

Система мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации в России и мире. Современные аспекты и проблемы

Е. В. Бахмутская^{*1,2}, О. П. Чернявская², Н. А. Волкова¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве», Москва

² ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. В период пандемии эпидемиологическое благополучие населения всего мира зависит от привитости каждого отдельного человека, как ячейки иммунной прослойки. Только достоверные и открытые сведения о побочных проявлениях после применения вакцин, своевременно полученные в процессе непрерывного мониторинга, могут поддержать доверие и приверженность населения к вакцинации. **Цель.** Оценить систему мониторинга ПППИ в Российской Федерации и рассмотреть её организацию в других странах. **Материалы и методы.** Было проведено описательное эпидемиологическое исследование с обзором нормативных и методических документов, форм федерального статистического наблюдения, сведений из АИС «ОРУИБ» Москвы, актов расследований поствакцинальных осложнений, которые были проведены специалистами филиалов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», открытых источников, таких как eLIBRARY.ru, cyberleninka.ru, информации с Интернет-сайтов ВОЗ, Интернет-ресурсов по мониторингу ПППИ разных стран и интернет-сайтов производителей вакцин против COVID-19, инструкций к вакцинам. **Результаты и обсуждение.** На сегодняшний день врачу-эпидемиологу, работающему в одном из подразделений, участвующем в мониторинге ПППИ, практически невозможно провести полноценный проспективный и ретроспективный эпидемиологический анализ и сделать однозначные выводы о причинах развития ПППИ только на основании данных из доступных открытых источников и форм государственного статистического наблюдения. **Вывод.** Существует потребность во взаимодействии и обмене информацией между субъектами мониторинга.

Ключевые слова: побочные проявления после иммунизации, поствакцинальные осложнения, иммунопрофилактика, мониторинг, вакцины против COVID-19

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Бахмутская Е. В., Чернявская О. П., Волкова Н. А. Система мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации в России и мире. Современные аспекты и проблемы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-4-13>

Monitoring System for Adverse Events Following Immunization in Russia and the World. Modern aspects and problems

EV Bakhmutskaia^{*1,2}, OP Chernyavskaya², NA Volkova¹

¹ Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, Russia

² Sechenov University, Russia

Abstract

Relevance. During a pandemic, the epidemiological well-being of the population of the whole world depends on the vaccination of each individual person, as cells of the immune layer. Only reliable and open information about adverse events after the use of vaccines, obtained in a timely manner in the process of continuous monitoring, can support the confidence and adherence of the population to vaccination. **Aim.** To assess the monitoring system for AEFI (Adverse Events Following Immunization) in the Russian Federation and other countries. **Materials and methods.** A descriptive epidemiological study was conducted with a review of regulatory and methodological documents, forms of federal statistical observation, information from the AIS «DRAID» (Analytical Information System «Department of registration and accounting of infectious diseases» program in Moscow, acts of investigation of post-vaccination complications, which were carried out by specialists from the branches of the Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, sources: eLIBRARY.ru, cyberleninka.ru, information from WHO's websites, Internet resources for monitoring AEFIs in different countries and websites of manufacturers of COVID-19 vaccines, instructions for

* Для переписки: Бахмутская Елена Витальевна, врач-эпидемиолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», 129626, Москва, Графский переулок, дом 4, кор. 2. +7 (977) 812-20-04, docepid@mail.ru. ©Бахмутская Е. В. и др.

** For correspondence: Bakhmutskaia Elena V., Epidemiologist, Federal Budgetary Institution of Health Care «Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow», 4, building 2, Graftsky lane, Moscow, 129626, Russia. +7 (977) 812-20-04, docepid@mail.ru. ©Bakhmutskaia EV, et al.

vaccines. **Conclusion.** Thus, it is almost impossible for an epidemiologist working in one of the departments that participates in the monitoring of AEFIs to conduct a full-fledged prospective and retrospective epidemiological analysis and draw unambiguous conclusions about the AEFIs based only on data from open sources and forms of state statistical observation. There is a need for interaction and exchange of information between the subjects of monitoring.

