли пациент иммуносупрессивную терапию.
- Проанализировать проведенные прививки и провести вакцинацию в соответствии с календарем плановых профилактических прививок.
- Рассмотреть необходимость введения дополнительных вакцин с учетом фонового заболевания.
- Провести до введения КПК, вакцин против гепатита А, гепатита В и ветряной оспы серологические исследования.

### 6.1.1. Иммунодефицит

До вакцинации пациента с иммунодефицитным состоянием следует учесть, планируется ли вводить инактивированную или живую вакцину. Все инактивированные вакцины можно без опасений вводить лицам с нарушениями иммунитета; рекомендованы стандартные дозы и режим вакцинации. Однако эффективность вакцинации может оказаться неоптимальной[237,248].

Лицам с любой формой нарушения иммунитета живые вакцины вводить нельзя. Лицам с тяжелым клеточно-опосредованным иммунодефицитом нельзя вводить живые аттенуированные вирусные или бактериальные вакцины[237,248].

### 6.1.2. Вакцинация лиц, находящихся в контакте

Лица, проживающие в одном домохозяйстве с пациентами с нарушениями иммунитета, могут прививаться по возрасту всеми вакцинами, за исключением вакцины против натуральной оспы[237,248]. Вакцины КПК, против ветряной оспы и ротавирусные вакцины можно вводить без каких-либо ограничений, поскольку вирусы, содержащиеся в вакцине КПК, не передаются контактирующим, а передача вируса в составе вакцины против ветряной оспы редка[248]. Какие-либо особые меры предосторожности не требуются, за исключением случаев, когда у привитого вакциной против ветряной оспы появляется сыпь после вакцинации; в этой ситуации следует избегать непосредственного контакта с восприимчивыми к инфекции лицами, проживающими в том же домохозяйстве, до исчезновения сыпи[248]. Все члены семьи должны мыть руки после смены подгузников ребенку, который получил ротавирусную вакцину, и это правило должно соблюдаться в течение неопределенного числа недель после вакцинации. Домашние контакты и лица, близко контактирующие с лицами с нарушенным иммунитетом, должны проходить ежегодную вакцинацию против гриппа[237,248]. Для здоровых членов домохозяйства и других близких контактов лиц с нарушенным иммунитетом можно использовать живые аттенуированные вакцины против гриппа[237,248].

## 6.2. Факторы, которые могут вызывать иммунодефицитные состояния

### 6.2.1. ВИЧ-инфекция

Дети с ВИЧ-инфекцией очень уязвимы перед лицом тяжелых, рецидивирующих или необычно протекающих инфекций, которые вызваны возбудителями, защита от которых может быть обеспечена посредством вакцинации[249]. Эффективность и безопасность вакцин у этих детей зависит от тяжести иммунодефицита[249]. В целом, на ранних этапах жизни большинство вакцин безопасны и эффективны, так как иммунная система еще относительно сохранна. Длительность защиты может сократиться из-за истощения иммунной защиты и нарушенных механизмов действия иммунной памяти[249]. При развернутых стадиях заболевания эффективность и безопасность вакцин

значительно снижаются. Следует рассмотреть возможность повторного проведения серии детских прививок у таких детей, когда будет достигнуто улучшение иммунного статуса в результате антиретровирусной терапии[249]. Вакцинация ребенка, рожденного у ВИЧ-инфицированной матери, но у которого ВИЧ-статус еще не определен, проводится в соответствии со стандартным календарем прививок[249]. В таблице 14 представлены рекомендации относительно вакцинации ВИЧ-инфицированных детей[237,249].

**Таблица 14. Рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных детей**

| Вакцина | Бессимптомное течение | Наличие симптоматики |
|---|---|---|
| БЦЖ | Да (при рождении) | Нет |
| АцКДС/АС/АДС-М/ АцКДС-М | Да, в соответствии с календарем плановых профилактических прививок | |
| Hib-вакцина | Да, в соответствии с календарем плановых профилактических прививок | |
| Полиомиелитные вакцины | ИПВ; ОПВ, если недоступна ИПВ | |
| Коревая вакцина | Да | Да, если уровень CD4 лимфоцитов > 200 (> 15%) |
| Инактивированная вакцина против гриппа | Да, рекомендована, если уже не включена в календарь плановых профилактических прививок | |
| Ротавирусная вакцина | Недостаточно данных | |
| Вакцина против гепатита В | Да | Да, четыре дозы, двойная доза, проверка сероконверсии, ревакцинация |
| Вакцина против гепатита А | Да | Да, проверка сероконверсии, ревакцинация |
| Вакцина против ветряной оспы | Да | Да, если уровень CD4 лимфоцитов > 200 (> 15%) |
| Vi-полисахаридная брюшнотифозная вакцина | Да | Да, если уровень CD4 лимфоцитов > 200 (> 15%) |
| Вакцина против ВПЧ | Да, в соответствии с календарем плановых профилактических прививок | |
| Пневмококковая вакцина | Да, в режиме 3+1 (может потребоваться ревакцинация) | |
| Менингококковая вакцина против серотипов ABCWY | Да, рекомендована, если уже не включена в календарь плановых профилактических прививок | |

БЦЖ - бацилла Кальметте-Герена; АцКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом; АС - столбнячный анатоксин; АДС-М - анатоксины столбнячный и дифтерийный с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина; АцКДС-М - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом и уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина; Hib - вакцина против гемофильной палочки типа b.

## 6.2.2. Врожденный иммунодефицит у детей

Пациентам с тяжелым В-клеточным иммунодефицитом (Х-сцепленная агаммаглобулинемия) противопоказаны живые вакцины, в том числе, ОПВ, БЦЖ, пероральная брюшнотифозная и живая аттенуированная вакцина против гриппа[237,249]. Вакцины против кори и ветряной оспы вводить можно, но вакцинация может оказаться неэффективной, если одновременно проводится терапия иммуноглобулинами[237,249]. Инактивированные вакцины вводить можно, но вакцинация в итоге оказывается неэффективной[237,249]. При менее тяжелом В-клеточном иммунодефиците, например,

при дефиците подклассов IgA и IgG, противопоказана только ОПВ[237,249]. Пациентам с тяжелым Т-клеточным иммунодефицитом (например, ТКИД) противопоказаны все живые вакцины; кроме того, вакцинация любой вакциной оказывается неэффективной[237,249]. Пациенты, которые получили живые вакцины, особенно БЦЖ, до постановки диагноза иммунодефицитного состояния, подвергаются повышенному риску развития осложнений, в том числе диссеминированной БЦЖ-инфекции[249]. Пациентам с комбинированными иммунодефицитами, такими как синдром Ди Джорджи, синдром Вискотта-Олдрича и атаксия-телеангиэктазия, можно вводить инактивированные вакцины, но живые вакцины противопоказаны[249]. Детям с дефицитом комплемента можно вводить любые вакцины без опасений, а пневмококковая, Hib- и менингококковая вакцины особо показаны в этом случае[249]. Для пациентов с дефектами фагоцитоза, например, при хронической гранулематозной болезни, противопоказаны только живые бактериальные вакцины; другие вакцины для этих пациентов безопасны и эффективны[249]. См. таблицу 15 с детальной информацией.

**Таблица 15. Рекомендации по вакцинации при основных типах иммунодефицита**

| Тип иммунодефицита | Противопоказанные вакцины | Показанные вакцины | Комментарии |
|---|---|---|---|
| Тяжелый дефицит антител (агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия) | Все живые вакцины | Против гриппа<br>Другие инактивированные вакцины в календаре прививок | Рекомендуется вакцинация менингококковыми вакцинами MenC или MenACWY (предпочтительнее) |
| Незначительный дефицит антител (дефицит подкласса IgA при дефиците антител к полисахаридным антигенам) | ОПВ | Все вакцины в календаре прививок, включая живые вакцины<br>Вакцины против гриппа | Рекомендуется вакцинация менингококковыми вакцинами MenC или MenACWY (предпочтительнее)<br>Рекомендуется вакцинация пневмококковыми вакцинами в сочетанном режиме (ПКВ13 + ПС23) |
| Недостаточность комплемента (по классическому или альтернативному пути) | Противопоказания отсутствуют | Все вакцины в календаре прививок<br>Обязательна вакцинация против пневмококков, Hib и менингококков | Рекомендуется вакцинация менингококковыми вакцинами MenC или MenACWY (предпочтительнее)<br>Рекомендуется новая вакцина против менингококка B (MenB) |
| Фагоцитарная недостаточность (хроническая гранулематозная болезнь), дефект молекул адгезии, синдром Чедиака-Хияси, врожденная нейтропения | Живые бактериальные вакцины (БЦЖ, пероральная брюшнотифозная вакцина) при хронической гранулематозной болезни<br>Все живые вакцины при дефекте молекул адгезии и синдроме Чедиака-Хияси | Все вакцины в календаре прививок, кроме всех живых вакцин при дефекте молекул адгезии и синдроме Чедиака-Хияси | Рекомендуется вакцинация пневмококковыми вакцинами в сочетанном режиме (ПКВ13 + ПС23) |
| Нарушения врожденного иммунитета (ИЛ-12, интерферон-гамма) | Все живые вакцины (БЦЖ, пероральная брюшнотифозная, КПК, против ветряной оспы) | Все вакцины в календаре прививок, за исключением живых вакцин против гриппа | Рекомендуется вакцинация пневмококковыми вакцинами в сочетанном режиме (ПКВ13 + ПС23) |

| Тип иммунодефицита | Противопоказанные вакцины | Показанные вакцины | Комментарии |
|---|---|---|---|
| Смешанный или комбинированный Т-клеточный дефицит (полный синдром Ди Джорджи, атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта-Олдрича, синдром гиперпродукции IgE | Все живые вакцины (БЦЖ, пероральная брюшнотифозная, КПК, против ветряной оспы) | В некоторых руководствах не рекомендуется вводить инактивированные вакцины, если пациент получает внутривенный иммуноглобулин<br>Вакцина против гриппа | Пациентов с неполным синдромом Ди Джорджи можно прививать КПК и вакциной против ветряной оспы, если уровень CD3 лимфоцитов > 500/м$^3$, CD8 ≥ 200/м$^3$ , и нормальный митогенный ответ |

Men - менингококковая вакцина; Ig - иммуноглобулин; ОПВ - пероральная полиомиелитная вакцина; ПКВ - пневмококковая конъюгированная вакцина; ПС23 - 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина; ИЛ - интерлейкин; КПК - вакцина против кори-паротита-краснухи.

### 6.2.3. Пациенты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Лиц, которым проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), можно сравнить с никогда не прививавшимися людьми, так как после миелоаблативного воздействия при подготовке к трансплантации анамнестический ответ утрачивается[250]. Вакцинацию против гриппа следует провести до трансплантации, повторить через 6 месяцев после ТГСК и продолжать ежегодно в течение всей жизни[237,250]. Если восстановлена иммунокомпетентность, то вакцины КПК и против ветряной оспы можно вводить через 24 месяца после трансплантации[237,250]. Инактивированные вакцины можно вводить через 6-12 месяцев после ТГСК[237,250].

Следует провести вакцинацию против гриппа и ветряной оспы всех восприимчивых лиц, находящихся в близком контакте с пациентами после ТГСК, включая членов семьи и медицинских работников, за 6 недель до даты ТГСК[237,250].

### 6.2.4. Пациенты после трансплантации солидных органов

Кандидаты на трансплантацию солидных органов должны завершить полную серию прививок до трансплантации, что можно осуществить в ускоренном режиме, если необходимо[237,251]. Вакцинацию живыми вакцинами следует завершить не позднее 4 недель до операции и следует убедиться в сероконверсии и задокументировать это[237,251]. В пост-трансплантационном периоде противопоказаны все живые вакцины[251]. Для пациентов, которым не завершили иммунизацию до трансплантации, вакцинация инактивированными вакцинами может быть возобновлена через 6 месяцев после операции, когда уменьшится степень иммуносупрессии[237,251]. Бустерные дозы инактивированных вакцин следует вводить в соответствии с календарем/ когда уровень защитных антител падает (например, для гепатитов А и В), начиная с 6 месяцев после трансплантации[237,251]. Рекомендована ежегодная вакцинация против гриппа[237,251]. Всех лиц, контактирующих с реципиентом в домашних условиях и в условиях медицинских учреждений, следует привить от гриппа и ветряной оспы[237].

### 6.2.5. Анатомическая или функциональная аспления

Лица с анатомической асплением (например, после хирургического вмешательства или при врожденном отсутствии селезенки) или функциональной асплением (например, при серповидноклеточной анемии) подвергаются повышенному риску инфицирования капсульными бактериями, особенно *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* и гемофильной палочкой типа b (Hib)[252]. Детям в возрасте <5 лет с анатомической или функциональной асплением следует провести серию вакцинации пневмококковой вакциной (ПКВ) в соответствии с возрастом. Пациенты

в возрасте ≥2 лет должны получить 2 дозы пневмококковой полисахаридной вакцины (PPSV) с интервалом 5 лет[237,253].

Детям с анатомической или функциональной асплением в возрасте 2 и более лет следует провести вакцинацию четырехвалентной менингококковой полисахаридной вакциной[237,253]. Вакцинацию Hib-вакциной следует начинать в младенческом возрасте, применяя такие же дозы и режим вакцинации, как у здоровых детей[237,253].

По возможности вакцинацию пневмококковой, менингококковой и Hib-вакцинами следует провести не позднее, чем за 14 дней до плановой спленэктомии[237,253]. Если вакцинация не проведена до хирургического вмешательства, вакцины следует ввести через 2 недели после операции, как только состояние пациента стабилизируется[237].

### 6.2.6. Нарушения гемостаза

Учитывая риск формирования гематомы после внутримышечной инъекции, зачастую людям с нарушениями гемостаза вводят вакцины, предназначенные для внутримышечного введения, подкожно или внутрикожно[237,254]. В рамках одного исследования вакцину против гепатита В вводили внутримышечно 153 людям с гемофилией, используя иглы калибра 23 или меньше, после чего место инъекции плотно прижималось в течение 1-2 минут[255]. Частота формирования гематомы была низкой (4%), и ни одному из этих пациентов не потребовалось вливание факторов свертываемости[255]. Неизвестно, будет ли внутримышечная инъекция антигенов, связанных с более высокой частотой развития местных реакций (например, коклюшная вакцина), сопровождаться таким же низким показателем формирования гематомы.

Если пациенту с нарушениями гемостаза показана вакцинация против гепатита В или другими вакцинами, вводимыми внутримышечно, то инъекцию следует проводить только если врач, хорошо осведомленный о риске кровотечения у пациента, считает, что введение вакцины будет достаточно безопасным[237]. Если пациент получает лечение при гемофилии или аналогичную терапию, то внутримышечно вводимые вакцины можно запланировать на ближайшее время после введения терапевтических средств[237,254]. Следует использовать иглы малого калибра (23 или меньше), а затем плотно прижать место инъекции не менее чем на 2 минуты, не растирая[237,254]. Пациент или родители ребенка должны быть проинформированы о риске развития гематомы в результате инъекции.

Пациенты, получающие антикоагулянты, предположительно подвергаются такому же риску кровотечения, что и пациенты с дефицитом факторов свертывания крови, и необходимо следовать тем же указаниям при проведении у них внутримышечных инъекций[237,254].

### 6.2.7. Хронические болезни у детей

Дети с хроническими заболеваниями нервной системы, эндокринной системы (диабет), болезнями печени, почек, гематологическими патологиями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, легких или желудочно-кишечного тракта подвержены более высокому риску инфекций и серьезных инфекционных заболеваний[256]. Этим детям можно без опасений вводить живые вакцины (за исключением детей с иммуносупрессией)[237,257,258]. Следует предложить вакцинацию против пневмококков, гепатитов А и В, менингококков, ветряной оспы и гриппа[257,258]. Важно подчеркнуть роль вакцины против гепатита А у пациентов с болезнями печени, роль ревакцинации против коклюша у лиц со стабильными неврологическими нарушениями и прививки против гриппа у людей с болезнями сердца или легких[257,258]. Основные рекомендации по вакцинации детей с хроническими заболеваниями приводятся в таблице 16.

**Таблица 16. Рекомендации по вакцинации пациентов с хроническими заболеваниями**

| Аспления или гипоспления | Болезнь почек или диализ | Неврологические нарушения | Заболевания легких | Заболевания печени | Эндокринные и метаболические нарушения | Болезни сердца | Хронические воспалительные заболевания | Незлокачественные гематологические патологии |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Инактивированные** | | | | | | | | |
| **Вакцина: АбКДС** | | | | | | | | |
| Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация |
| **Вакцина: Hib-вакцина** | | | | | | | | |
| Рекомендована (для всех возрастов) | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация |
| **Вакцина: Против гепатита А** | | | | | | | | |
| Рекомендована до начала гемотрансфузий (при серповидноклеточной анемии) | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована | По показаниям | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована при гемофилии и повторных инфузиях |
| **Вакцина: Против гепатита В** | | | | | | | | |
| Плановая вакцинация, рекомендована до начала гемотрансфузий | Рекомендована | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Рекомендована | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Рекомендована при гемофилии и повторных инфузиях |
| **Вакцина: Против гриппа (TIV)** | | | | | | | | |
| Рекомендована для ежегодной вакцинации | Рекомендована для ежегодной вакцинации | Рекомендована для ежегодной вакцинации | Рекомендована для ежегодной вакцинации | Рекомендована для ежегодной вакцинации | Рекомендована для ежегодной вакцинации | Рекомендована для ежегодной вакцинации | Рекомендована для ежегодной вакцинации при иммуносупрессии | Рекомендована ежегодно при анемии или гемоглобинопатиях |
| **Вакцина: Менингококковая** | | | | | | | | |
| Рекомендована (в любом возрасте) Показана Men ACYW | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок | Рекомендована, если не включена в календарь прививок |

| Аспления или гипоспления | Болезнь почек или диализ | Неврологические нарушения | Заболевания легких | Заболевания печени | Эндокринные и метаболические нарушения | Болезни сердца | Хронические воспалительные заболевания | Незлокачественные гематологические патологии |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Вакцина: Пневмококковая 13-валентная** | | | | | | | | |
| Рекомендована (в любом возрасте) | Рекомендована | Рекомендована | Рекомендована | Рекомендована | Рекомендована | Рекомендована | Рекомендована при иммуносупрессии | Рекомендована при гемоглобинопатиях |
| **Вакцина: Пневмококковая 23-валентная** | | | | | | | | |
| Рекомендована (> 2 лет) | Рекомендована (> 2 лет) | Рекомендована (> 2 лет) | Рекомендована (> 2 лет) | Рекомендована (> 2 лет) | Рекомендована (> 2 лет) | Рекомендована (> 2 лет) | Рекомендована при иммуносупрессии | Рекомендована при гемоглобинопатиях |
| **Живые** | | | | | | | | |
| **Вакцина: БЦЖ** | | | | | | | | |
| Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация |
| **Вакцина: КПК** | | | | | | | | |
| Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация, если нет иммуносупрессии | Плановая вакцинация |
| **Вакцина: ОПВ** | | | | | | | | |
| Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация, если нет иммуносупрессии | Плановая вакцинация |
| **Вакцина: Ротавирусная** | | | | | | | | |
| Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация, если нет иммуносупрессии | Плановая вакцинация |
| **Вакцина: Против ветряной оспы** | | | | | | | | |
| Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация | Плановая вакцинация, если нет иммуносупрессии | Плановая вакцинация |

АбКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом; Hib – гемофильная палочка типа b; TIV – трехвалентная инактивированная вакцина против гриппа; БЦЖ – бацилла Кальметте-Герена; КПК – вакцина против кори-паротита-краснухи; ОПВ – пероральная полиомиелитная вакцина.

