

## ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

С.М. Харит

НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

### Vaccination: problems and perspectives

S.M. Kharit

Research Institute of Children Infections, Saint-Petersburg

**Резюме:** Массовая вакцинация доказала свою эффективность в снижении заболеваемости. В настоящее время появилась необходимость расширения календаря прививок, создания селективных, региональных календарей с эпидемиологическим, клиническим и фармакоэкономическим обоснованием. Развитие вакцинопрофилактики определяет необходимость расширения научных исследований, модернизации системы мониторинга поствакцинальных осложнений, совершенствования системы обучения и информационной работы с населением.

**Ключевые слова:** вакцинация, календарь прививок, поствакцинальные осложнения.

Вакцинопрофилактика за 200 лет существования доказала практически свою эффективность. Наиболее успешной явилась программа ликвидации натуральной оспы. В России история вакцинации начинается с 1768 г., когда по приказу Екатерины II была проведена первая вариоляция, а в 1801 г. в Московском воспитательном доме профессор Московского университета Е.О. Мухин сделал первую вакцинацию полученной от Дж Jennera вакциной. Наиболее активно вакцинопрофилактика начала развиваться с середины XX в., и за прошедшие годы были выявлены как ее положительные, так и отрицательные стороны. От науки эмпирической она пришла к методам доказательной медицины. Нет более массового мероприятия профилактической медицины, проводимого повсеместно. Положение о том, что сформирована вакцинозависимая популяция, несомненно, так как уже выросли поколения людей, у которых иммунитет к инфекциям образовался не в результате болезни, а в результате вакцинации. Высокий уровень коллективного иммунитета, достигнутый в результате 95–99% плановой привитости детей в декретированных возрастах и вакцинацией взрослых в рамках национальных программ, определил изменения закономерностей эпидпроцесса управляемых инфекций, создал условия для их ликвидации. В результате массовой иммунизации в нашей стране ликвидирован полиомиелит, практически ликвидирована

**Abstract.** Massive vaccination had proved its effective morbidity reduction. Today it is necessary to extend vaccination schedule, creation of selective, regional schedules based on epidemiological, clinical, economical substantiation. Development of vaccination needs the profound scientific research, modernization of adverse reaction observing system, betterment training system and awareness of population.

**Key words:** vaccination, vaccination schedule, adverse reactions.

корь (в 2008 г. зарегистрировано всего 27 случаев, и только 4, у детей показатель 0,02 на 100 000), дифтерия (показатель составил в 2008 г. 0,07 на 100 000), снизилась заболеваемость краснухой до 21–25 на 100 000, паротитом — до 3,86, острым гепатитом В — до 3,73 (причем у детей практически до 0), коклюшем — до 5,6.

Несмотря на достигнутые успехи, сохраняется ряд проблем. Остается высокой заболеваемость коклюшем детей старших возрастов, ранее привитых, и детей первого года жизни. Это связано с тем, что после первичного комплекса прививок (вакцинации и 1 ревакцинации), проводимых АКДС вакциной, иммунитет формируется только у 80–90% привитых и сохраняется 6–10 лет. К 14 годам утрачивает защиту 80,0% ранее привитых [1], что приводит к заболеваемости легкими, стертыми формами коклюша школьников, подростков, взрослых, которые заражают детей до 1 года, не получивших полного курса прививок, и у них возникают тяжелые формы инфекции. Решить эту проблему, как показывает международный опыт, позволяют возрастные ревакцинации школьников и взрослых, для которых может использоваться только бесклеточная вакцина. Еще в 1980-е гг. в НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского проводили экспериментальные исследования бесклеточной и цельноклеточной коклюшной вакцин, которые выявили существенные преимущества бесклеточной вакцины. В настоящее время

во всех экономически развитых странах произведена замена цельноклеточной коклюшной вакцины на бесклеточную, она входит во все современные комбинированные препараты, безопасна для детей с поражением нервной системы, может использоваться для ревакцинации.