Keywords: adverse events following immunization, post-vaccination complications, immunoprophylaxis, monitoring, COVID-19 vaccines

No conflict of interest to declare.

For citation: Bakhmutsкая EV, Chernyavskaya OP, Volkova NA. Monitoring system for adverse events following immunization in Russia and the world. Modern aspects and problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 4–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-4-13>

Введение

Применение любых лекарственных средств, к которым отнесены и вакцины, как иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) [1], во все времена не исключало побочный эффект. В период пандемии, вызванной вакциноуправляемым возбудителем, эпидемиологическое благополучие населения всего мира зависит от охвата населения прививками. Возрастающее противодействие вакцинопрофилактике оказывает антивакцинальное движение, оно подрывает доверие населения к иммунизации, манипулируя искажёнными сведениями о нежелательных явлениях после вакцинации. Только достоверные, открытые сведения о побочных проявлениях после применения вакцин, своевременно полученные в процессе непрерывного мониторинга, могут поддержать доверие и приверженность населения вакцинации.

Цель – оценить систему мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации (ПППИ) в Российской Федерации и других странах.

Материалы и метод

Был проведен аналитический обзор нормативных и методических документов; форм федерального статистического наблюдения (форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», форма №5 «Сведения о профилактических прививках» по Москве и Российской Федерации); данных автоматизированной информационной системы Москвы «ОРУИБ»; результатов исследований поствакцинальных осложнений, проведенных специалистами филиалов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», публикаций из открытых источников, таких как eLIBRARY.ru, cyberleninka.ru; информации с Интернет-сайтов ВОЗ, Интернет-ресурсов по мониторингу ПППИ разных стран и интернет-сайтов производителей вакцин против COVID-19; инструкций к вакцинам.

Терминология поствакцинальных проявлений

В настоящее время существует большое число определений нежелательных последствий иммунизации. Методические рекомендации по выявлению, расследованию, профилактике побочных

проявлений после иммунизации, утверждённые в апреле 2019 г., ввели новый термин — «побочные проявления после иммунизации» (ПППИ) [2]. Под этим термином понимают любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, возникшее после иммунизации, при том, что оно может не иметь причинно-следственной связи с вакциной или процессом вакцинации. ПППИ разделяют на серьёзные и несерьёзные и классифицируют, как связанные, возможно связанные, не связанные или не имеющие достаточно доказательств для определения связи с вакциной или процессом вакцинации.

Несерьёзные и серьёзные ПППИ

Несерьёзные ПППИ объединяют понятия: побочные действия, нежелательная реакция, нормальные поствакцинальные реакции. Несерьёзные (незначительные) реакции, связанные с введённой вакциной, в нашей стране в настоящее время трактуются как обычные (нормальные) вакцинальные реакции — местные и общие. Местные реакции включают боль, отёк, покраснение в месте инъекции, не превышающее 8 см в диаметре. К общим (системным) относят повышение температуры, дискомфорт, мышечную, головную боль, потерю аппетита. При введении живых вакцин отмечаются также симптомы со стороны тропных органов (кашель, насморк после введения коревой вакцины, увеличение слюнных желез после прививки против эпидемического паротита, кратковременная сыпь после введения краснушной или ветряночной вакцин, учащение стула после прививки против ротавирусной инфекции).

Серьёзные ПППИ, связанные с проведённой вакцинацией, в настоящее время называются в отечественной терминологии поствакцинальными осложнениями (ПВО). В соответствии с Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» к поствакцинальным осложнениям относятся тяжёлые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок.

Также серьёзные ПППИ объединяют такие понятия, встречающиеся в специальной литературе, как: серьёзная нежелательная реакция

и нежелательные явления и обозначают непредсказуемую реакцию, которая обычно не описывается в инструкции к ИЛП и может приводить к тяжёлым и стойким нарушениям состояния здоровья.

«Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» 2019 г. постарались привести отечественную терминологию в соответствие с международной. Однако в практике врачей продолжают использоваться и старые, и новые термины, что усложняет работу и приводит к недопониманию, а также к трудностям дифференциации и учёта ПППИ. Все названные термины имеют смысловые особенности, которые не позволяют назвать их синонимами. Таким образом, у нас в стране назрела необходимость в унификации понятий и переходе к единой терминологии в регистрации ПППИ.

Системы мониторинга ПППИ в мире

В настоящее время в мире используются две системы постмаркетингового мониторинга безопасности вакцин – пассивная регистрация и активный надзор. Пассивная регистрация – это система спонтанных сообщений, которая формирует базу данных для анализа и принятия решений о связи неблагоприятного события с вакцинацией. Активный надзор – это обязательное выявление и регистрация всех неблагоприятных событий с расследованием каждого случая и установлением причинно-следственной связи с вакцинацией [3,4].

В Великобритании с 1964 г. используется метод «жёлтой карты», который был разработан и внедрён после «талидомидовой трагедии». Программа получила своё название благодаря жёлтому цвету форм-извещений. Сообщения о предполагаемых ПППИ поступают от пациентов, родителей, медицинских работников через Интернет, по почте и телефону. Данные «жёлтых карт» при помощи специального программного обеспечения подвергаются статистическому анализу, а в дальнейшем их оценивает группа экспертов. Все собранные в Великобритании сообщения о серьёзных ПППИ направляются в EudraVigilance (информационная Европейская система сбора и оценки информации о вероятных ПППИ). [4]

Пассивная система мониторинга ПППИ в США, сокращённо VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), создана в 1990 г. [3]. Данная система контролируется совместно CDC (Centers for Disease Control and Prevention, центрами по контролю и профилактике заболеваний США) и FDA (Food and Drug Administration, управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). Спонтанные сообщения в VAERS могут направлять медицинские работники, родители, сами пациенты, производители вакцин в виде онлайн-заявки или по электронной почте. Сообщения из VAERS проходят сортировку на серьёзные

и несерьёзные, кодируются и вводятся в специальную базу данных, которая направляется для анализа непосредственно в CDC и FDA, где проводят углублённый описательный и статистический анализ нежелательных событий. В конечном итоге данные VAERS передаются в Уппсальский центр по международному мониторингу лекарственных средств BO3 (Uppsala Monitoring Centre – UMC) [5,6].

Мониторинг безопасности вакцин в Канаде предполагает как пассивное, так и активное наблюдение. Система спонтанных сообщений в Канаде, сокращённо CAEFISS (Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System), принимает сообщения из территориальных органов здравоохранения от медицинских работников и производителей вакцин. Активный надзор за случаями серьёзных побочных реакций у детей осуществляется на базе 12 педиатрических больниц, в которых клиницистами и медсёстрами ведётся активное выявление ПППИ на основе регулярного анализа документации. Разбор всех сообщений о серьёзных ПППИ возложен на многопрофильную группу экспертов. Сообщения о неблагоприятных событиях после иммунизации, произошедших в Канаде, также направляются в Центр мониторинга BO3. [4]

Таким образом, в большинстве стран мира действует система спонтанных сообщений о ПППИ, в некоторых странах она сочетается с активным мониторингом ПППИ, который считается наиболее эффективным и точным, но менее оперативным [3].

Мониторинг ПППИ в России

В настоящее время осуществляется несколькими ведомствами (рис. 1). Руководитель медицинской организации, где был выявлен случай ПППИ, направляет экстренное извещение (ф. 058/у) в территориальный орган Роспотребнадзора, территориальный орган управления здравоохранением и через АИС «Фармаконадзор 2.0» передаёт электронную форму в Росздравнадзор. В субъекте РФ организуется постоянно действующая региональная иммунологическая комиссия, в которую должны входить представители Роспотребнадзора, Росздравнадзора, а также компетентные специалисты (иммунологи, фтизиатры, эпидемиологи). Комиссия проводит расследование случаев ПППИ с заполнением «Акта расследования побочного проявления после иммунизации». Данный документ направляется для дальнейшего рассмотрения в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Минздрава России или ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» (в зависимости от федерального округа, в котором проводится расследование) или в случае расследования ПППИ после иммунизации БЦЖ-вакциной – в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский Центр фтизиопульмонологии инфекционных болезней» Минздрава России [2,7].