## 6.3. Лекарственные препараты, которые могут вызывать иммунодефицит

### 6.3.1. Стероидные гормоны

Кортикостероидная терапия обычно не является противопоказанием к введению вакцин на основе живых вирусов, если стероидные препараты[237,259]:

- применялись кратким курсом (т.е. < 14 дней);
- в низких или умеренных дозах (< 20 мг преднизолона или эквивалентные дозы других препаратов в день);
- длительное лечение препаратами короткого действия в режиме через день;
- поддерживающие физиологические дозы (заместительная терапия);
- наружно (кожа, глаза), в виде ингаляций, в виде внутрисуставных инъекций, инъекций в суставные сумки и сухожилия.

Каких-либо фактических данных о тяжелых реакциях на живые аттенуированные вирусные вакцины среди лиц, получавших стероидную терапию в аэрозольной форме, не поступало, поэтому такая терапия не является поводом для задержки вакцинации[237,259].

Несмотря на то, что иммуносупрессивное действие кортикостероидных препаратов варьирует, большинство медицинских специалистов считают, что доза преднизолона ≥ 2 мг/кг массы тела/день или ≥ 20 мг/день (или ее эквивалент) для лиц с весом > 10 кг и продолжительность терапии ≥ 14 дней в дозе ≥ 2 мг/кг массы тела/день (или ≥ 28 дней в дозе ≥ 1 мг/кг массы тела/день оказывают достаточно значимое иммуносупрессивное воздействие на организм, чтобы поставить под вопрос безопасность вакцинации живыми вирусными вакцинами[237,259]. Кортикостероидные препараты, применяемые в дозах, превышающих физиологические, также могут подавить иммунную реакцию на вакцины. Медработники, проводящие вакцинацию, должны отложить введение живых вирусных вакцин не менее чем на 1 месяц после того, как завершится системная высокодозная стероидная терапия, которая продолжалась более 14 дней[237,259].

### 6.3.2. Другие иммуносупрессивные препараты

Если возможно, врачи должны провести все запланированные прививки пациентам до начала химиотерапии, лечения другими препаратами, подавляющими иммунную систему, до лучевой терапии или спленэктомии[237,260].

*Химиотерапия и лучевая терапия*

Следует считать, что у лиц, получающих химиотерапию или проходящих лучевую терапию по поводу лейкозов или других онкогематологических заболеваний и солидных опухолей, а также у лиц после трансплантации органов иммунитет подавлен[260]. Им нельзя вводить живые аттенуированные вакцины ранее, чем через три месяца после завершения такой терапии[261]. Если инактивированные вакцины введены в период химиотерапии, то следует повторить серию вакцинации после восстановления иммунокомпетентности[237,261]. В целом считается, что у детей, получающих химио- или лучевую терапию по поводу лейкозов, лимфом или других онкологических заболеваний, сохраняется иммунная память и после лечения, хотя может быть показана ревакцинация стандартными детскими вакцинами после химиотерапии по поводу острого лимфобластного лейкоза[237,260,261]. Обычно ревакцинация пациента после химио- или лучевой терапии не считается необходимой, если вакцинация проводилась до начала, а не во время терапии. Исключение – реципиенты гемопоэтических стволовых клеток, которым следует провести ревакцинацию в соответствии с представленными выше рекомендациями[237].

*Другие иммуносупрессивные препараты*

При лечении хронических аутоиммунных заболеваний могут назначаться разные иммуносупрессивные препараты. Метотрексат в дозе < 0,4 мг/кг массы тела в неделю, 6-меркаптопурин в дозе < 1,5 мг/кг массы тела в день и азатиоприн в дозе < 3 мг/кг массы тела в день не оказывают значимого иммуносупрессивного влияния. При этом такие препараты, как ингибиторы ФНО (этанерсепт, инфликсимаб и адалимумаб), ритуксимаб, ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб), ингибиторы ИЛ-12 и ИЛ-23 (устекинумаб), приводят к выраженной иммуносупрессии[137,262-266].

Инактивированные вакцины можно использовать на фоне низкодозной прерывистой или поддерживающей терапии иммуносупрессивными препаратами; однако, безопасность и эффективность живых аттенуированных вакцин на фоне такой терапии неизвестны[137,262-266]. Врачам следует тщательно взвесить риск и пользу применения инъекционных живых вакцин у взрослых, получающих иммунодепрессанты для лечения хронических аутоиммунных заболеваний[137,262-266]. В целом, вакцинация считается безопасной, если проводится через 1 месяц после прекращения иммуносупрессивной терапии кортикостероидами, через 3 месяца после их отмены, если они вызвали незначительную иммуносупрессию, и через 6 месяцев после отмены кортикостероидов, если они привели к значительной степени подавления иммунной системы[137]. Вакцину против ветряной оспы можно без опасений вводить за 4 недели до начала иммуносупрессивной терапии, а КПК – за 6 недель до начала такого лечения[137].

Дополнительно рекомендуется проводить вакцинацию против гепатита А у пациентов, получающих препараты, оказывающие токсическое действие на печень (метотрексат или тоцилизумаб); вводить ВПЧ-вакцину мужчинам и женщинам, получающим иммуносупрессивные препараты; проводить вакцинацию против менингококков серотипов ABCWY, гемофильной палочки типа b и пневмококков у пациентов, получающих экулизумаб[137,266].

## 6.3.3. Препараты, содержащие антитела

Инактивированные вакцины можно без опасений вводить одновременно (но в разные места) с антитела-содержащими препаратами (цельная кровь, эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины) или с любым интервалом, при этом их иммуногенность и эффективность не снижаются[137,267-269]. Исключением является антирабический иммуноглобулин, который следует вводить через 7 дней после антирабической вакцины[137,267-269]. Живые вакцины, включая КПК и вакцину против ветряной оспы, нельзя применять в течение не менее 3 месяцев (таблица 17) после введения антитела-содержащих препаратов, и эти препараты не следует вводить раньше, чем через 2 недели после применения этих вакцин[137,267-269]. Если вакцинация проводилась без соблюдения установленных интервалов, то следует проверить серологический ответ и повторить вакцинацию, если это показано[137,267-269]. Пероральную брюшнотифозную вакцину, живую аттенуированную вакцину против гриппа, ОПВ и вакцину против желтой лихорадки можно применять в любое время относительно введения антитела-содержащих препаратов[137,267-269]. Ротавирусную вакцинацию следует избегать в течение 6 недель после введения таких препаратов, хотя разрешается применить эту вакцину, если задержка приведет к откладыванию введения первой дозы ротавирусной вакцины до возраста старше 15 недель[137,267-269].

**Таблица 17. Рекомендуемые интервалы для введения КПК после применения иммуноглобулинов или переливания препаратов крови**

| Препарат | Интервал, через который можно вводить КПК (месяцы) |
|---|---|
| Неспецифические иммуноглобулины | 3 |
| Поливалентные иммуноглобулины, 0,02–0,06 мл/кг массы тела | 5 |
| Поливалентные иммуноглобулины, 0,25 мл/кг массы тела | 6 |
| Поливалентные иммуноглобулины, 0,50 мл/кг массы тела | 8 |
| Поливалентные иммуноглобулины для заместительной терапии при иммунодефицитных состояниях, 300-400 мг/кг массы тела | 8–10 |
| Поливалентные иммуноглобулины для заместительной терапии при иммунодефицитных состояниях, 400-1000 мг/кг массы тела | 8 |
| Профилактика после контакта с ветряной оспой, 400 мг/кг массы тела | 11 |
| Терапия болезни Кавасаки, 2 г/кг массы тела | 3 |
| Иммуноглобулин человека против гепатита В | 4 |
| Антирабический иммуноглобулин | 3 |
| Противостолбнячный иммуноглобулин | 5 |
| Иммуноглобулин против вируса опоясывающего лишая | |
| Кровь и препараты крови | |
| Цельная кровь | 6 |
| Эритроцитарная масса | 6 |
| Плазма или тромбоциты | 7 |

## 6.3.4. Одновременное применение противомикробных препаратов и вакцин

За некоторыми исключениями противомикробная терапия не является противопоказанием к вакцинации[137]. Антибактериальные препараты не влияют на выработку иммунного ответа при введении живых аттенуированных вакцин, за исключением пероральной живой брюшнотифозной вакцины, и никак не воздействуют на инактивированные, рекомбинантные, субъединичные, полисахаридные вакцины или на анатоксины[137,270]. Брюшнотифозную вакцину нельзя применять у лиц, получающих антибактериальную терапию, ранее, чем через 24 часа после последней дозы антибиотика[270]. Если возможно, во избежание возможного снижения эффективности вакцинации, не следует начинать использование антибактериальных препаратов или возобновлять эту терапию ранее, чем через 1 неделю после последней дозы пероральной брюшнотифозной вакцины[270].

Противовирусные препараты для лечения или профилактики инфекций, вызванных вирусом гриппа, не влияют на иммунную реакцию при применении инактивированной вакцины против гриппа. Однако нельзя вводить живую аттенуированную вакцину против гриппа ранее, чем через 48 часов после завершения терапии противовирусными препаратами[137,271]. Если возможно, во избежание возможного снижения эффективности вакцинации, не следует применять противовирусные препараты ранее, чем через 14 дней после введения живой аттенуированной вакцины против гриппа[271]. Противовирусные лекарства, применяемые для лечения герпетических

инфекций (например, ацикловир или валацикловир), могут снизить эффективность живых аттенуированных вакцин против ветряной оспы и опоясывающего лишая терапия противогерпетическими препаратами должна быть завершена не позднее, чем за 24 часа до введения вакцин, содержащих вирусы varicella zoster и herpes zoster, если возможно[137,272,273]. Начало или возобновление противогерпесной терапии должно быть отложено на срок не менее 14 дней после вакцинации[137,272,273]. Сведений, позволяющих предположить влияние традиционных противовирусных препаратов на ротавирусную вакцинацию или вакцинацию КПК, не поступало[137].

## 6.4. Вакцинация недоношенных детей

В большинстве случаев недоношенные дети (рожденные до 37 недели гестации), независимо от массы тела при рождении, должны получать прививки в те же сроки (хронологический возраст), в соответствии с тем же календарем прививок и с учетом тех же мер предосторожности, что и доношенные дети и дети старше грудного возраста (таблица 18)[137,274-279]. Масса тела и рост при рождении не являются факторами, на основании которых принимается решение о вакцинации клинически стабильного недоношенного младенца. Следует использовать полные рекомендованные дозы вакцин. Не рекомендуется уменьшать или делить дозу вводимых вакцин[274-279].

**Таблица 18. Введение вакцин недоношенным детям**

| Вакцина | Указания по применению у недоношенных детей |
|---|---|
| БЦЖ (против туберкулеза) | Подлежащим вакцинации младенцам, рожденным с гестационным возрастом ≥ 34 недель, можно ввести БЦЖ вскоре после рождения.<br>Подлежащим вакцинации младенцам, рожденным с гестационным возрастом < 34 недель, БЦЖ нельзя вводить до достижения гестационного возраста 34 недели. |
| АКДС, полио- и Hib-вакцина | Три дозы, начиная с возраста 6 недель |
| ПКВ (инвазивные пневмококковые инфекции) | Недоношенные младенцы, рожденные с гестационным возрастом <32 недель или с хронической болезнью легких, подлежат вакцинации:<br>• 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (Превенар13®): режим вакцинации 3+1, или в соответствии с календарем прививок, после чего<br>• две дозы 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Пневмовакс® 23) – первая доза вводится в возрасте ≥ 2 лет, вторая – через 5 лет после первой дозы |
| Ротавирусная | Недоношенные младенцы в стабильном медицинском состоянии должны прививаться в соответствии с тем же календарем прививок, что и доношенные дети.<br>Имеется теоретический риск развития заболевания вследствие горизонтальной передачи вакцинного вируса.<br>Первая доза для младенцев, остающихся в больнице на момент достижения возраста 6 недель:<br>• должна быть отложена до дня выписки, если это произойдет до того как ребенку исполнится 15 недель, или<br>• должна быть введена во время пребывания младенца в больнице, если не ожидается, что выписка произойдет до достижения младенцем возраста 15 недель. |

При вакцинации недоношенных детей следует помнить о следующем[274-279]:

- Предпочитаемое место для внутримышечной инъекции – латеральная широкая мышца бедра (vastus lateralis).
- Обычно используют иглу длиной 16 мм с калибром 23-25, которую вводят под углом 90° к кожной поверхности.
- У недоношенных младенцев может не сформироваться полноценная иммунная реакция на ряд вакцин, хотя данные указывают на то, что все же вырабатывается защитный титр антител[274-283].
- Вакцинация недоношенных детей безопасна и эффективна, хотя у некоторых категорий этих детей апноэ с брадикардией или без нее, проявляющиеся в течение 48 часов после вакцинации, развивается чаще[284].

Если ребенок в возрасте не менее 6 недель находился в больнице с рождения, рекомендуется отложить вакцинацию против ротавирусов до выписки из стационара[285]. Серию вакцинации против ротавирусов нельзя начинать у младенцев в возрасте ≥ 15 недель[285].

Среди недоношенных детей с массой тела < 2000 г при рождении могут наблюдаться сниженные уровни сероконверсии после введения вакцины против гепатита В в роддоме. Однако к хронологическому возрасту 1 месяц практически у всех недоношенных детей, независимо от исходной массы тела при рождении, сформируется такая же адекватная реакция на вакцину, как и у более крупных младенцев[280-282]. Недоношенным детям, рожденным у матерей с выявленным HBsAg и у матерей с неизвестным статусом по HBsAg, необходимо провести иммунопрофилактику с помощью вакцины против гепатита В в первые 12 часов после рождения[286]. Исходная доза вакцины не засчитывается в полной серии вакцинации против гепатита В, поэтому следует ввести еще 3 дозы этой вакцины, начиная с возраста 1 месяц.

## 6.5. Вакцинация во время грудного вскармливания

Ни инактивированные, ни живые вирусные вакцины, введенные кормящей женщине, не влияют на безопасность грудного вскармливания как для женщин, так и для их младенцев[137]. Несмотря на то, что живые вирусы в вакцинах могут реплицировать в организме вакцинированного (т.е. матери), большинство живых вирусов в вакцинах, включая вакцинный вирус ветряной оспы, не проникают в грудное молоко[288]. Несмотря на то, что вакцинный вирус краснушной вакцины может проникать в грудное молоко, этот вирус обычно не инфицирует младенца. Если инфицирование происходит, то переносится ребенком легко, так как вирус ослаблен[289].

Инактивированные, рекомбинантные, субъединичные, полисахаридные и конъюгированные вакцины, а также анатоксины не представляют риска для кормящих матерей или для их младенцев. Грудное вскармливание является противопоказанием к вакцинации матери от натуральной оспы, так как существует теоретический риск контактной передачи вируса от матери ребенку. Следует избегать вакцинацию кормящих женщин от желтой лихорадки[290], однако, если кормящая мать не может отменить или отложить поездку в регионы, эндемичные по желтой лихорадке, где риск заражения высок, проведение вакцинации необходимо.

Ограниченные данные указывают на то, что грудное вскармливание может усилить реакцию на ряд вакцинных антигенов[292]. Однако отсутствуют данные о том, что пассивная передача антител через грудное молоко может повлиять на эффективность живых вирусных вакцин. Младенцев на грудном вскармливании следует вакцинировать в соответствии с рекомендованным календарем прививок[292-294].

## 6.6. Вакцинация во время беременности

Риск для развивающегося плода при вакцинации матери во время беременности является теоретическим. Отсутствуют какие-либо фактические данные, указывающие на риск для плода в результате вакцинации беременных женщин инактивированными вирусными или бактериальными вакцинами или анатоксинами[295,296]. Живые вакцины при беременности представляют теоретический риск для плода; поэтому при беременности живые аттенуированные вирусные вакцины и живые бактериальные вакцины обычно противопоказаны[137]. Преимущества вакцинации беременных женщин обычно перевешивают потенциальные риски, если речь идет о высокой вероятности контакта с инфекцией, когда инфекция представляет риск для матери или плода, и когда отрицательное воздействие вакцины маловероятно[137].

Беременным женщинам, которые получили последнюю дозу вакцины со столбнячным анатоксином более 10 лет назад, обычно вводят во время беременности дифтерийный и столбнячный анатоксины[297]. Одна доза этой вакцины в ходе беременности обеспечивает адекватную иммунную защиту для матери и предотвращает заболевание как у матери, так и у ребенка. В отдельных ситуациях можно отложить введение дозы АДС-М, если врач уверен в том, что беременная женщина имеет защитный иммунитет к столбняку[298]. Беременные женщины, которые ранее не прививались или только частично прививались от столбняка, должны пройти первичную серию вакцинации[297]. Женщины, которым назначена вакцинация АДС-М, но которые не завершили рекомендуемую 3-дозовую схему вакцинации во время беременности, должны продолжить вакцинацию после родов, чтобы завершить серию.