Календарь прививок России, который утверждается приказом МЗ РФ, существенно отличается от календарей большинства стран Европы и США. Только 4% стран с младенческой смертностью менее 10 на 1000 родившихся живыми имеют такой календарь прививок, как наша страна, включающий плановую профилактику 10 инфекций. У остальных стран с аналогичными показателями младенческой смертности календари прививок включают вакцинацию против: гемофильной инфекции типа В, пневмококка, ветряной оспы, ротавируса, вируса папилломы человека, причем основная иммунизация детей первого года проводится комбинированными вакцинами на основе бесклеточных коклюшных. Конечно, невозможно одновременно провести внедрение всех вакцин, отсутствующих в нашем календаре, так как они не выпускаются отечественной промышленностью, а все препараты, включенные в календарь, приобретаются за счет Федерального бюджета. Поэтому такое решение требует клинических, эпидемиологических и фармакоэкономических обоснований. Однако потребность в модернизации календаря давно назрела.

Наиболее изучена необходимость вакцинации против гемофильной инфекции типа В. Эта инфекция вызывает большой спектр инвазивных (сепсис, эпиглотит, гнойный менингит, пневмония) и неинвазивных заболеваний, в частности, гнойный отит. Исследования последних 10 лет показали, что частота ХИБ менингитов колеблется на территории России от 5 до 25 и более на 100 000 детей до 5 лет, а пневмоний — от 20 до 120 на 100 000 [2]. Наиболее опасным является менингит, который составляет от 1/3 до 1/2 всех гнойных менингитов у детей первых 5 лет жизни. Даже при раннем выявлении и антибиотикотерапии летальные исходы составляют 5–10%, а у 15–30% переболевших формируется неврологический дефицит и инвалидизация (потеря слуха, нарушение развития речи, судороги, двигательные нарушения) [3]. Создание конъюгированной вакцины позволило предупреждать инвазивную ХИБ инфекцию, начиная с самого раннего возраста — с 2–3-месячного возраста до 5 лет. В настоящее время вакцинацию применяют 173 из 230 стран мира. В результате использования вакцины против ХИБ на 90% снизилась заболеваемость гемофильным менингитом, почти в 2–3 раза — частота неverifiedированных гнойных менингитов, на 20% и более — заболеваемость рентгенологически подтвержденными пневмониями и гнойными отитами

[4]. В настоящее время проводятся пилотные проекты по вакцинации против гемофильной инфекции типа В в Мурманске, Ярославле, Владивостоке. Отечественная вакцина против этой инфекции проходит клинические испытания, поэтому можно ожидать внедрения этой прививки в календарь, но на сегодняшнем этапе важно, чтобы врачи представляли важность и необходимость применения вакцины и рекомендовали ее родителям.

Важной проблемой здравоохранения во всем мире являются заболевания, вызываемые *Streptococcus pneumoniae* (или пневмококком). В 2005 г. ВОЗ [5] опубликовала данные, что более 1,6 млн человек умирают ежегодно от заболеваний, вызванных пневмококком; в том числе 716 тыс. детей в возрасте до 5 лет и, в основном, младше 2 лет. Распространенность пневмококковых инфекций во многих регионах мира не известна. Микробиологически подтвержденный диагноз ставится, в основном, при менингите. Это обусловлено отсутствием практики посева крови у детей с пневмониями и фебрильными состояниями без очагов инфекции при амбулаторном лечении и проведением исследований менее чем у 50% госпитализированных [6]. В тех странах, где исследования проводились, показано, что частота инвазивных форм пневмококковой инфекции колеблется от 10–100 на 100 000 в Европе, до 1000 на 100 000 у австралийских аборигенов, основная заболеваемость приходится на детей до 2 лет и пожилых людей. Заболеваемость зависит от возраста. По данным США, у детей 6–11 мес. — 235 на 100 000, от 0 до 12 мес. — 165 на 100 000, с 12 до 23 мес. — 203 на 100 000, старше 7 лет — 6,1 на 100 000. У пациентов 45–64 лет — 2,8–10,1 на 1000, старше 65 лет — 18,3 на 1000, причем в этой возрастной группе пневмония с бактериемией в 10–60% приводит к летальному исходу [7, 8]. В Северной Европе пневмококковые пневмонии у детей в возрасте от 0 до 4 лет составляют 83% от числа всех регистрируемых, от 5 до 9 лет — 45% и в 10–16 лет — 26% [8]. В нашей стране исследования по распространенности инвазивной пневмококковой инфекции только начинаются. По расчетным данным, заболеваемость пневмококковыми инфекциями составляет до 95 на 100 000, растет антибиотикорезистентность пневмококков [10, 11, 12].