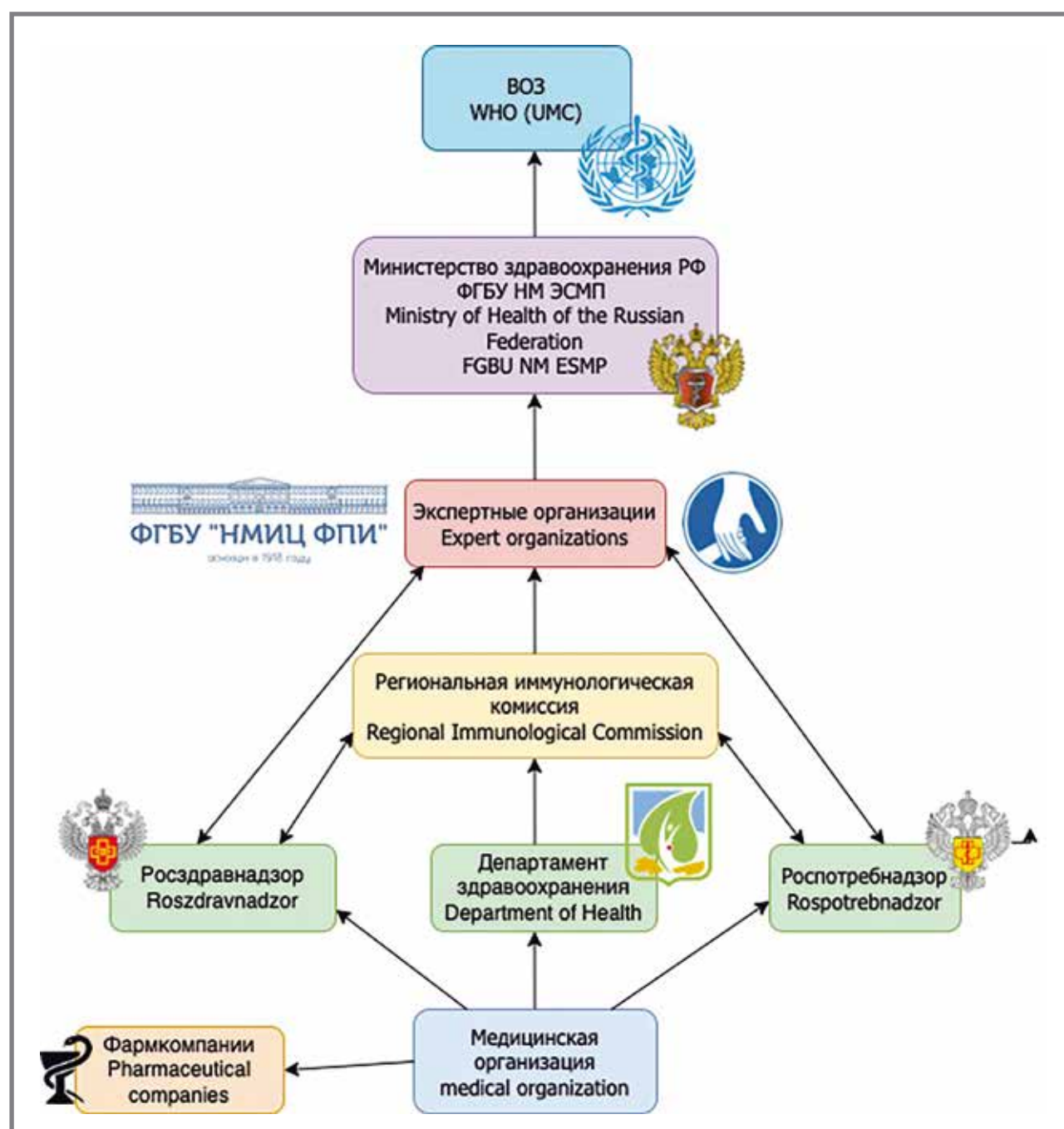
Экспертные организации проводят углублённый анализ актов проведённых расследований, формируют окончательное решение о причине ПППИ и ежегодно направляют результаты экспертиз в Минздрав России, Роспотребнадзор, Росздравнадзор и медицинскую организацию, которая выявила осложнение [2].