Уровень госпитализации в случае гриппа среди женщин на втором и третьем триместрах беременности повышен[299,300]. Так как вакцинация против гриппа является очень важной до начала сезона гриппа, и так как невозможно точно предсказать, когда начнется сезон, всем женщинам, которые планируют беременность или уже беременны (в любом триместре) в сезон гриппа, рекомендуется проходить плановую вакцинацию[299].

Беременным женщинам можно вводить ИПВ, если они подвергаются риску контакта с инфекцией, вызванной полиовирусом дикого типа. Следует оценить необходимость применения вакцины против гепатита А, пневмококковой полисахаридной, менингококковой конъюгированной и менингококковой полисахаридной вакцин, если женщина подвергается повышенному риску инфицирования этими возбудителями[301-303]. Беременные женщины, которые едут в регионы, где риск заболевания желтой лихорадкой высок, должны пройти вакцинацию против желтой лихорадки, так как ограниченный теоретический риск в связи с вакцинацией несопоставим с риском заболевания при естественном инфицировании[304]. Вакцинация против гепатита В не противопоказана и проводится беременным женщинам, если им такая вакцинация показана[305].

Беременность является противопоказанием для введения вакцины против натуральной оспы, а также вакцин с коревым, паротитным, краснушным компонентами и против ветряной оспы[137]. Только в отношении вакцины против натуральной оспы доказано, что она оказывает отрицательное воздействие на плод при введении во время беременности[137]. Кроме того, вакцину против натуральной оспы нельзя вводить лицам, проживающим в одном домохозяйстве с беременной женщиной[306].

Данные исследований среди детей, рожденных у матерей, привитых против краснухи во время беременности, продемонстрировали наличие краснушных антител у непривитых младенцев, что может быть связано с пассивной передачей материнских антител или с выработкой антител у плода в ответ на инфицирование плода вакцинным вирусом[307-309]. Не отмечалось случаев врожденной краснухи или синдрома врожденной ветряной оспы, или каких-либо других аномалий, связанных с врожденной инфекцией, среди младенцев, рожденных у восприимчивых женщин, которым вакцинация против краснухи или ветряной оспы проводилась во время беременности[307-309]. Так как

очень важно обеспечить защиту женщин детородного возраста от краснухи и ветряной оспы, в рамках любой программы вакцинации можно ввести порядок опроса женщин по поводу беременности или вероятности наступления беременности в последующие 4 недели после вакцинации; также следует отказаться от вакцинации женщин, которые сообщают о текущей беременности или планах забеременеть в ближайшее время; важно объяснить теоретический риск для плода, если вакцины КПК, против ветряной оспы или комбинированная вакцина КПК-В будут введены при беременности; кроме того, следует сообщить женщинам, которые приходят на вакцинацию, о необходимости контрацепции в течение 4 недель после введения вакцин КПК, против ветряной оспы и КПК-В[137]. Маловероятно, что вакцина КПК-В будет предлагаться беременным женщинам, так как ее разрешается использовать только до 12-летнего возраста включительно. Не рекомендуется проводить рутинное тестирование женщин детородного возраста на беременность до введения живых вирусных вакцин[137]. Если вакцинация была случайно проведена на фоне беременности, или женщина забеременела ранее, чем через 4 недели после вакцинации КПК или прививки против ветряной оспы, то необходимо ее проконсультировать о теоретических аспектах беспокойства по поводу здоровья плода; однако вакцинация КПК или против ветряной оспы во время беременности не должна считаться поводом для прерывания беременности[310-311].

Лица, вакцинированные КПК, не передают вакцинные вирусы контактирующим с ними людям[310]. Передача вакцинного вируса ветряной оспы другим лицам происходит редко[137]. Вакцины КПК и против ветряной оспы следует вводить детям и другим домашним контактам беременной женщины в соответствии с показаниями. Младенцы, проживающие в одном домохозяйстве с беременными женщинами, должны прививаться ротавирусной вакциной в соответствии с тем же календарем, что и другие младенцы, проживающие в семьях без беременных женщин[137,310].

Коклюш – это высококонтагиозное и потенциально фатальное заболевание, предотвращаемое с помощью вакцин, которое продолжает регистрироваться в виде вспышек по всему миру, несмотря на высокие уровни охвата детей вакцинацией[312]. Самая высокая заболеваемость коклюшем, его осложнений и большинство случаев смерти из-за коклюша регистрируются среди младенцев, которые были слишком малы для вакцинации (в возрасте < 2 месяцев) или были неполностью привиты (в возрасте < 6 месяцев)[312,313]. Защита младенцев в том возрасте, когда еще рано проводить первичную серию вакцинации АКДС в соответствии с календарем прививок, зависит от наличия пассивных материнских антител к коклюшу; но у беременных женщин титры антител к коклюшу очень низки[315,316]. Для защиты недавно родившихся младенцев исходно рекомендовалось вводить вакцину АбКДС-М со столбнячным анатоксином, уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина и бесклеточным коклюшным компонентом женщинам в послеродовом периоде и близким родственникам ребенка, затем беременным женщинам, ранее не получавшим АбКДС-М, и после этого – всем беременным женщинам при каждой беременности вне зависимости от ранее проведенной вакцинации АбКДС[315,316].

Вакцинация беременных женщин АбКДС-М во втором и третьем триместрах переносится хорошо и индуцирует такой же иммунный ответ, что и у привитых небеременных женщин[313]. Предварительные оценки не выявили какого-либо повышения риска побочных проявлений среди женщин, получивших АбКДС-М во время беременности, или среди их младенцев[313]. Дальнейшие оценки продемонстрировали, что вакцинация матери АбКДС-М приводила к существенно более высоким уровням антител ко всем вакцинным антигенам у младенцев, что отмечалось с самого рождения и до начала серии вакцинации в возрасте 2 месяцев вакцинация матери во время беременности не оказывала сколько-нибудь существенного влияния на реакцию организма младенцев на введение АбКДС[313]. Так как кинетика материнских антител может различаться в разных регионах в зависимости от эпидемиологической ситуации в стране, стратегии применения вакцины, фирменного вакцинного препарата и целевой популяции, требуется проведение более крупных исследований с более длительным периодом наблюдения, чтобы изучить иммунологические реакции организма беременных женщин, определить периодичность ревакцинации с АбКДС-М, а также воздействие на иммунитет новорожденного.

## 6.7. Вакцинация пациентов с туберкулезом

### 6.7.1. Реакция при кожной пробе на туберкулез

Корь, тяжелые острые или хронические инфекции, ВИЧ-инфекция и гипотрофия могут привести к анергическому состоянию, и туберкулиновая кожная проба может дать ложноотрицательные результаты[317-319]. Несмотря на то, что любая живая аттенуированная вакцина против кори, с теоретической точки зрения, может подавить реактогенность туберкулиновой пробы, степень этой супрессии с большой вероятностью будет меньше, чем при острой инфекции, вызванной вирусом кори дикого типа[317]. Несмотря на то, что рутинный скрининг для всех детей с помощью туберкулиновой кожной пробы уже больше не рекомендован, временами ее необходимо провести (например, при поступлении в детский сад, школу, при диспансеризации работников) в то же время, что и вакцинацию корь-содержащей вакциной. Туберкулиновую пробу и вакцинацию против кори можно совместить в рамках одного приема (предпочтительный вариант). Одновременное проведение туберкулиновой пробы и вакцинации против кори не влияет на результаты туберкулиновой пробы через 48-72 часа и позволяет обеспечить надлежащую вакцинацию против кори[137,317]. В ином случае туберкулиновую кожную пробу можно отложить на срок не менее 4 недель после вакцинации, чтобы полностью избавиться от сомнений по поводу теоретически возможного, хоть и транзиторного, подавления реактогенности при туберкулиновой пробе в связи с вакцинацией[317]. Скрининг на туберкулез с помощью туберкулиновой пробы можно провести, а его результаты зарегистрировать, и до вакцинации корь-содержащей вакциной[317]. Этот вариант является наименее предпочтительным, так как приводит к задержке вакцинации против кори. Если у пациента подозревается туберкулез, то вакцину КПК нельзя вводить не только до постановки туберкулиновой пробы, но и после начала терапии туберкулеза, так как вакцина КПК не разрешена для лиц с активной формой туберкулеза, находящихся в умеренно-тяжелом или тяжелом состоянии[137]. При обычном скрининге, когда нет исходных подозрений на туберкулез, туберкулиновую пробу можно проводить одновременно с введением живых вакцин или отложить на 28 дней после вакцинации[137].

Отсутствуют данные о степени возможного подавления реакции на туберкулиновую пробу вследствие введения других живых аттенуированных вирусных вакцин (например, против ветряной оспы или желтой лихорадки). Однако, в отсутствие фактических данных, целесообразно следовать рекомендациям по применению корь-содержащих вакцин при выборе времени для постановки туберкулиновой пробы и введения других живых аттенуированных вирусных вакцин[317]. Если вероятен пропуск возможности для вакцинации, то не следует откладывать прививки только из-за этих теоретических соображений[317]. Так как аналогичные вопросы относятся и к вакцинации от натуральной оспы в связи с теоретически возможным подавлением реакции на туберкулиновую кожную пробу, этот тест нельзя проводить ранее, чем через 4 недели после вакцинации против натуральной оспы[317,320].

В 2005 г. был лицензирован более специфичный тест для диагностики туберкулеза или латентной туберкулезной инфекции. Для проведения анализа секреции гамма-интерферона (IGRA) требуется лишь одно посещение, и этот тест менее чувствителен к эффектам ранее проведенной вакцинации БЦЖ. На проведение анализа по методу IGRA распространяются те же рекомендации относительно интервала между введением живой вакцины и тестом, что и для туберкулиновой пробы (т.е. 28 дней между введением живой вакцины и IGRA, если вакцинация и тест не проводятся в один и тот же день). Это обусловлено тем, что реакция при применении IGRA может быть, так же как и при туберкулиновой пробе, подавлена вследствие действия иммунологических механизмов[321].

В отношении пациентов, у которых предполагается наличие латентной формы туберкулеза, и первая туберкулиновая проба дала отрицательный результат, следует учитывать тот факт, что при последующей туберкулиновой пробе может проявиться более активная реакция; поэтому в

определенных ситуациях рекомендована двухэтапная проба с туберкулином[321]. Так как подобное исследование подразумевает постановку двух туберкулиновых кожных проб (или туберкулиновой пробы, а затем IGRA) с интервалом 1-3 недели, появляется более широкое временное окно, в течение которого репликация живого вакцинного вируса может подавлять реакцию на пробу с туберкулином[321]. Если пациенту введена живая вакцина, то первое введение туберкулина (при двухэтапном режиме проведения туберкулиновой пробы) следует отложить на 4 недели. Если назначены в дальнейшем дополнительные дозы живых вакцин, то их введение следует перенести на период после второй туберкулиновой кожной пробы (или исследования методом IGRA после исходной туберкулиновой пробы)[321].

Проявленная реакция при туберкулиновой кожной пробе или IGRA при отсутствии клинической формы туберкулеза не является противопоказанием к введению каких-либо вакцин, включая живые аттенуированные вирусные вакцины[137,317]. Туберкулез не является противопоказанием к вакцинации, за исключением случаев средней тяжести и тяжелых[137]. Несмотря на то, что отсутствуют какие-либо данные исследований по воздействию вакцины КПК на лиц с ранее нелеченным туберкулезом, имеются некоторые теоретические основания для беспокойства по поводу того, что вакцинация против кори может привести к обострению туберкулеза. В связи с этим рекомендуется начать противотуберкулезную терапию лицам с ранее нелеченным активным туберкулезом до введения вакцины КПК[137]. Также до введения живых аттенуированных вакцин целесообразно задуматься о наличии иммуносупрессии у вакцинируемого (например, при ВИЧ-инфекции)[137].

### 6.7.2. Скрининг лиц, привитых вакциной БЦЖ (бацилла Кальметта – Герена)

У лиц, привитых БЦЖ, чувствительность к туберкулину будет серьезно варьировать, что обусловлено тем, какой штамм был использован в БЦЖ-вакцине, а также к какой группе относится привитый[322]. Наличие или размер папулы при проведении кожной пробы с туберкулином у лица, привитого БЦЖ, не является прогностическим фактором того, обеспечит ли вакцинация БЦЖ какую-либо защиту от заболевания туберкулезом или нет[323]. Более того, размер реакции на туберкулиновую пробу у привитого БЦЖ не является фактором, определяющим, вызвана ли реакция инфекцией Mycobacterium tuberculosis или ранее проведенной БЦЖ-вакцинацией[323].

Проведение кожной пробы с туберкулином не противопоказано лицам, вакцинированным БЦЖ, и результаты пробы у этих лиц используются при постановке или для исключения диагноза инфекции M. tuberculosis[324]. Следует предположить диагноз латентной туберкулезной инфекции и рассмотреть необходимость назначения лечения у любого лица, вакцинированного БЦЖ, у которого размер индурации после туберкулиновой кожной пробы более 15 мм, особенно, при наличии следующих обстоятельств[137,322-324]:

- человек, привитой БЦЖ, контактировал с другим человеком, больным заразной формой туберкулеза, особенно если последний уже инфицировал других *M. tuberculosis*;
- человек, привитой БЦЖ, родился или проживал в стране с высокой распространенностью туберкулеза;
- человек, привитый БЦЖ, постоянно контактирует с группами населения, в которых распространенность туберкулеза высока. К таким лицам можно отнести некоторых медицинских работников, сотрудников и волонтеров, работающих в приютах для бездомных и в центрах лечения наркозависимых.

Следует рассмотреть возможность лечения латентной туберкулезной инфекции у лиц, привитых БЦЖ, у которых индурация после туберкулиновой пробы превысила 5 мм, если они инфицированы ВИЧ и подвергаются риску инфекции M. tuberculosis[323]. Лиц, привитых БЦЖ, у которых отмечена положительная реакция на туберкулиновую кожную пробу, но у которых нет туберкулеза, следует обследовать детальнее и решить вопрос о лечении латентной туберкулезной инфекции[323].

Туберкулез может предполагаться у лиц, привитых БЦЖ, у которых выявлены симптомы, подозрительные на туберкулез[323].

### 6.7.3. Клиническая эффективность БЦЖ

Эффективность БЦЖ-вакцинации и ее влияние на политику иммунизации будут различаться между странами с высокой и низкой заболеваемостью туберкулезом, особенно, если говорить об экономической эффективности разных политик[324]. Страны, в которых реализуется политика вакцинации БЦЖ при рождении ребенка, обычно относятся к странам с высокой заболеваемостью туберкулезом (> 20/100 000, по данным Европейского Центра профилактики и контроля заболеваний, ECDC)[324]. Принимая во внимание неоптимальный контроль туберкулеза, особенно в странах с высоким бременем этого заболевания, целесообразно оптимизировать применение БЦЖ. Проводилось исследование[324], результаты которого служат в поддержку вакцинации детей в ближайшие сроки после рождения для профилактики как туберкулезной инфекции, так и заболевания туберкулезом. В результате этого исследования продемонстрировано, что БЦЖ обеспечивает защиту от туберкулезной инфекции (тяжелой и диссеминированной формы у детей в возрасте < 1 года) в различных эпидемиологических условиях и независимо от типа анализа на секрецию гамма-интерферона для выявления инфекции[324]. В рамках будущих исследований новых вакцин-кандидатов необходимо изучить эффективность новой вакцины в отношении предупреждения туберкулезной инфекции и раннего/позднего прогрессирования в активную форму заболевания.

### 6.7.4. Ревакцинация с БЦЖ

Систематический обзор[324] девяти исследований не продемонстрировал каких-либо значимых различий в показателях заболеваемости туберкулезом (0,57-1,74), относительном риске (0,39-0,59) и отношении рисков (1,20; 0,77-1,89) между ревакцинированной и контрольной группами. Кроме того, не выявлено значимого различия в относительном риске развития нежелательных реакций (2,3; 0,67-7,80) и в эффективности вакцины (8; -77-52), однако отмечалось значительное усиление иммунной реакции в ревакцинированной группе[324]. В итоге на основании оценки исходов (заболевание туберкулезом, смертность от туберкулеза, нежелательные реакции и эффективность вакцинации) был сделан вывод о том, что ревакцинация БЦЖ не обеспечивает значимой дополнительной защиты[324]. Результаты этого систематического обзора поддерживают рекомендации ВОЗ 1995 г. относительно отказа от ревакцинации БЦЖ[325].

Несмотря на то, что ревакцинация не обеспечивает дополнительной защиты от туберкулеза, БЦЖ-вакцинация защищает от тяжелых форм туберкулеза и от развития туберкулеза у детей[326]. По результатам ряда мета-анализов защитный эффект при однократном введении дозы БЦЖ достигает 73-86%[324]. В ходе исследования, проведенного в Бразилии среди подростков в возрасте 15-20 лет, получивших БЦЖ при рождении, отмечен продленный защитный эффект первой дозы вакцины, составлявший 9-58%[327].

### 6.7.5. Скрининг на тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) в странах с всеобщей вакцинацией БЦЖ

ТКИД представляет собой группу генетически-обусловленных состояний, которые характеризуются значительным дефицитом (количественным и функциональным) Т-лимфоцитов и, при определенных формах, В-лимфоцитов и/или NK-клеток[328]. В отсутствие лечебных мероприятий младенцы с типичным ТКИД погибают на ранних этапах жизни вследствие тяжелых и рецидивирующих инфекций[328]. БЦЖ, как и другие живые аттенуированные вакцины, противопоказаны пациентам с ТКИД[329]. Однако учитывая, что БЦЖ обычно вводится при рождении, зачастую пациентов с ТКИД прививают до постановки диагноза иммунодефицита. По оценкам, распространенность осложнений после вакцинации БЦЖ у пациентов с ТКИД выше по сравнению с общей популяцией[329-331], хотя полной определенности по этому вопросу нет. Опыт, накопленный 28 центрами в 17 странах Африки, Америки, Азии и Европы, подтверждает, что (как и предполагалось) осложнения более

распространены у пациентов с ТКИД по сравнению с населением в целом[332]. Недавние исследования выявили, что общее количество Т-лимфоцитов на момент постановки диагноза ТКИД и возраст пациента на момент введения БЦЖ имели тесную корреляцию с повышенной распространенностью осложнений[333].