Вакцинация полисахаридными вакцинами проводится в мире с 1983 г. В России также накоплен значительный опыт применения полисахаридной вакцины «Пневмо 23». Продемонстрирована эффективность иммунизации по предупреждению ОРЗ, бронхитов и пневмоний. Вакцинация рекомендована НИИ фтизиопульмонологии ММА им. Сеченова МЗ РФ для детей с латентными формами туберкулеза, часто болеющих неспецифическими инфекционно-воспалительными заболеваниями

верхних и нижних отделов респираторного тракта. После прививки число случаев респираторных инфекций у них снизилось с 6,54 до 0,67 в год на 1 ребенка; частота пневмоний и бронхитов в 7 раз. Эпидемиологическая эффективность пневмококковой вакцины, достигающая 62,1–80%, для профилактики пневмоний была показана при вакцинации армейских коллективов [13, 14, 15].

Несмотря на подтвержденную многолетними наблюдениями эффективность и безопасность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины, определивших включение ее в календарь прививок для пациентов с факторами риска, пожилых людей, а в США для всех взрослых курящих, начиная с 18 лет, за прошедшие годы выявились определенные проблемы. Через несколько лет после вакцинации происходит снижение уровня защиты, отсутствует выраженный бустер эффект при ревакцинации, недостаточная эффективность у детей до 2 лет и некоторых групп риска. Вакцинация полисахаридной вакциной не влияет на бактерионосительство и предупреждение формирования антибиотикорезистентных штаммов. Все это привело к пониманию необходимости создания вакцины для маленьких детей и пациентов групп высокого риска [16, 17]. В настоящее время в мире лицензирована семивалентная конъюгированная вакцина (PCV-7)-Превенар (фирмы Wyeth), которая была разрешена к применению в США в феврале 2000 г., а в настоящее время зарегистрирована более чем в 80 странах и включена в десятки иммунизационных программ. В настоящее время ВОЗ считает, что безопасность и эффективность пневмококковой конъюгированной вакцины, так же, как и других конъюгированных вакцин, доказаны. Несмотря на отсутствие в своем составе некоторых серотипов, которые часто вызывают пневмококковые заболевания в развивающихся странах, PCV-7 может предотвратить значительную долю заболеваемости и смертности в этих странах. Поэтому пневмококковая конъюгированная вакцина должна стать приоритетной для внедрения в национальные детские иммунизационные программы в тех странах, где смертность среди детей младше 5 лет составляет >50/1000, или где >50 000 детей умирают ежегодно [18, 19].

Для мониторинга действия вакцины рекомендуется проведение в странах исследований по исходному уровню заболеваемости. Тщательное наблюдение необходимо, поскольку использование конъюгированной вакцины теоретически может привести к изменению серотипов пневмококка, вызывающих тяжелые заболевания.

Требуется решения проблема профилактики папиллома-вирусной инфекции, ответственной за развитие онкологических заболеваний и в 90% случаев — рака шейки матки. Несомненно, что на

сегодняшнем этапе важна широкая информационная работа для формирования понимания необходимости развития школьных и региональных программ, проведения этих прививок населением за свой счет.