С 1997 г. подразделение ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» – Центр экспертизы безопасности лекарственных средств – уполномочено регулярно (не менее 1 раза в 3 месяца) предоставлять сведения о случаях нежелательных реакций в России в УМС [7,8].

Особенности учёта ПППИ и динамика инцидентности случаев ПППИ (ПВО) в Москве

В настоящее время в форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» как по Российской Федерации, так и по Москве учитываются только расследованные случаи серьёзных ПППИ, то есть поствакцинальные осложнения (ПВО). Зарегистрированные медицинскими организациями Москвы в АИС «ОРУИБ» случаи ПВО подлежат расследованию с выявлением причин развития осложнений: индивидуальных особенностей организма пострадавшего (состояние здоровья, прививочный анамнез, наличие реакций

Рисунок 1. Схема мониторинга ПППИ в Российской Федерации
Figure 1. Scheme of AEFI monitoring in the Russian Federation



на другие ИБЛП, другие лекарственные препараты или их компоненты, аллергены), нарушений в технике иммунизации (проводится опрос медицинского работника, непосредственно проводившего иммунизацию), фактов нарушения хранения, транспортировки, подготовки ИБЛП к введению. Таким образом, учёт случая ПВО происходит только при установлении причинно-следственной связи между осложнением и введённым ИБЛП, которая формулируется в акте расследования ПППИ.

При оценке данных динамики показателей инцидентности поствакцинальных осложнений с 2004 г. по 2021 г. в Российской Федерации и в Москве наблюдается тенденция к снижению [9,10].

Максимальный уровень инцидентности как в Москве, так и в стране в целом отмечается в 2009 г., что, вероятно, связано с увеличением числа осложнений после введения вакцины БЦЖ-М реактогенных серий (№ 512 и № 514) [11] (рис. 2).

Показатели инцидентности ПВО среди детей до 17 лет преобладают над показателями инцидентности среди всего населения России. Среди ПППИ регистрируются чаще в силу наибольшего числа прививок [12] (рис. 3).

При сравнении показателей инцидентности ПВО по федеральным округам России отмечается их

снижение в среднем на 75,4% в 2020 г. по сравнению с 2019 г., что связано с низкой обращаемостью населения за иммунизацией в связи с неблагоприятной эпидемической обстановкой COVID-19. В 2021 г. ситуация с осложнениями по федеральным округам выглядит неоднозначно, в ряде округов наблюдается снижение инцидентности (СЗФО и ЮФО), но в большинстве – увеличение на 122,8%, что вероятно, связано с увеличением числа обращаемости за иммунизацией населения [12] (рис. 4).

В 2018 г. и 2019 г. в Москве было зарегистрировано 35 и 50 случаев ПВО соответственно, среди них большую часть составили осложнения по введению вакцины АКДС (54,3% и 56,0%). В 2020 г. число зарегистрированных случаев снизилось до 16 (на 68,2%), среди которых большую часть составили осложнения после ПСС и БЦЖ-М (по 37,5%). В 2021 г. было выявлено и учтено по результатам расследований всего 5 случаев осложнений на 5 разных вакцин. Такое изменение структуры распределения случаев в последние годы связано с тем, что в условиях пандемии COVID-19 население обращалось за помощью с очень тяжёлыми осложнениями (сывороточная болезнь и анафилактический шок после ПСС, оститы, холодные абсцессы после БЦЖ-М), при которых экстренно требовалась медицинская помощь [13] (рис.5).