Охват вакцинацией БЦЖ в мире составляет 88%[334], и вакцина обычно вводится при рождении[335]. До тех пор, пока не появятся более безопасные и эффективные вакцины против туберкулеза, задержка вакцинации БЦЖ до возраста старше 1 месяца, как представляется, будет обоснована для этой очень уязвимой группы населения и для новорожденных, являющихся восприимчивыми к туберкулезу вследствие, например, ВИЧ-инфекции. Более того, задержка с вакцинацией БЦЖ позволяет полноценно провести скрининг на врожденный ТКИД и отказаться от введения противопоказанной вакцины до постановки диагноза. Однако можно сделать две основных оговорки в связи с задержкой вакцинации БЦЖ: 1) «упущенная возможность» привить детей после рождения может привести к снижению охвата вакцинацией; 2) в течение такого «незащищенного» периода времени вероятность повышения риска развития заболеваний, предупреждаемых с помощью БЦЖ, очень низка. Данные, имеющиеся в ВОЗ, указывают на уровень охвата БЦЖ 89,2% в странах, где рекомендуется вакцинация БЦЖ сразу после рождения, и это аналогично охвату третьей дозой АКДС (89%) в тех же странах, хотя обычно третья доза АКДС вводится в возрасте 6 месяцев[336]. Таким образом, не предполагается какого-либо значимого снижения охвата из-за задержки вакцинации БЦЖ. Кроме того, в возрасте до 6 месяцев микобактериальные инфекции, предупреждаемые с помощью БЦЖ, чрезвычайно редки. Исследования по туберкулезному менингиту (заболеванию, предотвращаемому с помощью БЦЖ) у детей продемонстрировали, что средний возраст детей на момент развития этого угрожающего жизни заболевания находится в диапазоне 23-49 месяцев, хотя были описаны несколько случаев, когда заболевание развивалось в первые 6 месяцев жизни, а медиана возраста при начале заболевания составила 12-24 месяца[337-341]. Внесение изменений в политику вакцинации БЦЖ требует широких обсуждений, чтобы сбалансировать потребности населения с сохранным иммунитетом и высокоуязвимых пациентов с иммунодефицитными состояниями.

## 6.8. Вакцинация лиц с ослабленным специфическим иммунитетом или при отсутствии информации о наличии специфического иммунитета

Не следует заново начинать серию вакцинации, если нарушены интервалы между дозами вакцины, так как продолжает работать иммунологическая память[137]. Следующую дозу вакцины в рамках серийной вакцинации следует ввести, как только представится такая возможность, даже если интервал между дозами был превышен[137]. Не следует вводить следующую дозу вакцины, если осталось 4 и более дней до окончания рекомендованного минимального интервала между дозами[137]. Кроме того, если следующая доза вакцины введена за 5 дней и ранее до окончания рекомендованного минимального интервала, эту дозу не учитывают[137]. Дети с неизвестным прививочным статусом должны рассматриваться как непривитые, и вакцинация проводится в соответствии с установленными правилами[137]. Устные заявления о наличии вакцинации не следует принимать, если они не подкреплены документацией; исключением являются только вакцина против гриппа и пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ)[137]. Для пациентов с неопределенным прививочным статусом можно провести серологический анализ, но такой подход обычно не является экономически эффективным, он может повлиять на соблюдение требований по вакцинации и привести к тому, что будут упущены возможности для вакцинации[137].

### 6.8.1. Взаимозаменяемость вакцин от разных производителей

Накоплено достаточно доказательств того, что разные бренды вакцин против гемофильной палочки типа b, гепатита А и гепатита В могут использоваться взаимозаменяемо, и это не влияет

на безопасность, иммуногенность или эффективность вакцинации[343,344]. Однако достоверных данных об иммуногенности разных брендов вакцины АцКДС нет, поэтому вакцинацию АцКДС следует проводить препаратом одного и того же производителя, за исключением случаев, когда исходный бренд не известен или становится недоступным[344]. Вакцинацию откладывать или отменять не следует.

### 6.8.2. Вакцинация детей, прививающихся с задержкой

Предпочтительно, чтобы режимы вакцинации с задержкой были индивидуализированы. В ходе одной и той же прививочной сессии можно вводить любое число живых или инактивированных вакцин поочередно, либо в виде комбинированных препаратов, соблюдая расстояние 5 см между местами введения вакцин. Исключением будут вакцины БЦЖ, против кори и КПК, которые в один и тот же день вводить нельзя[137, 237, 241]. Инактивированные вакцины можно вводить с любым интервалом между ними и другими живыми или инактивированными вакцинами[137, 237, 241]. Если две живые парентеральные вакцины, особенно КПК и против ветряной оспы, а также против желтой лихорадки и живые аттенуированные вакцины против гриппа, не вводятся в один и тот же день, то необходимо обеспечить интервал между ними не менее 4 недель[137, 237, 241]. ОПВ, ротавирусную и пероральную брюшнотифозную вакцины можно давать с любым интервалом между ними и любой живой или инактивированной вакциной[137, 237, 241]. При проведении вакцинации с задержкой рекомендуется максимально сократить интервал между введением доз вакцин, чтобы обеспечить защиту от инфекций как можно раньше.

Таблицы с режимами вакцинации с задержкой позволяют запланировать, сколько потребуется доз вакцин, и как наиболее рационально организовать посещение детей и совместить вакцины для непривитых детей и детей, не закончивших первичную серию вакцинации[137, 237, 241]. На рис. 8 представлена сводка рекомендаций относительно прерванной или проводимой с задержкой плановой вакцинации, содержащихся в документах с изложением позиции ВОЗ применительно к отдельным вакцинам.

## Рис. 8. Сводка рекомендаций из документов с изложением позиции ВОЗ относительно прерванной или проводимой с задержкой плановой вакцинации

| Антиген | | Возраст для введения 1-й дозы | Число доз в первичной серии (мин. интервал между дозами)** | Прерванная первичная серия*** | Вакцинация для начавших серию с задержкой | | Ревакцинация (бустерные дозы) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Возраст <12 месяцев | Возраст >12 месяцев | |
| Рекомендации для всех | | | | | | | |
| БЦЖ[1] | | Как можно скорее после рождения | 1 доза | НП | 1 доза | Не рекомендуется | Не рекомендуется |
| Вакцина против гепатита B[2] | | Как можно скорее после рождения (<24 часов) | Доза при рождении в первые <24 часов плюс 2-3 дозы в комбинации с АКДС (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 3 дозы | 3 дозы | Не рекомендуется |
| Вакцины против полиомиелита[3] | ОПВ+ИПВ | 6 недель (см. примечание о дозе при рождении) | 4 дозы (доза ИПВ вводится с дозой ОПВ, начиная с 14 недель) (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 4 дозы (ИПВ вводится с 1-й дозой ОПВ) | 4 дозы (ИПВ вводится с 1-й дозой ОПВ) | Не рекомендуется |
| | ИПВ/ОПВ последовательно | 8 недель (ИПВ 1*) | 1-2 дозы ИПВ и 2 дозы ОПВ (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 1-2 дозы ИПВ и 2 дозы ОПВ | 1-2 дозы ИПВ и 2 дозы ОПВ | Не рекомендуется |
| | ИПВ | 8 недель | 3 дозы (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 3 дозы | 3 дозы | Если первичная серия начата в возрасте <2 мес., то ревакцинация проводится не ранее, чем через 6 мес. после введения последней дозы |
| АКДС[4] | | 6 недель (миним.) | 3 дозы (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 3 дозы | 3 дозы с интервалом 2 мес. между 1 и 2-й дозами, и 6-12 мес. между 2 и 3-й дозами (если >6 лет, то только с бесклеточным коклюшным компонентом; если >7 лет, то использовать АДС-М) | Ревакцинация АКДС в возрасте 1-6 лет (лучше на 2-м году жизни); применять АбКДС, если >6 лет, и АбКДС-М, если >7 лет)<br>Ревакцинация АДС-М в подростковом, взрослом возрасте или при беременности (всего 6 доз, если первичная серия проведена в детском возрасте) |
| Вакцина против гемофильной палочки типа b (Haemophilus influenzae type b)[5] | Вариант 1 | 6 недель (мин.) | 3 дозы (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 3 дозы | | Нет |
| | Вариант 2 | | 2-3 дозы (8 недель, если 2 дозы; 4 недели, если 3 дозы) | | 2-3 дозы | | Не ранее, чем через 6 месяцев (мин.) после последней дозы |
| Пневмококковая (конъюгированная) вакцина[6] | | 6 недель (мин.) | 3 дозы вместе с АКДС (4 недели) или 2 дозы (8 недель) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 2-3 дозы | 1-2 года: 2 дозы<br>2-5 лет при высоком риске инфекции: 2 дозы | Ревакцинация в 9-15 мес., если был 2-дозовый режим; дополнительная бустерная доз, если ВИЧ+ или недоношенность |

| Антиген | | Возраст для введения 1-й дозы | Число доз в первичной серии (мин. интервал между дозами)** | Прерванная первичная серия*** | Вакцинация для начавших серию с задержкой | | Ревакцинация (бустерные дозы) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Возраст <12 месяцев | Возраст >12 месяцев | |
| Ротавирусные вакцины[7] | Rotarix (Ротарикс) | 6 недель (мин.) | 2 дозы вместе с АКДС (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 2 дозы | Если возраст >24 мес. – ограниченная польза | Не рекомендуется |
| | RotaTeq (РотаТек) | 6 недель (мин.) | 3 дозы вместе с АКДС (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 3 дозы | Если возраст >24 мес. – ограниченная польза | Не рекомендуется |
| Коревая вакцина[8] | | 9 или 12 мес. (мин. – 6 мес., см. примечание) | 2 дозы (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 2 дозы | 2 дозы | Не рекомендуется |
| Краснушная вакцина[9] | | 9 или 12 мес. | 1 доза вместе с корь-содержащей вакциной | НП | 1 доза | 1 доза | Не рекомендуется |
| Вакцина против ВПЧ[10] | | Как можно скорее после возраста 9 лет | 2 дозы (6 мес.) | Если 1-я доза введена до 15 лет, то возобновление без повтора предыдущих доз | НП | Девочки: 9-13 лет, 2 дозы (см. примечание) | Не рекомендуется |

| Антиген | | Возраст для введения 1-й дозы | Число доз в первичной серии (мин. интервал между дозами)** | Прерванная первичная серия*** | Вакцинация для начавших серию с задержкой | | Ревакцинация (бустерные дозы) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Возраст <12 месяцев | Возраст >12 месяцев | |
| Рекомендации для детей, проживающих в определенных регионах | | | | | | | |
| Вакцина против японского энцефалита[11] | С использованием клеток мозга мышей | 1 год | 2 дозы (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 2 дозы | 2 дозы | После 1 года и каждые 3 года до возраста 10-15 лет |
| | Живая аттенуированная | 9-12 мес. | 1 доза | НП | 1 доза | 1 доза | После 1 года |
| Вакцина против желтой лихорадки[12] | | 9-12 мес. | 1 доза вместе с корь-содержащей вакциной | НП | 1 доза | 1 доза | Не рекомендуется |
| Клещевой энцефалит[13] | FSME-Immun ® и Encepur® | >1 года | 3 дозы (1-3 мес. между 1 и 2-й дозами; 12 мес. между 2 и 3-й дозами) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 3 дозы | 3 дозы | Не менее 1 бустерной дозы |
| | TBE_ Moscow и Энцевир® | >3 лет | 3 дозы (1-7 мес. между 1 и 2-й дозами; 12 мес. между 2 и 3-й дозами) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 3 дозы | 3 дозы | Каждые 3 года |

| Антиген | | Возраст для введения 1-й дозы | Число доз в первичной серии (мин. интервал между дозами)** | Прерванная первичная серия*** | Вакцинация для начавших серию с задержкой | | Ревакцинация (бустерные дозы) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Возраст <12 месяцев | Возраст >12 месяцев | |
| Рекомендации для детей из групп высокого риска | | | | | | | |
| Брюшнотифозная вакцина[14] | Vi-полисахаридная | 2 года (мин.) | 1 доза | НП | Не рекомендуется | 1 доза | Каждые 3 года |
| | Ty21a | Капсулы в 5 лет (мин.) (см. примечание) | 3-4 дозы (в 1 день) (см. примечание) | Если перерыв между дозами <21 дня, то возобновление без повтора предыдущих доз; если >21 дня, следует заново провести первичную серию | Не рекомендуется | >5 лет: 3-4 дозы | Каждые 3-7 лет |
| Противохолерная вакцина[15] | Ducoral (WC-r8S) | 2 года (мин.) | 2-5 лет: 3 дозы<br>>6 лет: 2 дозы<br>(>7 дней) | Если интервал после последней дозы > 6 недель, следует заново провести первичную серию | Не рекомендуется | 2-5 лет: 3 дозы<br>>6 лет: 2 дозы | 2-5 лет: каждые 6 мес. Если задержка ревакцинации >6 мес., следует повторить первичную серию<br>>6 лет: каждые 2 года. Если задержка ревакцинации >2 лет, следует повторить первичную серию |
| | Shanchol и mORCVAX | 1 год (мин.) | 2 дозы (2 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | Не рекомендуется | 2 дозы | После 2 лет |
| Менингококковая вакцина[16] | МенА, конъюгированная | 1-29 лет | 1 доза | НП | Не рекомендуется | 1 доза | |
| | МенС, конъюгированная | 2-11 мес. | 2 дозы (8 недель мин.) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 2 дозы | 1 доза | В возрасте 2-11 мес. – через 1 год |
| | | >12 мес. | 1 доза | НП | | | |
| | Четырехвалентная конъюгированная | 9-23 мес. | 2 дозы (12 недель мин.) | Возобновление без повтора предыдущих доз | 2 дозы | 1 доза | |
| | | >2 лет | 1 доза | НП | | | |
| Вакцина против гепатита А[17] | | 1 год (мин.) | Не менее 1 дозы | | Не рекомендуется | Не менее 1 дозы | Не рекомендуется |
| Антирабическая вакцина[18] | | По показаниям | 3 дозы (интервал 7 дней между 1 и 2-й дозами; 14-21 день между 2 и 3-й дозами) | Возобновление без повтора предыдущих доз; интервал между двумя последними дозами должен составлять не менее 14 дней | 3 дозы | 3 дозы | Только если характер работы подразумевает частый и постоянный риск заражения |
| Рекомендации в отношении вакцинации детей с определенными характеристиками в рамках программы иммунизации | | | | | | | |
| Эпидемический паротит[19] | | 12-18 мес. | 2 дозы вместе с корь-содержащей вакциной (4 недели) | Возобновление без повтора предыдущих доз | Не рекомендуется | 2 дозы | Не рекомендуется |
| Вакцина против гриппа (инактивированная)[20] | | 6 мес. (мин.) | <9 лет: 2 дозы<br>>9 лет: 1 доза | Возобновление без повтора предыдущих доз | 2 дозы | <9 лет: 2 дозы<br>>9 лет: 1 доза | Ревакцинация ежегодно, 1 доза |

БЦЖ - бацилла Кальметте-Герена; НП - неприменимо; АКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина; ОПВ - пероральная полиомиелитная вакцина; ИПВ - инактивированная полиомиелитная вакцина; ВПЧ - вирус папилломы человека.

В таблице 19 представлена рекомендованная схема вакцинации, проводимой с задержкой. Другие вакцины могут вводиться после обсуждения с родителями.

**Таблица 19. Рекомендуемая схема вакцинации непривитого ребенка**

| Посещение | Рекомендуемые вакцины |
|---|---|
| Первое | Коревая (КПК, если возраст > 12 месяцев)<br>АцКДС 1/ АбКДС 1 (АбКДС-М, если возраст ≥ 7 лет)<br>ОПВ 1/ ИПВ 1 (только если возраст < 5 лет)<br>Hib-вакцина 1 (только если возраст < 5 лет)<br>Против гепатита В 1 |
| Второе (через 1 месяц после первого посещения) | БЦЖ (только если возраст < 5 лет)<br>АцКДС 2/ АбКДС 2 (АДС-М, если возраст ≥ 7 лет)<br>ОПВ 2 (если ранее применяли ОПВ)<br>Против гепатита В 2<br>Hib-вакцина 2 (если возраст < 15 месяцев) |
| Третье (через 1 месяц после второго посещения) | ОПВ 3/ ИПВ 2<br>КПК (если возраст > 12 месяцев)<br>Брюшнотифозная вакцина (если возраст > 2 лет) |
| Четвертое (через 6 месяцев после третьего посещения) | АцКДС 3/ АбКДС 3 (АДС-М, если возраст ≥ 7 лет)<br>ОПВ 4/ ИПВ 3<br>Против гепатита В 3 |

КПК - вакцина против кори-паротита-краснухи; АцКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом; АбКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом; АбКДС-М - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом и уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина; ОПВ - пероральная полиомиелитная вакцина; ИПВ - инактивированная полиомиелитная вакцина; Hib-вакцина - вакцина против гемофильной палочки типа b; АДС-М - анатоксины дифтерийный и столбнячный с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина.

## 6.9. Вакцинация путешественников

Рекомендации относительно вакцинации путешественников определяются эпидемиологической ситуацией с эндемичными заболеваниями, регистрируемыми в странах посещения, продолжительностью поездки и характером/условиями путешествия[137]. Врачи должны проверить актуальность прививок и ввести вакцины, необходимые для выезда на конкретную территорию. Например, жителям Индии часто рекомендуют пройти вакцинацию против желтой лихорадки, если они выезжают в Южную Америку и страны Африки к югу от Сахары, против полиомиелита и менингококковой инфекции при совершении хаджа в Саудовской Аравии и вакцинацию четырехвалентной менингококковой вакциной при посещении стран, входящих в африканский менингитный пояс[345-348]. Лицам, планирующим поездку в Индию, обычно рекомендуют привиться от брюшного тифа, гепатита А, гепатита В, а также от бешенства и японского энцефалита (если поездка совершается в сельские районы, эндемичные по японскому энцефалиту, в определенный период года)[347].