Назрела необходимость оценки сравнительной эффективности программ иммунизации против гепатита А, менингококковой инфекции: какая иммунизация наиболее целесообразна — массовая или селективная.

Появилась возможность вакцинировать против ветряной оспы, это заболевание из года в год остается одной из наиболее распространенных инфекций, тяжело протекает у подростков, взрослых, лиц с иммунодефицитными состояниями, может быть причиной врожденных уродств, вызывает экономические потери больше, чем грипп.

Одной из актуальных проблем модернизации календаря прививок, которая может быть решена как на федеральном, так и на региональных уровнях, является полный переход на инактивированную полиомиелитную вакцину для вакцинации и ревакцинации детей первых лет жизни. Проведение первых двух прививок инактивированной вакциной в рамках национальных проектов последних лет позволило снизить число осложнений, связанных с живой, оральной вакциной, т.е. число вакциноассоциированных паралитических полиомиелитов у привитых (с 1998 по 2008 г. в стране зарегистрировано 108 случаев ВАПП). Однако сохранение третьей прививки и ревакцинаций с использованием живой вакцины сохраняет возможность развития ВАППов у контактных с привитыми и поддерживает механизм формирования вакцинородственных штаммов, которые, как показал мировой опыт, также вызывают вспышки паралитических заболеваний. Поэтому ВОЗ считает, что сохранение вакцинации живой вакциной в странах, где нет дикого полиомиелита, — это дискредитация программы ликвидации полиомиелита.

В нашей стране нет календаря прививок для подростков и взрослых, селективных календарей для пациентов с различными хроническими заболеваниями (иммунодефицитами, онкологическими заболеваниями и т.д.), для людей, ведущих особый образ жизни (путешественников и др.). Все это является перспективой развития вакцинопрофилактики.

В XXI в. вакцинопрофилактика будет иметь не только профилактические, но и лечебные вакцины, будет увеличиваться число вакцин против вирусных, в том числе персистирующих инфекций. Понятно, что они не могут все сразу вводиться в календари прививок, и эпидемиологическая потребность в них может различаться в разных регионах. Первый такой опыт имеется, в 2008 г. созданы региональные календари в Москве и Свердловской области,

но единого разрешающего механизма для формирования региональных календарей нет. Поэтому очень важно разработать механизм, который бы законодательно разрешил регионам страны иметь свои программы или календари прививок.

Увеличение возможностей вакцинопрофилактики, числа применяемых вакцин приводит к увеличению числа инъекций, неизбежно ставит вопрос о безопасности вакцинации и, как решение, о переходе на иммунизацию комбинированными вакцинами. Они имеют ряд преимуществ: уменьшается число инъекций, количество дополнительных веществ (консервантов, стабилизаторов), которые ребенок получает с каждой дозой вакцины, и при этом не страдает специфический иммунный ответ на все компоненты комбинированной вакцины, поскольку их соотношение сбалансировано. Иммунологическое обоснование применения комбинированных вакцин хорошо известно. За счет реаранжировки генов человек может синтезировать  $10^9 - 10^{11}$  разных антител. Расчеты показывают, что индивид способен ответить на  $10^5$  вакцин, введенных одномоментно [20, 21]. Развитие иммунологии и аллергологии привело к пониманию того, что «использование живых, рекомбинантных, а также многих убитых вакцин обеспечивает стимуляцию клеточного ответа» и «существует... теоретическое обоснование для применения бактериальных вакцин в лечении аллергических заболеваний» [23].