В таблице 20 представлены примеры наиболее часто встречающихся заболеваний, предотвращаемых с помощью вакцин, и режимы вакцинации.

**Таблица 20. Наиболее распространенные заболевания, предотвращаемые с помощью вакцин, и режимы вакцинации**

| Вакцина | Планируемая поездка | Режим вакцинации |
|---|---|---|
| Менингококковая | Соединенное Королевство, США, эндемичные территории<br>Африка и Саудовская Аравия | Две дозы с интервалом 4-8 недель |
| Против желтой лихорадки | Эндемичные территории | За 10 дней до поездки |
| Противохолерная | Эндемичные территории или территории, на которых зарегистрирована вспышка холеры | Две дозы пероральной вакцины с интервалом в 1 неделю |
| Против японского энцефалита B | Эндемичные территории | Однократное введение (в возрасте ≤ 15 лет) |
| Антирабическая (в качестве профилактики) | Пеший туризм | Дни: 0, 7 и 28 |

# 7. Выводы

**Отказ от вакцинации – это АКТИВНОЕ решение.**

**Минимальные риски, связанные с вакцинацией, полностью нивелируются при сравнении с рисками для здоровья в случае непривитости.**

# 8. Клинические случаи

## 8.1. Клинический случай 1

В вашу клинику на плановую вакцинацию принесли 2-месячного ребенка, рожденного недоношенным (гестационный возраст на момент рождения – 32 недели) и страдающего детским церебральным параличом (ДЦП), что явилось следствием перивентрикулярной лейкомаляции. Мать сообщает, что у ребенка в течение последних 2 дней наблюдается диарея, и, кроме того, ребенок получает антибиотики уже 10 дней для лечения фаринготонзиллита. При физикальном обследовании у ребенка прослушиваются усиленные кишечные шумы без какой-либо другой острой патологии. Просьба ответить на следующие вопросы по поводу данного пациента:

### Вопрос 1. Можно ли на этом приеме привить ребенка вакцинами АцКДС, Hib и против гепатита B?

1. Нет, у этого ребенка несколько абсолютных противопоказаний к вакцинации (недоношенность, ДЦП).

2. Нет, ребенка нельзя прививать на этом приеме, но следует назначить другой день для проведения вакцинации после того, как завершится острый эпизод диареи.
3. Да, я не буду упускать возможность привить этого ребенка.
4. Нет, так как антибиотики могут повлиять на выработку иммунного ответа на вакцину

*Ответ на B1:*

**Отсутствуют доказательства того, что острое заболевание снижает эффективность вакцинации или повышает риск развития побочных реакций после вакцинации.** Однако при средней тяжести или тяжелом остром заболевании в качестве меры предосторожности следует отсрочить введение каких-либо вакцин до улучшения состояния. Легкие заболевания (такие как средний отит, инфекции верхних дыхательных путей и диарея) не являются противопоказаниями к вакцинации. Дети с легкими острыми заболеваниями, такими как незначительная лихорадка, инфекции верхних дыхательных путей, простуды, средний отит и легкая диарея, должны прививаться в соответствии с календарем прививок. В рамках ряда крупных исследований[137,349] было продемонстрировано, что маленькие дети с этими заболеваниями отвечают на коревую вакцину столь же успешно, что и дети без этих состояний. Отсутствуют какие-либо данные о том, что легкая диарея снижает успешность вакцинации младенцев. Если ребенок грудного или более старшего возраста не выглядит больным, и родители не сообщают о заболевании в день вакцинации, то нет необходимости измерять температуру до введения прививки. Решение о проведении вакцинации должно основываться на оценке общего состояния вакцинируемого, а не на показателях температуры тела.

**Не следует откладывать вакцинацию, если проводится терапия антибиотиками.** Антибиотики не влияют на формирование иммунной реакции при введении большинства вакцин. Единственные часто используемые противомикробные препараты, которые инактивируют живую вакцину, – это препараты группы сульфаниламидов, которые инактивирует пероральную брюшнотифозную вакцину, и поэтому ее вводят не менее чем через 72 часа после последней дозы сульфаниламида. В некоторых ситуациях на репликацию вакцинного вируса могут повлиять противовирусные препараты, поэтому не следует вводить живую аттенуированную вакцину против гриппа ранее, чем через 48 часов после прекращения специфической противогриппозной терапии (амантадин, римантадин, занамивир, осельтамивир). Если возможно, противовирусные препараты для лечения инфекций, вызываемых вирусами герпеса, такие как ацикловир и фамцикловир, следует отменить за 24 часа до введения вакцины против ветряной оспы.

### Вопрос 2. Будет ли недоношенность ограничивающим фактором/противопоказанием к вакцинации?

1. Да, недоношенному ребенку нельзя вводить ротавирусную вакцину из-за незрелости желудочно-кишечного тракта.
2. Да, недоношенному ребенку нельзя вводить первую дозу вакцины против гепатита B, пока вес ребенка не превысит 2500 г.
3. Да, недоношенному ребенку нельзя вводить вакцины с коклюшным компонентом из-за незрелости иммунной системы
4. Все предыдущие ответы неверны.

*Ответ на B2:*

**Недоношенность не является противопоказанием к вакцинации.** Совершенно наоборот: недоношенные дети подвергаются более высокому риску развития инфекционных заболеваний, и течение ряда заболеваний будет более тяжелым, чем у детей, родившихся в срок. По этим причинам чрезвычайно важно обеспечить своевременную вакцинацию недоношенных детей.

### Вопрос 3. Можно ли этому недоношенному ребенку проводить вакцинацию против ротавирусной инфекции?

1. У этого ребенка уже наблюдается острый эпизод гастроэнтерита, и поэтому ротавирусная вакцинация больше не показана.
2. Как только ребенок выздоровеет, ему следует ввести первую дозу ротавирусной вакцины, предпочтительно до достижения возраста 15 недель.
3. Следует отложить введение первой дозы ротавирусной вакцины до возраста 3 месяца.
4. У ребенка легкое острое заболевание, и его можно прививать.

*Ответ на В3:*

**Имеется очень мало противопоказаний** к применению ротавирусных вакцин:

- Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) в анамнезе после введения предыдущей дозы ротавирусной вакцины или на любой компонент вводимой вакцины.
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит; для детей с подтвержденным или подозреваемым нарушением иммунитета следует индивидуально оценить соотношение риска и пользы вакцинации. Дети и взрослые с нарушенным иммунитетом вследствие врожденного иммунодефицита, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или солидных органов временами сталкиваются с тяжелым или длительным ротавирусным гастроэнтеритом.
- Инвагинация кишечника в анамнезе, так как дети, перенесшие инвагинацию кишечника, подвергаются более высокому риску инвагинации после вакцинации по сравнению с детьми без этой патологии.

Средней тяжести или тяжелое острое заболевание с лихорадкой или без нее относится к мерам предосторожности при применении всех вакцин и, соответственно, ротавирусной вакцины. Однако не следует задерживать вакцинацию из-за наличия легких заболеваний дыхательных путей или других легких острых заболеваний с лихорадкой или без нее. В нашем случае у пациента была диарея, которая, вероятнее всего, связана с приемом антибиотиков, и ротавирусную вакцинацию можно проводить без опасений, хотя некоторые авторы[350] считают диарею при остром гастроэнтерите поводом для переноса ротавирусной вакцинации на более поздний срок. Общее правило состоит в том, что ротавирусную вакцину не следует вводить младенцам со средней тяжести или тяжелым острым гастроэнтеритом до улучшения состояния.

Младенцев с легкой формой острого гастроэнтерита прививать можно, особенно если задержка вакцинации может стать существенной, приводя к тому, что возраст ребенка может не позволить в дальнейшем получить вакцину (например, возраст > 15 недель перед началом серии ротавирусной вакцинации). Даже задокументированный эпизод острого ротавирусного гастроэнтерита в результате естественного инфицирования в анамнезе не является противопоказанием к вакцинации против ротавирусов.

В ряде стран с низким и средним уровнями доходов окно для ротавирусной вакцинации расширено (до возраста 3 лет), так как число дополнительных жизней, спасенных благодаря устранению возрастных ограничений, значительно превосходит число дополнительных случаев смерти в связи с вакцинацией вследствие инвагинации кишечника. В остальных ситуациях следует строго следовать установленным возрастным ограничениям для ротавирусной вакцинации (начало – к возрасту 15 недель и завершение – к 32 неделям).

### Вопрос 4. У этого ребенка детский церебральный паралич как следствие недоношенности. Какое из следующих утверждений верно?

1. ДЦП относится к абсолютным противопоказаниям к вакцинации.
2. Вакцинация не противопоказана, но требует модификации календаря прививок.
3. Ребенка можно прививать в обычном режиме.
4. Ребенка можно прививать в обычном режиме, но без применения вакцин, содержащих коклюшный антиген.

*Ответ на В4:*

**Хронические заболевания могут повышать риск инфицирования и/или развития более тяжелой формы заболевания при инфицировании, что обусловливает высокую значимость профилактики посредством вакцинации.** Кроме того, у таких пациентов повышен риск нозокомиального заражения управляемыми инфекциями вследствие более высокой вероятности длительной госпитализации и частых обращений в амбулаторную сеть в связи с хроническим заболеванием. Таким образом, особенно важно, **чтобы лица с хроническими заболеваниями, но с сохранным иммунитетом прививались вовремя как живыми, так и инактивированными вакцинами в соответствии с календарем плановых профилактических прививок.** У этой группы населения вакцины могут оказаться менее иммуногенными. В идеале **вакцинацию следует проводить на ранних этапах развития хронического заболевания**, когда реакция со стороны иммунной системы с большей вероятностью будет аналогична той, что отмечается у других лиц того же возраста без хронических медицинских состояний.

В случае иммуносупрессии или при необходимости иммуносупрессивной терапии требования и рекомендации применительно к вакцинации могут измениться, и график вакцинации следует внимательно проанализировать, особенно в отношении живых вакцин.

У рассматриваемого пациента стабильная хроническая неврологическая патология, поэтому этого ребенка можно и нужно прививать в обычном режиме.

### Вопрос 5. Недоношенный ребенок находится на грудном вскармливании. Какое из следующих утверждений является верным?

1. Грудное вскармливание может нарушить выработку иммунного ответа у ребенка, но без клинических последствий.
2. Следует отсрочить проведение вакцинации до завершения грудного вскармливания.
3. Грудное вскармливание влияет только на действие ротавирусной вакцины.
4. Дети на грудном вскармливании должны быть вакцинированы в соответствии с рекомендуемыми календарями прививок.

*Ответ на В5:*

Грудное вскармливание не снижает интенсивность иммунного ответа на традиционные вакцины для детей и не является противопоказанием к введению каких-либо вакцин, за исключением вакцины против натуральной оспы. Не следует проводить вакцинацию против желтой лихорадки среди кормящих женщин. Однако если кормящая грудью мать не имеет возможности отменить или отложить поездку в регионы, эндемичные по желтой лихорадке, в которых риск заражения высок, рекомендуется провести ее вакцинацию. Грудное вскармливание не усиливает пассивный иммунитет к управляемым инфекциям, обусловленный материнскими антителами, за исключением, возможно, Haemophilus influenzae типа b. Младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, должны пройти вакцинацию в соответствии с рекомендованными календарями прививок.

Несмотря на то, что вакцинный вирус краснухи может обнаруживаться в грудном молоке, инфицирование младенцев происходит редко. Грудное вскармливание и недоношенность (гестационный возраст < 37 недель при рождении) не оказывают сколько-нибудь значимого негативного влияния на формирование иммунного ответа при применении ротавирусной вакцины, что было доказано в рамках недавних исследований в Африке и Азии[351-353].

## 8.2. Клинический случай 2

В вашу клинику привезли 18-месячного мальчика с жалобами на эпизод тонико-клонических судорог, который продолжался 2 минуты и самостоятельно прекратился. У ребенка температура 38,5°C. За день до этого ребенку ввели вакцину АцКДС-Hib-ГепВ. В результате сбора анамнеза и физикального обследования других патологических проявлений не обнаружено. Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы по этому пациенту:

### Вопрос 1. Как вы расцениваете этот случай?

1. У ребенка развились фебрильные судороги вследствие стимуляции ЦНС вакцинацией.
2. У ребенка развились фебрильные судороги из-за высокой температуры, которая, в свою очередь, вероятно связана с вакцинацией.
3. У ребенка признаки эпилепсии, ему следует назначить противоэпилептические препараты; проведение дальнейших прививок противопоказано.
4. У ребенка эпилепсия развилась вследствие вакцинации.

*Ответ на В1:*

**Фебрильные судороги могут развиваться на фоне любого состояния, вызывающего лихорадку.** При фебрильных судорогах у ребенка зачастую появляются спастические движения или подергивания, также может произойти потеря сознания. Фебрильные судороги обычно продолжаются одну-две минуты и не вызывают стойких неврологических нарушений. Наиболее часто они развиваются на фоне повышения температуры до 38,9°C и более, но фебрильные судороги могут проявиться и при более низкой температуре тела или при разрешении лихорадки. Примерно у 1 из 3 детей с фебрильными судорогами произойдет как минимум еще один эпизод судорог в детском возрасте; у ряда таких детей судороги можно увязать с семейным медицинским анамнезом.

Также причинами могут быть распространенные детские заболевания, такие как простуда, грипп, ушные инфекции или детская розеола (внезапная экзантема).

**Временами вакцины вызывают повышение температуры, но фебрильные судороги после вакцинации встречаются редко.** У детей грудного и младшего возраста риск развития фебрильных судорог наиболее высок: ≤ 5% маленьких детей столкнутся не менее чем с одним эпизодом фебрильных судорог, что обычно связано с каким-нибудь заболеванием. Большинство эпизодов фебрильных судорог наблюдаются у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, а наиболее часто фебрильные судороги развиваются у детей в возрасте 14-18 месяцев.

**Вакцинация позволяет предупредить много случаев фебрильных судорог.** Своевременная вакцинация ребенка в соответствии с рекомендациями предупреждает развитие фебрильных судорог благодаря защите маленьких детей от кори, паротита, краснухи, ветряной оспы, гриппа, пневмококковых инфекций и других заболеваний, которые могут сопровождаться лихорадкой и фебрильными судорогами. Соотношение риска и пользы вакцинации для предупреждения возможных фебрильных судорог всегда склоняется в пользу вакцинации.

## Вопрос 2. Как вы расцениваете это событие в связи с вакцинацией?

1. Эпизод судорог был вызван вакцинацией.
2. Эпизод судорог был связан с вакцинацией во времени.
3. Эпизод судорог никоим образом не связан с вакцинацией.
4. Вакцинация спровоцировала эпилепсию у ребенка.

*Ответ на В2:*

Как и любые лекарства, вакцины могут вызывать побочные реакции. Однако большинство из них носят легкий характер (например, болезненность в руке или незначительное повышение температуры) и самостоятельно разрешаются в течение нескольких дней. **В большинстве случаев имеется только временная связь между введением вакцины и неблагоприятным проявлением у пациента, что не означает наличие причинной связи.** Поэтому следует проявлять осторожность и не делать скоропалительных выводов, а тем более – не заявлять родителям о возможности причинной связи без каких-либо оснований, так как это может стать препятствием к дальнейшей вакцинации.

**Исследования не выявили повышенного риска развития фебрильных судорог после введения бесклеточной коклюшной вакцины, АбКДС, Hib-вакцины, вакцины против гепатита В или ветряной оспы**[159,160,354]. Имеются сведения, что АцКДС (с цельноклеточным коклюшным компонентом) может незначительно повышать риск фебрильных судорог на следующий день после введения вакцины[355]. Однако этот незначительный риск, если он вообще имеется, несопоставим с преимуществами, которые дает вакцинация. Более того, возможные риски не связаны с какими-либо долгосрочными неблагоприятными последствиями[356].

## Вопрос 3. Какую тактику вы выберете относительно дальнейшей вакцинации этого ребенка?

1. Пациента больше нельзя прививать ни этой, ни какой-либо другой вакциной.
2. Пациента больше нельзя прививать этой вакциной, но другими – можно.
3. Пациента можно прививать этой вакциной только в условиях тщательного наблюдения в специализированном отделении на случай развития аллергической реакции на вакцину.
4. Пациента можно прививать этой и другими вакцинами без ограничений и в обычном режиме.

*Ответ на В3:*

Следует объяснить родителям, что вакцины разрабатывают в соответствии с наиболее строгими требованиями к безопасности. В соответствии с законодательством изучение и тестирование вакцины ведется много лет, прежде чем она может пройти регистрацию и выйти на рынок. После начала использования вакцин осуществляется непрерывный мониторинг их безопасности и эффективности. С вакцинацией сопряжены некоторые риски, как с любым другим медицинским вмешательством, но также и значимая доказанная польза. Люди реагируют на введение вакцин по-разному, и нет возможности заранее предсказать с абсолютной точностью реакцию отдельно взятого индивидуума на конкретную вакцину. Каждый вакцинируемый должен быть полностью проинформирован о пользе и риске вакцинации, и все вопросы или сомнения должны обсуждаться с врачом или другим медицинским работником.

Фебрильные судороги у ребенка могут напугать родителей, но практически все дети, у которых наблюдались эпизоды фебрильных судорог, быстро и полностью восстанавливались, без каких-либо последствий для здоровья в будущем. Даже в тех редчайших случаях, когда эпизод фебрильных судорог мог быть связан с введением вакцины АцКДС-Hib-ГепВ, дальнейшая вакцинация этой и другими вакцинами безопасна.

### Вопрос 4. Если имеется подозрение на то, что этот или какой-либо другой случай необычной реакции или клинического проявления может быть связан с вакцинацией, то какие будут ваши дальнейшие действия?

1. Никому ничего не говорить, т.к. это скомпрометирует вакцины.
2. Вакцины не вызывают побочных реакций.
3. Следует сообщить в вышестоящие органы о случившемся, даже если это только подозрение.
4. Следует сообщить в вышестоящие органы о случившемся в соответствии с установленной процедурой, только если вы абсолютно уверены в наличии причинно-следственной связи.

*Ответ на В4:*

Рекомендуется, чтобы все медработники, проводящие вакцинацию, сообщали о любых значимых проблемах со здоровьем вакцинированных или о неожиданных событиях после вакцинации, даже если нет уверенности в том, что событие вызвано вакциной. Сообщать следует о побочных реакциях на вакцину, указанных в информации производителя (листок-вкладыш), а также о любых других клинически значимых или неожиданных проявлениях после вакцинации. Подача извещения о побочном проявлении не означает, что событие вызвано вакциной. В извещение включается следующая информация:

- тип введенной вакцины;
- время/сроки проведения вакцинации;
- сроки развития побочного проявления;
- фоновые заболевания или прием лекарственных препаратов;
- побочные проявления после вакцинации в анамнезе;
- демографическая информация о вакцинированном.

### Вопрос 5. Как вы будете трактовать ситуацию и действовать, если в ту же неделю, когда прививали этого ребенка, еще два ребенка поступили с жалобами на такие же симптомы, и они тоже были привиты этой вакциной в том же учреждении?

1. Я без сомнения посчитаю, что вакцина явилась причиной судорог, и никогда больше не буду прививать других детей вакциной АцКДС-Hib-ГепВ.
2. Я сообщу о событии для проведения дальнейшего расследования по серии вакцины, условиям ее транспортировки и хранения.
3. Я проинформирую родителей о том, что при применении вакцины АцКДС-Hib-ГепВ достоверно повышена частота судорог.
4. Я посчитаю, что это было случайным совпадением, и не буду принимать каких-либо мер.

*Ответ на В5:*

Определение причин побочного проявления после иммунизации может оказаться сложной задачей. После подачи извещения о нежелательном событии приоритетом становится тщательный анализ связи между ППНИ и вакцинацией. Следует продолжать проведение вакцинации среди населения, но если будут выявляться другие случаи такого же побочного проявления при использовании той же вакцины, то следует исключить ошибки при производстве вакцины и нарушения условий транспортировки/хранения. Медицинские работники должны быть проинформированы о новых случаях и проявлять бдительность, но информация для родителей остается неизменной. Тревогу поднимать нельзя до тех пор, пока не будет составлен официальный доклад о причинной связи между вакцинацией и развитием нежелательного события, так как это важно для поддержания доверия к программе иммунизации.

# Библиографические ссылки


1. Milstien, JB. «Regulation of vaccines: strengthening the science base,» Journal Public Health Policy, 2004: 25(2):173–189.
2. Baylor NW, Midthun K. «Regulation and testing of vaccines,» In: Plotkin S, Orenstein W, Offit PA. Vaccines, 5th edition, Philadelphia: Saunders, 2008.
3. World Health Organization. Immunization standards. National regulatory authorities. http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities/role/en/ (Last accessed September 2016).
4. Eldred BE, Dean AJ, McGuire TM, Nash AL. Vaccine components and constituents: responding to consumer concerns. Medical Journal of Australia 2006;184:170-5.
5. Finn TM, Egan W. Vaccine additives and manufacturing residuals in the United States: licensed vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
6. Hurley AM, Tadrous M, Miller ES. Thimerosal-containing vaccines and autism: a review of recent epidemiologic studies. Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 2010;15:173-81.
7. Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. The Lancet Infectious Diseases 2004;4:84-90.
8. Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? Pediatrics 2003;112:1394-401.
9. Orenstein WA, Paulson JA, Brady MT, Cooper LZ, Seib K. Global vaccination recommendations and thimerosal. Pediatrics 2013;131:149-51.
10. Chen RT, Shimabukuro TT, Martin DB, Zuber PLF, Weibel DM, Sturkenboom M. Enhancing vaccine safety capacity globally: a lifecycle perspective. Vaccine. 2015;33(0 4):D46-D54.
11. Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, Hayes SW, Cochi SL, Donlon JA, et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Vaccine. 1994 May;12(6):542-50.
12. World Health Organization. Seven Key Reasons. Why immunization must remain a priority in the WHO European Region. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/84302/Seven_Key_Reasons.pdf (accessed September 2016).
13. Immunisation against infectious disease 1996, Eds. Salisbury DM and Begg NT. En: Edward Jenner, Bicentenary Edition.
14. Duclos P, Delo A, Aguado T, Bilous J, Birmingham M, Kieny MP, Milstien J, Wood D, Tarantola D (2003) Immunization safety priority project at the World Health Organization. Semin Pediatr Infect Dis 14: 233–239.
15. World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF), World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed, Geneva: WHO, 2009.
16. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, World Health Organization, 2012. Available at: www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (accessed May 2016).
17. World Health Organization. Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf (accessed Nov 2015).
18. World Health Organization. Vaccine safety basics: e-learning course. Module 3: adverse events following immunization. Available at: http://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions.html (accessed Feb 2016).
19. Infant mortality and births from 2008 Immunization summary, WHO/UNICEF (The 2010 edition).

20. World Health Organization (WHO). «BCG vaccine: WHO position paper», Weekly Epidemiological Record, Geneva: 2004:79(4):25–40.
21. World Health Organization (WHO). «Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries», Weekly Epidemiological Record, Geneva: 2003:78(28):241–252.
22. World Health Organization (WHO). «Pertussis vaccine: WHO position paper», Weekly Epidemiological Record, Geneva: 2005:80(4):29–40.
23. World Health Organization (WHO). «Measles vaccines: WHO position paper», Weekly Epidemiological Record, Geneva: 2009:84(35):349–360.
24. World Health Organization (WHO). Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization (Third Edition). Available at: http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/12620/9789290617457_eng.pdf (accessed Sep 2016).
25. World Health Organization (WHO). Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf (accessed Jul 2016).
26. World Health Organization (WHO). Mass measles immunization campaigns: reporting and investigating adverse events following immunization (Revision May 2002). Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/en/AEFI_measles_campaigns.pdf (accessed Sep 2016).
27. Brighton collaboration. Case definitions. Available at: https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions/available-definitions.html (accessed Sep 2016).
28. World Health Organization (WHO). Report on Safety of Immunization during Pregnancy. Global Advisory Committee on Vaccine Safety 18 October 2013. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/2_GACVS_pregnancy_report.pdf (accessed Sep 2016).
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60 (No. 2): 26.
30. American Academy of Pediatrics. Passive immunization. In: Pickering LK, editor. Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases. 28th edition. Elk Grove Village, IL; 2009.
31. Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 - Recommendations. Vaccine. 2013 Dec 16;31(52):6170-1.
32. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. Pediatrics. 2009 May;123(5):1412-20.
33. Szilagyi PG, Rodewald LE. Missed opportunities for immunizations: a review of the evidence. J Public Health Manag Pract 1996;2:18-25.
34. Ferriman A. BMJ readers choose the “sanitary revolution” as greatest medical advance since 1840. BMJ : British Medical Journal. 2007;334(7585):111.
35. World Health Organization. Global Vaccine Safety Initiative. Six common misconceptions about immunization. Geneva; www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/immunization_misconceptions/en/index.html.
36. Offit PA, Jew RK. Addressing parents’ concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? Pediatrics 2003;112:1394–401.
37. WHO Letter Reports On Islamic Legal Scholars’ Verdict on the Medicinal Use Of Gelatin Derived From Pork Products. Available at: http://www.immunize.org/concerns/porcine.pdf (accessed Sep 2016).
38. National Network for Immunization Information (NNii). Vaccine components. Human fetal links with some vaccines. 2008. www.immunizationinfo.org/vaccine_components_detail.cfv?id=32 (accessed Jul 2016).
39. Plotkin SA. The History of Rubella and Rubella Vaccination Leading to Elimination. Clin Infect Dis. 2006 43 (Supplement 3): S164-S168.

40. Barr Labs. Package Insert - Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral. 2011. Available:http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM247515.pdf (accessed Dec 2015).
41. GlaxoSmithKline. Package Insert – Havrix. 2011. Available at http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM224555.pdf (accessed Dec 2015).
42. GlaxoSmithKline. Package Insert – Hepatitis A Inactivated & Hepatitis B (Recombinant) Vaccine. 2011. Available at http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM110049.pdf (accessed Dec 2016).
43. Merck & Co, Inc. Package Insert – Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live. 2009. Available:http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM123789.pdf. (accessed Dec 2016).
44. Merck & Co, Inc. Package Insert – MERUVAX II. 2006. Available at http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM142553.pdf (accessed Dec 2016).
45. Merck & Co, Inc. Package Insert – VAQTA – Hepatitis A Vaccine, Inactivated. 2011. Available:http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM110049.pdf. (accessed Dec 2016).
46. Merck & Co, Inc. Package Insert – Varivax (Frozen). 2010. Available at http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM142813.pdf. (accessed Dec 2016).
47. Pontificia Academia Pro Vita. Vatican statement: moral reflections on vaccines prepared from cells derived from aborted human foetuses. Vatican; 2005. www.cogforlife.org/vaticanresponse.htm.
48. Rosenthal D, Dyson S, Pitts M, Garland S. Challenges to accepting a human papilloma virus (HPV) vaccine: a qualitative study of Australian women. Women Health. 2007;45(2):59-73.
49. Betsch C. Overcoming healthcare workers' vaccine refusal – competition between egoism and altruism. Euro Surveill. 2014;19(48):pii=20979.
50. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. BMJ 2000;320:929-32.
51. Mullins RJ, Kemp A, Gold M. Influenza vaccination of the egg-allergic individual. Medical Journal of Australia 2010;193:254-5.
52. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. Clinical and Translational Medicine. 2015;4:3.
53. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? Pediatrics 2002;109:124-9.
54. World Health Organization (WHO), Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Immune overload. 2006. www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/immune_overload (accessed Jul 2016).
55. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. Nature Reviews Immunology 2004;4:553-64.
56. Bedford H, Elliman D. Concerns about immunisation. BMJ 2000;320:240-3.
57. Rieder MJ, Robinson JL. 'Nosodes' are no substitute for vaccines. Paediatr Child Health. 2015 May;20(4):219-22.
58. Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, et al. Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk. Archives of Disease in Childhood 2005;90:567-73.
59. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2004;169:488-93.
60. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Childhood vaccinations and risk of asthma. Pediatric Infectious Disease Journal 2002;21:498-504.

61. Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, et al. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. Vaccine 2004;22:3375-85.

62. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, von Wissmann B, McMenamin J, Ritchie L, et al. Effectiveness of influenza vaccination for preventing influenza-related complications in people with asthma: a systematic review protocol. BMJ Open. 2016 Mar 29;6(3):e010133.

63. Erlewyn-Lajeunesse M, Bonhoeffer J, Ruggeberg JU, Heath PT. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation. Journal of Clinical Pathology. 2007;60(7):737-739. doi:10.1136/jcp.2006.037457.

64. Ehreth J. The global value of vaccination. Vaccine. 2003 Jan 30;21(7-8):596-600.

65. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull World Health Organ. 2008 Feb;86(2):140-6. Review.

66. Bloom DE, et al. The value of immunization. World Economics. 2005 July-Sept; 6(3):15-39.

67. World Health Organization. The Expanded Programme on Immunization. Benefits of immunization. Last updated 1 December 2013. Available at: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/ (Accessed July 2016).

68. Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections. Clinical Microbiology Reviews. 2013;26(4):728-743.

69. WHO, World Health Organization. Influenza (seasonal). Fact sheet nº211. March 2014. Available at: http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html. (Accessed July 2016).

70. Jevsnik M, Ursic T, Zigon N, Lusa L, Krivec U, Petrovec M. Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease. BMC infectious diseases 2012;12:365.

71. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436-1442.

72. Mizgerd JP. Lung infection--a public health priority. PLoS medicine 2006;3:e76.

73. Nair H, Simões EAF, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. The Lancet 2013;381:1380-1390.

74. Bärnighausen T, Bloom DE, Canning D, Friedman A, Levine OS, O'Brien J, Privor-Dumm L, Walker D. Rethinking the benefits and costs of childhood vaccination: the example of the Haemophilus influenzae type b vaccine. Vaccine. 2011 Mar 16;29(13):2371-80.

75. World Health Organization (WHO). Meningococcal meningitis. Available at: http://www.who.int/immunization/diseases/meningitis/en/ (Accessed Sep 2016).

76. World Health Organization (WHO). Annual Report 2013. Available at: http://www.who.int/immunization/diseases/rubella/mri_annual-report_2013.pdf (Accessed Sep 2016).

77. Rümke HC, Oostvogel PM, Van Steenis G, Van Loon AM. Poliomyelitis in The Netherlands: a review of population immunity and exposure between the epidemics in 1978 and 1992. Epidemiol Infect. 1995 Oct;115(2):289-98.

78. Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. Pediatr Infect Dis J. 1987 Apr;6(4):364-71.

79. Hurley AM, Tadrous M, Miller ES. Thimerosal-containing vaccines and autism: a review of recent epidemiologic studies. J Pediatric Pharmacol Ther 2010;15:173–81.

80. World Health Organization (WHO). Poliomyelitis (polio) transmission in Ukraine interrupted, but efforts must continue to protect children. Available at: http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/news/news/2016/05/poliomyelitis-polio-transmission-in-ukraine-interrupted,-but-efforts-must-continue-to-protect-children (Accessed Sep 2016).

81. World Health Organization (WHO). Diphtheria detected in Spain. Available at: http://www.euro.who.int/en/countries/spain/news/news/2015/06/diphtheria-detected-in-spain (Accessed Sep 2016).

82. World Health Organization (WHO). Germany adopts innovative approach to help eliminate measles and rubella. Available at: http://www.euro.who.int/en/countries/germany/news/news/2015/01/germany-adopts-innovative-approach-to-help-eliminate-measles-and-rubella (Accessed Sep 2016).

83. Dennehy PH. Active Immunization in the United States: Developments over the Past Decade. Clinical Microbiology Reviews. 2001;14(4):872-908. doi:10.1128/CMR.14.4.872-908.2001.

84. Bardenheider B, Yusuf H, Schwartz B, Gust D, Barker L, Rodewald L. Are parental vaccine safety concerns associated with receipt of measles-mumps-rubella, diphtheria and tetanus toxoids with acellular pertussis, or hepatitis B vaccines by children? Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:569–75.

85. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. N Engl J Med. 2001;345:656–61.

86. Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage' Curr Opin Neurol. 2007;20:181–7.

87. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet. 2001;68:1327–32.

88. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: A retrospective study. Lancet Neurol. 2006;5:488–92.

89. Poling JS, Frye RE, Shoffner J, Zimmerman AW. Developmental regression and mitochondrial dysfunction in a child with autism. J Child Neurol. 2006;21:170–2.

90. Doja A. Genetics and the myth of vaccine encephalopathy. Paediatrics & Child Health. 2008;13(7):597-599.

91. Sinclair L. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:1355.

92. Lee JW, Melgaard B, Clements CJ, Kane M, Mulholland EK, Olive J-M. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:905.

93. Walker DR. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:1355.

94. Richmond P, Goldbatt first initial. Autism,inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:905. Rouse A. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:905.

95. Bleck D, Prempeh H, Baxter T. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:905-6.

96. Beale AJ. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:906.

97. O.Brien SJ, Jones IG, Christie P. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:906-7.

98. Payne C. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:907.

99. Bedford H, Booy R, Dunn D, DiGuiseppi C, Gibb D, Gilbert R, et al. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:907.

100. Lindley KJ. Autism, inflammatory bowel disease and MMR vaccine. Lancet 1998;351:907-

101. DeStefano F. Age at First Measles-Mumps-Rubella Vaccination in Children with Autism and School-Matched Control Subjects: A Population-Based Study in Metropolitan Atlanta. Pediatrics 2004; 113(2): 259- 66.

102. Lingam R et al. Prevalence of Autism and Parentally Reported Triggers in a North East London Population. Arch Dis Child 2003; 88(8):666-70.

103. Makela A et al. Neurologic Disorders after Measles-Mumps-Rubella Vaccination. Pediatrics 2002; 110:957-63.

104. Madsen KM et al. A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. N Engl J Med 2002; 347(19):1477-82.

105. Black C et al. Relation of Childhood Gastrointestinal Disorders to Autism: Nested Case Control Study Using Data from the UK General Practice Research Database. BMJ 2002; 325:419-21.

106. Taylor B et al. Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Bowel Problems or Developmental Regression in Children with Autism: Population Study. BMJ 2002; 324(7334):393-6.

107. Fombonne E et al. No Evidence for a New Variant of Measles-Mumps-Rubella-Induced Autism. Pediatrics 2001;108(4):E58.

108. Davis RL et al. Measles-Mumps-Rubella and Other Measles-Containing Vaccines Do Not Increase the Risk for Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study from the Vaccine Safety Datalink Project. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155(3):354-9.

109. Dales L et al. Time Trends in Autism and in MMR Immunization Coverage in California. JAMA 2001; 285(9):1183-5.

110. Kaye JA et al. Mumps, Measles, and Rubella Vaccine and the Incidence of Autism Recorded by General Practitioners: A Time Trend Analysis. BMJ 2001; 322:460-63.

111. Afzal MA, et al.Further Evidence of the Absence of Measles Virus Genome Sequence in Full Thickness Intestinal Specimens from Patients with Crohn's Disease. J Med Virol 2000; 62(3):377-82.

112. Taylor B et al. Autism and Measles, Mumps, and Rubella Vaccine: No Epidemiological Evidence for a Causal Association. Lancet 1999;353 (9169):2026-9.

113. Afzal MA et al. Absence of Detectable Measles Virus Genome Sequence in Inflammatory Bowel Disease Tissues and Peripheral Blood Lymphocytes. J Med Virol 1998; 55(3):243-9.

114. Peltola H et al. No Evidence for Measles, Mumps, and Rubella Vaccine-Associated Inflammatory Bowel Disease or Autism in a 14-year Prospective Study. Lancet 1998; 351:1327-8.

115. Nielsen LL et al. Exposure to Measles in Utero and Crohn's Disease: Danish Register Study. BMJ 1998; 316(7126):196-7.

116. Liu Y et al. Immunocytochemical Evidence of Listeria, Escherichia coli, and Strep- tococcus Antigens in Crohn's Disease. Gastroenterology 1995; 108(5):1396-1404.

117. Hornig M et al. P Lack of Association between Measles Virus Vaccine and Autism with Enteropathy: A Case-Control StudyLoS ONE 2008; 3(9): e3140.