Конечно, вакцины — вещества не безразличные для организма. Для объективной оценки безопасности вакцинопрофилактики во всем мире проводится мониторинг «побочные эффекты вакцинации» или «необычные явления после вакцинации», которые в нашей стране принято называть поствакцинальными осложнениями. Классификации, используемые в нашей стране и в мире, различаются, что не позволяет полностью сопоставлять данные. Несмотря на то, что в России существует система активного надзора за поствакцинальными осложнениями, в отличие от пассивной, принятой во всем мире, у нас ежегодно выявляется не более 400—500 случаев осложнений (табл. 1), в то время как в США ежегодно регистрируют до 10 000—15 000 подозрений на побочные эффекты. В то же время наблюдения ФГУ НИИДИ за многие годы показывают высокую безопасность отечественных вакцин: так, только у 19,1% (табл. 2) из числа поступивших с подозрением на осложнение диагноз подтверждается [23].

Проведение вакцинации в стране имеет налаженную четкую организацию, уделяется внимание всем аспектам (производству и регистрации вакцин, обучению кадров, материально-техническому обеспечению, холодной цепи). Вакцинопрофилактика имеет правовое обеспечение в виде законов и

постановлений правительства, документов МЗ РФ и Роспотребнадзора, которые дополняются системой местных, региональных приказов. Современные изменения в организации предусматривают постепенное развитие единой информационной сети с базой данных о контингентах, привитости, нежелательных явлениях.

Развитие вакцинопрофилактики невозможно без научных исследований, которые осуществляются в НИИ МЗ, РАМН, Роспотребнадзоре. Одним из первых в стране в 1963 г. был создан отдел вакцинопрофилактики в НИИДИ, который осуществляет научные исследования, является консультативным, организационно-методическим и учебным центром.

Таблица 1  
Число зарегистрированных осложнений  
(данные Н.А. Озерецковского,  
ГИСК им. Тарасевича)

Год	ОПВ	БЦЖ	В т.ч. БЦЖ-остеиты	АКДС	АДС-М	Всего
2000	12	284	31	12	3	311
2001	14	243	27	19	—	276
2002	15	223	28	8	2	248
2003	12	170	35	11	2	195
2004	14	267	26	11	2	294
2005	8	272	38	13	1	303
2006	9	332	57	15	7	363
2007	6	362	68	17	6	482

Таблица 2  
Структура окончательных диагнозов  
у детей, госпитализированных в НИИДИ  
в 1986–2006 гг. с подозрением  
на поствакцинальное осложнение

Вакцинный препарат	Всего детей	Осложнение, абс. ч. (%)	Норм. р-ни, абс. ч. (%)	Другие заболевания, абс. ч. (%)
АДС-М	100	32(32,0)	13(13,0)	55(55,0)
АДС-М+ полио	97	21(21,7)	8(8,2)	68(70,1)
АКДС	114	46(40,4)	7(6,1)	61(53,5)
АКДС + ОПВ	776	146(18,8)	132(17,1)	498(64,1)
Корь	193	49(25,4)	13(6,7)	131(67,9)
Паротит	113	7(6,2)	1(0,9)	105(92,9)
Дивакцина (корь + паротит)	63	5(7,9)	6(9,5)	52(82,6)
ОПВ	168	4(2,4)	—	164(97,6)
Итого	1624	310(19,1)	180(11,1)	1134(69,8)

Таким образом, вакцинопрофилактика — активно развивающаяся отрасль медицины, задача которой — улучшение качества жизни человека за счет предупреждения инфекций и их осложнений. Для этого необходимо:

1. Совершенствование календаря прививок:
  - расширение спектра инфекций, предупреждаемых вакцинацией;
  - развитие календаря прививок для подростков, взрослых, селективных групп.
2. Совершенствование эпидемиологического надзора с использованием современных молекулярно-генетических методов слежения за инфекциями.
3. Создание единой информационной сети по вакцинопрофилактике в регионах и в целом в стране.
4. Совершенствование законодательной базы вакцинопрофилактики, развитие региональных программ иммунизации.