118. Baird G et al. Measles Vaccination and Antibody Response in Autism Spectrum Dis- orders. Arch Dis Child 2008; 93(10):832-7.

119. Uchiyama T et al. MMR-Vaccine and Regression in Autism Spectrum Disorders: Negative Results Presented from Japan. J Autism Dev Disord 2007; 37(2):210-7.

120. D'Souza Y et al. No Evidence of Persisting Measles Virus in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Children with Autism Spectrum Disorder. Pediatrics 2006; 118(4):1664-75.

121. Doja A, Roberts W. Immunizations and Autism: A Review of the Literature. Can J Neurol Sci. 2006; 33(4):341-6.

122. Fombonne E et al. Pervasive Developmental Disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and Links with Immunizations. Pediatrics. 2006;118(1):e139-50.

123. Klein KC, Diehl EB. Relationship between MMR Vaccine and Autism. Ann Pharmacother. 2004; 38(7-8):1297-300.

124. Institute of Medicine. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. The National Academies Press: 2004 (www.nap.edu/books/030909237X/ html) .

125. Smeeth L et al. MMR Vaccination and Pervasive Developmental Disorders: A Case- Control Study. Lancet 2004; 364(9438):963-9.

126. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998;351: 637-41.

127. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet 1995;345:1071-4.

128. Daszak P, Purcell M, Lewin J, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Detection and comparative anal-

ysis of persistent measles virus infection in Crohnís disease by immunogold electron microscopy. J Clin Pathol. 1997;50:299-304.

129. Lewin J, Dhillon AP, Sim R, Mazure G, Pounder RE, Wakefield AJ. Persistent measles virus infection of the intestine: con- firmation by immunogold electron micros- copy. Gut 1995;36:564-9.
130. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Wakefield A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. Dig Dis Sci 2000;45:723-9.
131. The editors of the Lancet. Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet2010;375:445.
132. Medical Research Council. Review of Autism Research: epidemiology and causes. December 2001. Available at: http:// www.mrc.ac.uk/pdf-autism-report.pdf. Accessed July 2016.
133. Halsey NA, Hyman SL and the Conference Writing Panel. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. Pediatrics 2001;107:E84 (1-23).
134. American Medical Association. Current scientific data do not support a causal association between autism and the MMR vaccine. Available at: http://www.ama-assn.org/ ama/pub/article/1824-6108.html. Accessed July 2016.
135. IOM. Immunization Safety Review Committee Meeting: MMR Vaccine and Autism. Available at: http://www.iom.edu/ event.asp?id=6693. Accessed July 2016.
136. IOM. Public Access Files: Immunization Safety Review: Meeting Two. Available http://www.iom.edu/file.asp?id=8168. Accessed July 2016.
137. World Health Organization. Adverse events following measles, mumps and rubella vac- cines. Available at: http://www.who.int/ vaccines-diseases/safety/infobank/ mmr.shtml. Accessed July 2016.
138. Access Files: Immunization Safety Review: Meeting Two. http://www.iom.edu/ subpage.asp?id=7553ósite for speakers and audio Accessed July 2016.
139. Strauss B, Bingham M. Does measles- mumps-rubella (MMR) vaccination cause inflammatory bowel disease and autism? Can Commun Dis Rep 2001;27:65-72.
140. Insel R. Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneously administering vaccine components. Ann N Y Acad Sci 1995;754:35 – 47.
141. Heron J, Golding J; ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association. Pediatrics. 114(3): 577-583, 2004.
142. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association. Pediatrics. 114(3): 584-591, 2004.
143. Immunization Safety Review Committee, Institute of Medicine. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. National Academy Press Washington DC 2004.
144. Immunization Safety Review Committee, Institute of Medicine. Immunization Safety Review: Thimerosal - Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders. Stratton K, Gable Am McCormick MC eds. National Academy Press Washington DC 2001.
145. Pichichero ME. Cernichiari E. Lopreiato J. Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. Lancet. 360(9347):1737-1741, 2002.
146. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. JAMA. 290(13):1763-1766, 2003.
147. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. Pediatrics. 112(3 Pt 1):604-606, 2003.

148. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, Shinefield H, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Team. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. Pediatrics. 112(5):1039-1048, 2003.

149. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. Vaccine 2003;21:2003-14.

150. Ray P, Hayward J, Michelson D, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case–control study. Pediatric Infectious Disease Journal 2006;25:768-73.

151. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, Halperin SA, Members of the Canadian Paediatric Society/Health. Canada Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993–2002. Pediatric Infectious Disease Journal 2004;23:568-71.

152. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;(3):CD001478.

153. Nelson KE. Invited commentary: Influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome – is there a risk? American Journal of Epidemiology 2012;175:1129-32.

154. Souayah N, Yacoub HA, Khan HM, et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in the United States, a report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System (1990–2009). Journal of Clinical Neuromuscular Disease 2012;14:66-71.

155. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. American Journal of Epidemiology 2009;169:382-8.

156. Zhou W, Pool V, Iskander JK, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) —United States, 1991–2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52(SS-1): 1–24.

157. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. Drug Safety 2009;32:309-23.

158. Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012;21:1350-8.

159. Kohl KS, Marcy SM, Blum M, et al. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. Clinical Infectious Diseases 2004;39:389-94.

160. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010 May 7;59(RR-3):1-12.

161. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. Expert Rev Clin Immunol. 2013 Apr;9(4):361-73.

162. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. 2011 Feb;36(1):4-8.

163. Demento SL, Eisenbarth SC, Foellmer HG, et al. Inflammasome-activating nanoparticles as modular systems for optimizing vaccine efficacy. Vaccine. 2009;27(23):3013-3021.

164. Esposito S, Prada E, Mastrolia MV, Tarantino G, Codecà C, Rigante D. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background. Immunol Res. 2014 Dec;60(2-3):366-75.

165. Nishino S. Clinical and Neurobiological Aspects of Narcolepsy. Sleep medicine. 2007;8(4):373-399

166. Kumar S, Sagili H. Etiopathogenesis and Neurobiology of Narcolepsy: A Review. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR. 2014;8(2):190-195.

167. Overeem S, Scammell TE, Lammers GJ. Hypocretin/orexin and sleep: implications for the pathophysiology and diagnosis of narcolepsy. Curr Opin Neurol. 2002 Dec;15(6):739-45.
168. Tsujino N, Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. Pharmacol Rev. 2009 Jun;61(2):162-76.
169. Harris T, Wong K, Stanford L, Fediurek J, Crowcroft N, Deeks S. Did narcolepsy occur following administration of AS03-adjuvanted A(H1N1) pandemic vaccine in Ontario, Canada? A review of post-marketing safety surveillance data. Euro Surveill. 2014 Sep 11;19(36) .
170. Ahmed SS, Montomoli E, Pasini FL, Steinman L. The Safety of Adjuvanted Vaccines Revisited: Vaccine-Induced Narcolepsy. Isr Med Assoc J. 2016 Mar-Apr;18(3-4):216-20.
171. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in Children. New England Journal of Medicine. 1999;341(3):173-181.
172. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. Pediatr Dermatol. 2008;25(2):168-173.
173. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. J Pediatr. 2012;161:240-245.
174. Bivings L. Spontaneous regression of angiomas in children: twenty-two years' observation covering 236 cases. J Pediatr. 1954;45(6):643-647.
175. Bowers RE, Graham EA, Tominson KM. The natural history of the strawberry nevus. Arch Dermatol. 1960;82(5):667-670.
176. Jacobs AH. Strawberry hemangiomas: the natural history of the untreated lesion. Calif Med. 1957;86(1):8-10.
177. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. Pediatrics. 2012;130(2):e314-e320.
178. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, et al. Diagnosis and management of infantile hemangioma. Pediatrics 2015;136(4):e1060-1104.
179. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. Arch Dermatol 2001;137(9):1208-13.
180. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. J Pediatr 1996;128(1):141-6.
181. Greene AK, Couto RA. Oral prednisolone for infantile hemangioma: efficacy and safety using a standardized treatment protocol. Plast Reconstr Surg 2011;128(3):743-52.
182. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med 2008;358(24):2649-51.
183. Hogeling M et al. (August 2011). «A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas». Pediatrics 128 (2): e259–e266.
184. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med 2015;372(8):735-46.
185. Brotherton JM, Hull BP, Hayen A, Gidding HF, Burgess MA. Probability of coincident vaccination in the 24 or 48 hours preceding sudden infant death syndrome death in Australia. Pediatrics 2005;115:e643–6.
186. Kuhnert R, Schlaud M, Poethko-Müller C, et al. Reanalyses of case–control studies examining the temporal association between sudden infant death syndrome and vaccination. Vaccine 2012;30:2349–56.
187. Vennemann MM, Butterfaß-Bahloul T, Jorch G, et al. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. Vaccine 2007;25:336–40.
188. Müller-Nordhorn J, Hettler-Chen C-M, Keil T, Muckelbauer R. Association between sudden infant

death syndrome and diphtheria-tetanus-pertussis immunisation: an ecological study. BMC Pediatrics. 2015;15(1):1. doi:10.1186/s12887-015-0318-7.

189. Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. CMAJ : Canadian Medical Association Journal. 2006;174(13):1861-1869.
190. Jorch G, Tapiainen T, Bonhoeffer J, Fischer TK, Heininger U, Hoet B, et al; Brighton Collaboration Unexplained Sudden Death Working Group. Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS), in the first and second years of life: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5707-16.
191. Silvers LE, Ellenberg SS, Wise RP, Varricchio FE, Mootrey GT, Salive ME. The epidemiology of fatalities reported to the vaccine adverse event reporting system 1990-1997. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001 Jun-Jul;10(4):279-85.
192. Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee; Stratton K, Almario DA, Wiemann TM, McCormick MC, editors. Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003.
193. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. Pediatrics 2001;108:e112.
194. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. N Engl J Med 2004;350:1398–404.
195. Jefferson T, Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. J Epidemiol Community Health. 1998 Oct;52(10):674-5.
196. lom L, Nystrom L, Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. Diabetologia.1991 ;34:176–181.
197. Hyoty H, Hiltunen M, Reunanen A, et al. Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. Diabetologia.1993 ;36:1303–1308.
198. Dahlquist G, Gothefors L. The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. Diabetologia.1995 ;38:873–874.
199. Parent M, Fritschi L, Siemiatycki J, Colle E, Menzies R. Bacille Calmette-Guérin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. Diabetes Care.1997 ;20:767–772.
200. Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. Diabetes Care.1997 ;20:173–175.
201. Institute for Vaccine Safety Workshop Panel. Childhood immunizations and type 1 diabetes: summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop. Pediatr Infect Dis J.1999 ;18:217–222.
202. Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. BMJ.1999 ;318:1169–1172.
203. Classen DC, Classen JB. The timing of pediatric immunization and the risk of insulin- Classen JB. The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents. Autoimmunity.1996 ;24:137–145
204. dependent diabetes mellitus. Infect Dis Clin Pract.1997 ;6:449–454.
205. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, Millett C. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. CMAJ. 2016 Jul 25.
206. Institute of Medicine (US) Committee on Cancer Control in Low- and Middle-Income Countries; Sloan FA, Gelband H, editors. Cancer Control Opportunities in Low- and Middle-Income Countries. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. 2, Cancer Causes and Risk Factors and the Elements of Cancer Control. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54025/.
207. White MC, Peipins LA, Watson M, Trivers KF, Holman DM, Rodriguez JL. Cancer Prevention for the Next Generation. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent

Medicine. 2013;52(5 0):S1-S7. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.02.016.

208. Cossart Y. Review of the health consequences of SV4°Contamination of poliomyelitis vaccines, and in particular a possible association with cancers. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration; 2004. www.tga.gov.au/pdf/alerts-medicine-poliovaccine-041214.pdf.
209. Immunization Safety Review Committee, Board on Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine of the National Academies. Stratton K, Almario DA, McCormick MC, eds. Immunization safety review. SV4°Contamination of polio vaccine and cancer. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2003.
210. Cutrone R, Lednicky J, Dunn G, Rizzo P, Bocchetta M, Chumakov K, Minor P,Carbone M. Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961. Cancer Res. 2005 Nov 15;65(22):10273-9.
211. Koprowski H. First decade (1950–1960) of studies and trials with the polio vaccine. Biologicals 2006;34:81–6.
212. Worobey M, Santiago ML, Keele BF, et al. Origin of AIDS: contaminated polio vaccine theory refuted. Nature 2004;428:820.
213. Immunization Safety Review Committee, Board on Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine of the National Academies. Stratton K, Almario DA, McCormick MC, eds. Immunization safety review. Hepatitis B vaccine and demyelinating neurological disorders. Washington DC: The National Academies Press; 2002.
214. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. JAMA Neurol. 2014 Dec;71(12):1506-13.
215. Wood H. Demyelinating disease: new study refutes link between vaccines and demyelination. Nat Rev Neurol. 2014 Dec;10(12):673.
216. Krone B, Grange JM. Vaccination, infection, and the risk for multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2015 Apr;72(4):480.
217. Ristori G, Mechelli R, Salvetti M. Association between vaccines and neuroinflammation: time, risks, and benefits. JAMA Neurol. 2015 May;72(5):605.
218. Fourrier A, Touze E, Alperovitch A, Begaud B. Association between hepatitis B vaccine and multiple sclerosis: a case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1999;8:Suppl:S140-S141 abstract.
219. Palefsky JM. Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women's Issue. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2010;46(4 Suppl):S12-S19.
220. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. Preventive Medicine. 2011;53(Suppl 1):S5-S11.
221. World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2–3 December 2015. Weekly Epidemiological Record 2016;91:21-31. Available from: www.who.int/wer/2016/wer9103.pdf?ua=1 (Accessed March 2016).
222. Macartney K, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. Drug Safety 2013;36:393-412.
223. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA 2009;302:750-7.
224. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. Pediatric Infectious Disease Journal 2010;29:95-101.
225. Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. Pediatrics 2014;134:e657-65.

226. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine 2011;29:8279- 84.

227. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. Journal of Internal Medicine 2012;271:193-203.

228. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Resurgence of wild poliovirus type 1 transmission and consequences of importation – 21 countries, 2002–2005. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2006;55:145-50.

229. Wise LD, Wolf JJ, Kaplanski CV, et al. Lack of effects on fertility and developmental toxicity of a quadrivalent HPV vaccine in Sprague-Dawley rats. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology 2008;83:561-72.

230. Wise LD, Pauley CJ, Michael B, Wolf JJ. Lack of effects on male fertility from a quadrivalent HPV vaccine in Sprague-Dawley rats. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology 2010;89:376-81.

231. Gajdová M, Jakubovsky J, Války J. Delayed effects of neonatal exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats. Food Chem Toxicol. 1993 Mar;31(3):183-90.

232. Harper DM, Vierthaler SL, Santee JA. Review of Gardasil. Journal of vaccines & vaccination. 2010;1(107):1000107.

233. Grabenstein JD. ImmunoFacts: Vaccines and Immunologic Drugs – 2013 (38th revision). St Louis, MO: Wolters Kluwer Health, 2012.

234. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. Obstetrics and Gynecology 2009;114:1170-8.

235. Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. Obstetrics and Gynecology 2009;114:1179-88.

236. Cheriyan E. Monitoring the vaccine cold chain. Archives of Disease in Childhood. 1993;69(5):600-601

237. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2011;60(no. RR-2): 23-27, http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ ACIP-list.htm.

238. Klein NP, Edwards KM, Sparks RC, Dekker CL; Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. Recurrent sterile abscesses following aluminium adjuvant-containing vaccines. BMJ Case Rep. 2009; 2009.

239. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Vaccine Storage and Handling. Available at: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-storage.html (Accessed Jan 2016).

240. Petralli JK, Merigan TC, Wilbur JR. Action of endogenous interferon against vaccinia infection in children. Lancet 1965;286(7409):401-405.

241. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2014. Minutes of the February 2014 meeting. Available at: https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation.

242. Nascimento, Silva JR et al (2011). Mutual interference on the immune response to Yellow Fever vaccine and combined vaccines against measles, mumps and rubella. Vaccine, 2011 29 (3). 6327- 6334.

243. Mullooly, J. Black, S. (2001). Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines. United States. Nov 30; 2001. 50 (47). Pp. 1058-

244. Statens Serum Institute (2011). Description of Tuberculin PPD RT 23. Available at: http://www.ssi.dk/English/Vaccines/Tuberculin%20PPD%20RT%2023%20SSI/Description%20of%20Tuberculin%20PPD%20RT%2023.aspx.

245. Groom H, Hopkins DP, Pabst LJ, Murphy Morgan J, Patel M, Calonge N, et al; Community Preventive Services Task Force. Immunization information systems to increase vaccination rates: a community

guide systematic review. J Public Health Manag Pract. 2015 May-Jun;21(3):227-48.

246. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy: An overview. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2013;9(8):1763-1773.
247. Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ. The Molecular Pathology of Primary Immunodeficiencies. The Journal of molecular diagnostics : JMD. 2004;6(2):59-83.
248. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):309-18.
249. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis. 2004 Aug;4(8):510-8.
250. Small TN, Robinson WH, Miklos DB. B cells and Transplantation: An educational resource for the 2009 ASBMT Meeting. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2009;15(1 Suppl):104-113.
251. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. Clin Infect Dis. 2000 Jun;30(6):857-69.
252. Leone G, Pizzigallo E. Bacterial Infections Following Splenectomy for Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2015;7(1):e2015057.
253. Prevention and therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. Paediatrics & Child Health. 1999;4(6):417-421.
254. Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2003 Sep;9(5):541-6.
255. Evans DIK, Shaw, A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs, BMJ 1990;300:1694-5.
256. O'Connor SM, Taylor CE, Hughes JM. Emerging infectious determinants of chronic diseases. Emerg Infect Dis. 2006 Jul;12(7):1051-7.
257. American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds.). Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 111-214.
258. Crawford NW, Bines JE, Royle J, Buttery JP. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. Expert Rev Vaccines. 2011;10:175-86.
259. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
260. Brodtman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, Bonagura VR. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. J Pediatr 2005;146:654–61.
261. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. Vaccine. 2010;28:3278-84.
262. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66:1016-26.
263. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. Mod Rheumatol. 2015;25:335-43.
264. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect. 2012;18:93-9.
265. Lodhia N. The appropriate use of vaccines in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 2014;48:395-401.

266. Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML, grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. AnPediatr (Barc). 2011;75:413.e1-22.

267. Siber GR, Snydman DR. Use of immune globulin in the prevention and treatment of infections. In: Remington J, Swartz M, eds. Current clinical topics in infectious diseases, vol. 12. Oxford: Blackwell Scientific; 1992.

268. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Part 5. Passive immunizing agents. April 2014. Available at: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p05-01-eng.php.

269. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide, 2013. Blood products, human immune globulin and timing of immunization. Available at: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-10-eng.php.

270. CDC. Typhoid immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1994;43 (No. RR-14).

271. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010;59(No. RR-8).

272. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007;56(No. RR-4).

273. CDC. Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2008;57(No. RR-5).

274. Saari TN; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases.Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics. 2003 Jul;112(1 Pt1):193-8.

275. Bernbaum JC, Daft A, Anolik R, et al. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations. J Pediatr 1985;107: 184–8.

276. Koblin BA, Townsend TR, Munoz A, Onorato I, Wilson M, Polk BF. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. Pediatr Infect Dis J 1988;7:704–11.

277. Smolen P, Bland R, Heiligenstein E, et al. Antibody response to oral polio vaccine in premature infants. J Pediatr 1983;103:917–9.

278. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. Pediatrics 2005;116:1292–8.

279. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalee M, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birthweight preterm infants. Ped Inf Dis J 2002;21: 182–6.

280. Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. J Pediatr 1992;121:962–5.

281. Patel DM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. J Pediatr 1997;131:641–3.

282. Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. Pediatrics 1997;99:534–6.

283. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. Pediatrics 1999;103:14.

284. Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. Acta Paediatr. 2001 Aug;90(8):916-20.

285. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2009;58(No. RR-2).

286. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR 2005;54(No. RR-16).
287. Bohlke K, Galil K, Jackson LA, et al. Postpartum varicella vaccination: is the vaccine virus excreted in breast milk? Obstet Gynecol 2003;102: 970–7.
288. Krogh V, Duffy LC, Wong D, Rosenband M, Riddlesberger KR, Ogra PL. Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants. J Lab Clin Med 1989;113:695–9.
289. Krogh V, Duffy LC, Wong D, Rosenband M, Riddlesberger KR, Ogra PL. Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants. J Lab Clin Med 1989;113:695–9.
290. CDC. Yellow fever vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), 2010. MMWR 2010:59 (No. RR-7).
291. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. Pediatrics 1998;101:242–9.
292. Kim-Farley R, Brink E, Orenstein W, Bart K. Vaccination and breast feeding [Letter]. JAMA 1982;248:2451–2.
293. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral polio vaccine in developing countries: review. Rev Infect Dis 1991;13:926–39.
294. Hahn-Zoric M, Fulconis F, Minoli I, et al. Antibody responses to parenteral and oral vaccines are impaired by conventional and low-protein formulas as compared to breast feeding. Acta Paediatr Scand 1990;79:1137–42.
295. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338: 1128–37.
296. Grabenstein JD. Vaccines and antibodies in relation to pregnancy and lactation. Hospital Pharmacy 1999;34:949–60.
297. CDC. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR 2006;55(No. RR-17).
298. CDC. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2008;57(No. RR-4).
299. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010;59(No. RR-8).
300. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998;148:1094–102.
301. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;46 (No. RR-8).
302. CDC. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2005;54 (RR-7).
303. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(No. RR-7).
304. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. J Infect Dis 1993;168: 1520–3.
305. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR 2005;54(No. RR-16).
306. CDC. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program: supple-

mental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 2003;52(No. RR-7).

307. Wilson E, Goss MA, Marin M, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 years of the pregnancy registry. J Infect Dis 2008;197 (Suppl 2):S178–84.
308. CDC. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. MMWR 2001;50:1117.
309. CDC. Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971–1988. MMWR 1989;38:289–93.
310. CDC. Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998;47(No. RR-8).
311. Black NA, Parsons A, Kurtz JB, McWhinney N, Lacey A, Mayon-White RT. Post-partum rubella immunization: a controlled trial of two vaccines. Lancet 1983;2:990–2.
312. Bart MJ, Harris SR, Advani A, et al. Global Population Structure and Evolution of Bordetella pertussis and Their Relationship with Vaccination. mBio. 2014;5(2):e01074-14.
313. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311(17):1760-1769.
314. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. J Infect Dis 2004;190(2):335–340.
315. Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger M. Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in mothers and their newborn infants. Infect Dis Obstet Gynecol 2005;13(2):59–61.
316. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine. J Infect Dis 1990;161(3):487–492.
317. Starr S, Berkovich S. Effects of measles, gamma-globulin-modified measles and vaccine measles on the tuberculin test. N Engl J Med 1964;270:386–91.
318. Brickman HF, Beaudry PH, Marks MI. Timing of tuberculin tests in relation to immunization with live viral vaccines. Pediatrics 1975;55: 392–6.
319. Berkovich S, Starr S. Effects of live type 1 poliovirus vaccine and other viruses on the tuberculin test. N Engl J Med 1966;274:67–72.
320. CDC. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 2003;52(No. RR-7).
321. CDC. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-5).
322. Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. Acta Paediatrics 1993 82(12):1043–1052.
323. CDC. BCG vaccine. Fact sheets. Available at: http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/bcg.htm Accessed Sep 2016).
324. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014 Aug 5;349:g4643.
325. World Health Organization (WHO). Guidance on how to prioritize globally constrained BCG vaccine supply to countries produced by WHO Dept. of Immunizations, Vaccines and Biologicals, the WHO Global Tuberculosis Programme and UNICEF Supply and Programme Divisions 22 July 2015 . Available at: http://www.who.int/immunization/diseases/tuberculosis/BCG-country-prioritization.pdf (Accessed Sep 2016).
326. Buddle BM, Wedlock DN, Parlane NA, Corner LA, De Lisle GW, Skinner MA. Revaccination of neonatal

calves with Mycobacterium bovis BCG reduces the level of protection against bovine tuberculosis induced by a single vaccination. Infect Immun. 2003 Nov;71(11):6411-9.

327. Pereira SM, Dantas OM, Ximenes R, Barreto ML. [BCG vaccine against tuberculosis: its protective effect and vaccination policies]. Rev Saude Publica. 2007 Sep;41 Suppl 1:59-66.
328. Tasher D, Dalal I. The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. The Application of Clinical Genetics. 2012;5:67-80.
329. Global Tuberculosis Report, 2012, World Health Organization, http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf.
330. Gonzalez B, Moreno S, Burdach R. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guerin infections in patients with immunodeficiency syndromes. Pediatr Infect Dis J 1989;8:201–6.
331. Yao CM, Han XH, Zhang YD, et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004–2011). J Clin Immunol 2013 33(3):526–539.
332. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Costa-Carvalho B, Allwood Z, et al. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(4): 1134–1141.
333. van Well GT, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. Pediatrics 2009; 123(1):e1–8.
334. World Health Organization. Baccille Calmette Guérin vaccine. Reported estimates of BCG coverage. Available at: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragebcg.html (Accessed sep 2016).
335. The BCG World Atlas. Zwerling A, Behr M, Verma A, Brewer T, Menzies D & Pai M. Affiliations: McGill University & McGill University Health Center Montreal Quebec, Canada. Supported in part by the Public Health Agency of Canada. Available at: http://www.bcgatlas.org (Accessed sep 2016).
336. World Health Organization. Third dose of diphtheria toxoid, tetanus toxoid and pertussis vaccine. Available at: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragedtp3.html (Accessed sep 2016).
337. Lee LV. Neurotuberculosis among Filipino children: an 11 years experience at the Philippine Children's Medical Center. Brain Dev 2000;22(8):469–474.
338. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. J Infect 2000 41(1):61–68.
339. Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. Pediatrics 1998 102(5):E49.
340. Doerr CA, Starke JR, Ong LT. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. J Pediatr 1995 127(1):27–33.
341. Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD et al. Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy. Pediatrics 2002;109:666-72.
342. Paganini H, Gonzalez F, Santander C, Casimir L, Berberian G, Rosanova MT. Tuberculous meningitis in children: clinical features and outcome in 4°Cases. Scand J Infect Dis 2000; 32(1):41–45.
343. Feldman S. Interchangeability of vaccines. Pediatr Infect Dis J 2001;20 (Suppl 1):S23-29.
344. Rymer W, Zalewska M, Szymczak A, Zubkiewicz-Zarębska A, Knysz B. Interchangeability of 3 recombinant anti-HBV vaccines in primary schedule irrespective of dose and HBsAg subtype: the first prospective, open-label, randomized study in healthy adult population. Pol Arch Med Wewn.2015;125(9):695-7. Epub 2015 Sep 3.
345. Patel RR, Liang SY, Koolwal P, Kuhlmann FM. Travel advice for the immunocompromised traveler: prophylaxis, vaccination, and other preventive measures. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:217-228.
346. Steffen, R. (2010), The Risk of Meningococcal Disease in Travelers and Current Recommendations for Prevention. Journal of Travel Medicine, 17: 9–17.

347. Verma R, Khanna P, Chawla S. Recommended vaccines for international travelers to India. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015;11(10):2455-2457.

348. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al; Infectious Diseases Society of America. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006 Dec 15;43(12):1499-539.

349. Lapphra K, Scheifele D. Can children with minor illnesses be safely immunized? Paediatrics & Child Health. 2011;16(8):463.

350. Cardemil CV, Estivariz C, Shrestha L, Sherchand JB, Sharma A, Gary HE Jr, et al. The effect of diarrheal disease on bivalent oral polio vaccine (bOPV) immune response in infants in Nepal. Vaccine. 2016 May 11;34(22):2519-26.

351. Flanagan KL, Burl S, Lohman-Payne BL, Plebanski M. The challenge of assessing infant vaccine responses in resource-poor settings. Expert review of vaccines. 2010;9(6):665-674.

352. Sengupta P. Rotavirus: The Challenges Ahead. Indian Journal of Community Medicine : Official Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine. 2009;34(4):279-282.

353. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomized, double- blind controlled study. Lancet 2007;370:1757-63.

354. Ma SJ, Xiong YQ, Jiang LN, Chen Q. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2015 Jul 17;33(31):3636-49.

355. Berg AT. Seizure Risk with Vaccination. Epilepsy Currents. 2002;2(1):15-16.

356. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al; Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. N Engl J Med. 2001 Aug 30;345(9):656-61.

# Приложение. Частота побочных реакций при применении распространенных вакцин

| Вакцина БЦЖ (сводная информация) | |
|---|---|
| **Побочные реакции на вакцину** | **Категория по частоте** |
| Реакция в месте инъекции (папула, небольшое изъязвление или рубец) | Очень часто |
| Гнойный лимфаденит | Нечасто - редко |
| БЦЖ-остеит | Нечасто – очень редко |
| Диссеминированная БЦЖ-инфекция или системный БЦЖит | Очень редко |
| Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) | Очень редко |

| Вакцина против гепатита В (сводная информация) | |
|---|---|
| **Побочные реакции на вакцину** | **Категория по частоте** |
| Лихорадка | Часто |
| Головная боль | Часто |
| Боль в месте инъекции | Часто – очень часто |
| Покраснение в месте инъекции | Часто |
| Припухлость в месте инъекции | Часто |
| Анафилаксия | Очень редко |

| Вакцины АКДС (сводная информация) | |
|---|---|
| **Побочные реакции на вакцину** | **Категория по частоте** |
| **Вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом** | |
| Лихорадка 37,8°C – 38,9°C | Очень часто |
| Покраснение в месте инъекции | Очень часто |
| Припухлость в месте инъекции | Очень часто |
| Боль (сильная – умеренная) | Очень часто |
| Спутанность сознания (тяжелая – умеренная) | Очень часто |
| Головокружение | Очень часто |
| Анорексия | Очень часто |
| Рвота | Часто |
| Продолжительный плач, крик | Нечасто – редко |
| Гипотензивный гипореактивный эпизод | Очень редко |
| Судороги | Очень редко |
| Энцефалопатия | Очень редко |
| Анафилаксия | Очень редко |
| **Вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом** | |
| Лихорадка 37,8°C – 38,3°C | Очень часто |
| Лихорадка 37,8°C – 38,9°C | Часто |
| Покраснение в месте инъекции | Часто – очень часто |

| | |
|---|---|
| Припухлость в месте инъекции | Часто – очень часто |
| Боль (сильная – умеренная) | Нечасто – часто |
| Спутанность сознания (тяжелая – умеренная) | Часто – очень часто |
| Головокружение | Очень часто |
| Анорексия | Очень часто |
| Рвота | Очень часто |
| Продолжительный плач, крик | Нечасто |
| Гипотензивный гипореактивный эпизод | Редко |
| Судороги | Очень редко |

## Вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) (сводная информация)

| Побочные реакции на вакцину | Категория по частоте |
|---|---|
| **Двухвалентная ВПЧ-вакцина** | |
| Лихорадка | Часто |
| Головная боль | Очень часто |
| Боль в месте инъекции | Очень часто |
| Покраснение в месте инъекции | Очень часто |
| Припухлость в месте инъекции | Очень часто |
| Сыпь | Нечасто |
| Артралгия | Очень часто |
| Миалгия | Очень часто |
| Утомляемость | Очень часто |
| Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень часто |
| **Четырехвалентная ВПЧ-вакцина** | |
| Лихорадка 37,8°C – 38,3°C | Очень часто |
| Лихорадка 37,8°C – 38,9°C | Очень часто |
| Покраснение в месте инъекции | Часто |
| Припухлость в месте инъекции | Часто |
| Боль (сильная – умеренная) | Часто |
| Спутанность сознания (тяжелая – умеренная) | Часто |
| Головокружение | Часто |
| Анорексия | Часто |
| Рвота | Часто |
| Продолжительный плач, крик | Часто |
| Гипотензивный гипореактивный эпизод | Очень часто |
| Судороги | Очень редко |

## Столбнячный анатоксин (сводная информация)

| Побочные реакции на вакцину | Категория по частоте |
|---|---|
| Неврит плечевого нерва | Очень редко |
| Анафилаксия | Очень редко |

## Вакцина против гемофильной палочки типа b (Hib) (сводная информация)

| Побочные реакции на вакцину | Категория по частоте |
|---|---|
| Лихорадка | Часто |
| Реакция в месте инъекции | Очень часто |

## Полиомиелитные вакцины (сводная информация)

| Побочные реакции на вакцину | Категория по частоте |
|---|---|
| **Пероральные полиомиелитные вакцины (ОПВ)** | |
| ВАПП | |
| • ВАПП у вакцинированного | Очень редко |
| • Все случаи ВАПП | Очень редко |
| **Инактивированные полиомиелитные вакцины (ИПВ)** | |
| Покраснение в месте инъекции | Нечасто – часто |
| Уплотнение в месте инъекции | Часто – очень часто |
| Болезненность в месте инъекции | Очень часто |

## Коревые вакцины (сводная информация)

| Побочные реакции на вакцину | Категория по частоте |
|---|---|
| Лихорадка | Часто – очень часто |
| Сыпь | Часто |
| Реакция в месте инъекции | Очень часто |
| Фебрильные судороги | Редко |
| Энцефаломиелит | Очень редко |
| Тромбоцитопения | Очень редко |
| Анафилаксия | Очень редко |

## Пневмококковые вакцины (сводная информация)

| Побочные реакции на вакцину | Категория по частоте |
|---|---|
| Неконъюгированная вакцина (пневмококковая полисахаридная вакцина, ППВ) | |
| Лихорадка > 39°C | Нечасто |
| Реакция в месте инъекции | Очень часто |
| Пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ) | |
| Лихорадка > 39°C | Нечасто |
| Реакция в месте инъекции | Очень часто |

## Краснушные вакцины (сводная информация)

| Побочные реакции на вакцину | Категория по частоте |
|---|---|
| Лихорадка > 39°C | Часто |
| Реакция в месте инъекции | Очень часто |
| Острая артралгия (взрослые) | Очень часто |
| Острый артрит (взрослые) | Очень часто |

## Вакцины против ветряной оспы (сводная информация)

| Побочные реакции на вакцину | Категория по частоте |
|---|---|
| Фебрильные судороги | Редко |
| Лихорадка > 39°C | Очень часто |
| Реакция в месте инъекции | Часто – очень часто |
| Сыпь вокруг места инъекции (местная/ генерализованная) | Часто |

| Вакцины против эпидемического паротита (сводная информация) | |
|---|---|
| **Побочные реакции на вакцину** | **Категория по частоте** |
| Реакция в месте инъекции | Очень часто |
| Увеличение околоушных желез | Часто |
| Асептический менингит | Очень часто |

| Ротавирусные вакцины (сводная информация) | |
|---|---|
| **Побочные реакции на вакцину** | **Категория по частоте** |
| Инвагинация кишечника | Очень редко |

| Вакцины против желтой лихорадки (сводная информация) | |
|---|---|
| **Побочные реакции на вакцину** | **Категория по частоте** |
| Вакциноассоциированное висцеротропное заболевание | Очень редко |

Источник: Информационные сводки ВОЗ: www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets.

| Категория по частоте встречаемости | | |
|---|---|---|
| Очень часто | ≥ 1/10 | ≥ 10% |
| Часто | ≥ 1/100 и < 1/10 | ≥ 1% и < 10% |
| Нечасто | ≥ 1/1000 и < 1/100 | ≥ 0,1% и < 1% |
| Редко | ≥ 1/10 000 и < 1/1000 | ≥ 0,01% и < 0,1% |
| Очень редко | < 1/10 000 | < 0,01% |

## Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) является специализированным учреждением Организации Объединенных Наций, основанным в 1948 г., которое несет основную ответственность за медико-санитарные вопросы на международном уровне и общественное здравоохранение. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в мире, каждое из которых реализует свои собственные программы, разработанные с учетом конкретных условий в здравоохранении стран, которые входят в соответствующий Регион.

Государства-члены

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния и Герцеговина
Бывшая югославская Республика Македония
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако
Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чешская Республика
Швейцария
Швеция
Эстония

**Всемирная организация здравоохранения**
**Европейское региональное бюро ВОЗ**

UN City, Marmorvej 51, DK-210°Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00 Fax: +45 45 33 70 01
Эл. почта: eucontact@who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int