**Литература:**

1. Peltola H. Haemophilus influenzae type b disease and vaccination in Europe: lessons learnt. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998;17:S126-S132.
2. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — С. 313.
3. Platonov A.E. Economic evaluation of Haemophilus influenzae type b vaccination in Moscow, Russian Federation / A.E. Platonov, U.K. Griffiths, M.V. Voeykova, O.V. Platonova, I.L. Shakhanina, G.G. Chistyakova, S.E. Robertson // *Vaccine.*, 2006.
4. Таточенко В.К. Вакцинопрофилактика / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский, А.В. Федоров. — М., 2009. — 219 с.
5. WHO Global Immunization Vision and Strategy, April 2005 [www.who.int/vaccines/GIVS/english/Global\\_imm\\_data\\_EN.pdf](http://www.who.int/vaccines/GIVS/english/Global_imm_data_EN.pdf)
6. MMWR Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction — Eight States, 1998 — 2005 February 15, 2008 / 57(06);144-148
7. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJK. Day care centers and respiratory health. *Pediatrics* 1999;103:753 — 8.
8. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network (EIP), *Streptococcus pneumoniae*, 1998. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC 1999. Available at <<http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/spneu98.pdf>>. Accessed August 4, 2000.
9. Ekdahl K. Bacteraemic pneumococcal infections in Southern Sweden 1981 — 1996: trends in incidence, mortality, age distribution, serogroups and penicillin-resistance / K. Ekdahl, A. Martensson, C. Kamme // *Scand J Infect Dis.* — 1998. — 30. — P. 257 — 262.
10. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте : практическое руководство для врачей / Н.А. Геппе, А.Б. Малахов. — М., 2005.
11. Козлов Р.С. Пневмококковая инфекция: современные подходы к профилактике и терапии : лекции для практикующих врачей / Р.С. Козлов // *Здоровье человека.* — М., 2006. — С. 219 — 234.
12. Платонов А.Е. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России: изучение методом Hib-Rat / А.Е. Платонов, М.К. Николаев // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2007. — № 3. — С. 10 — 18.
13. Гаращенко Т.И. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами / Т.И. Гаращенко, М.П. Костинов, Л.И. Ильенко и др. // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — № 5.
14. Аксенова В.А. Профилактическое лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией в комплексе с вакцинопрофилактикой неспецифической инфекционной патологии верхних и нижних отделов респираторного тракта : пособие для врачей МЗ РФ / В.А. Аксенова и др. — М., 2002. — 10 с.
15. Жоголев С.Д. Эффективность применения пневмококковой вакцины в воинских коллективах / С.Д. Жоголев, В.Д. Мосягин, В.У. Демидович, П.И. Мельниченко, П.И. Огарков // *Журнал микробиологии.* — 2003. — № 2. — С. 36 — 42.
16. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;V 46 (No. RR-8):1 — 24.
17. CDC. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Jung Children *MMWR* 2000 V 49 N RR-9, 1-24
18. Намазова Л.С. Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей — рекомендации ВОЗ / Л.С. Намазова // *Педиатрическая фармакология.* — 2007. — Т. 4, № 5. — С. 6 — 10.
19. Намазова Л.С. Распространенность пневмококковой инфекции в странах западной Европы. Международный опыт использования 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины / Л.С. Намазова, М.Г. Галицкая // *Педиатрическая фармакология.* — 2008. — Т.5, №2. — С. 51 — 53.
20. Кетлинский С.А. Иммунология для врача / С. А. Кетлинский, Н.М. Калинина. — СПб., 1998. — 219 с.
21. Plotkin S.A., Orenstein W.A., *Vaccine*, 4 edition, USA, 2004. — 1662 p.
22. Аллергология / под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб., 2001.
23. Воронина О.Л. Клинико-иммунологическая характеристика заболеваний поствакцинального периода и разработка мер их профилактики : автореф. дис. канд. мед. наук. / О.Л. Воронина. — СПб., 2008. — 22 с.

Контактный телефон: 8(812)2345759 С.М. Харит.