Рисунок 2. Динамика инцидентности поствакцинальных осложнений в Российской Федерации и Москве в 2004–2021 гг. [9,10]

Figure 2. Dynamics of the incidence of post-vaccination complications in the Russian Federation and Moscow in 2004–2021 [9,10]

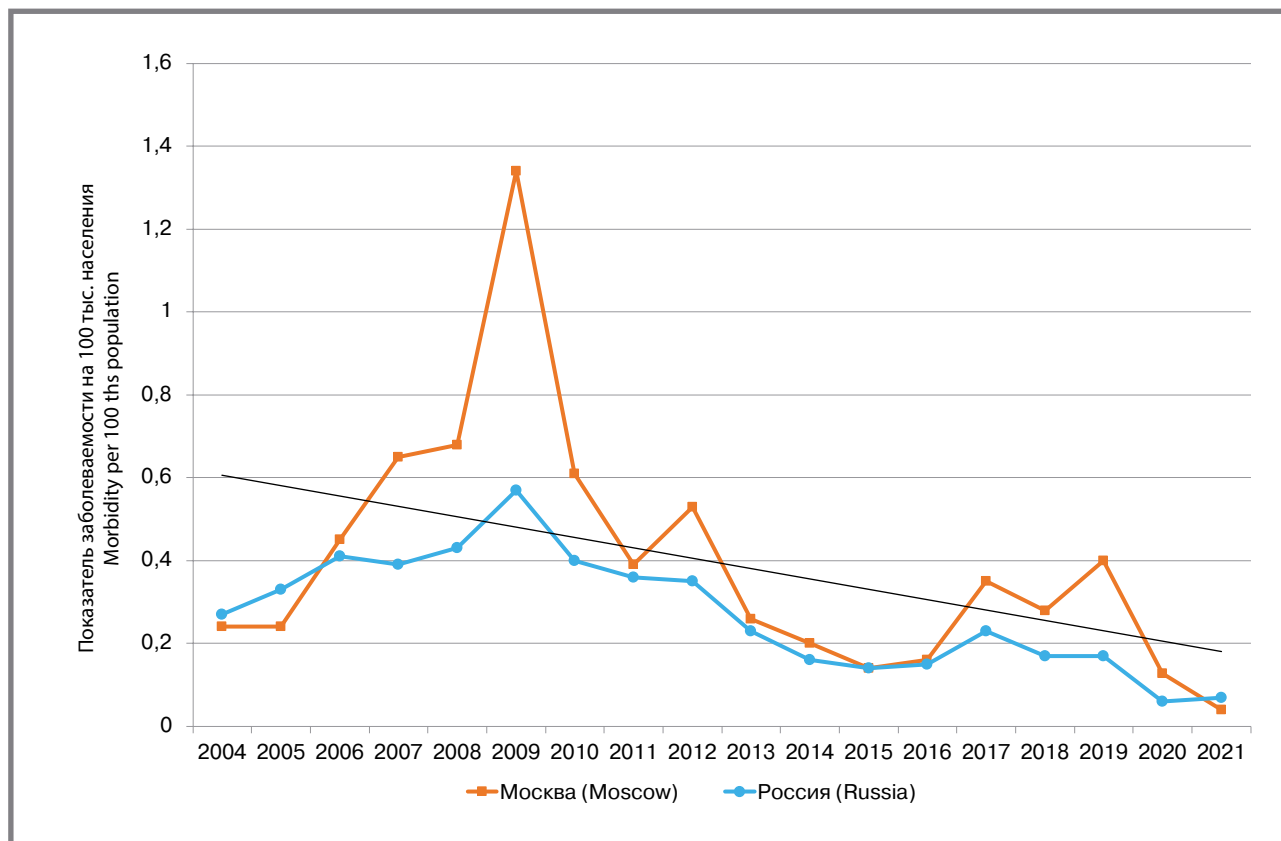


Рисунок 3. Распределение инцидентности поствакцинальных осложнений среди всего населения и детей до 17 лет в Российской Федерации по федеральным округам в 2021 г. ($p \leq 0,05$) [12]

Figure 3. Distribution of the incidence of post-vaccination complications among the general population and children under 17 in the Russian Federation by federal districts in 2021 ($p \leq 0.05$) [12]

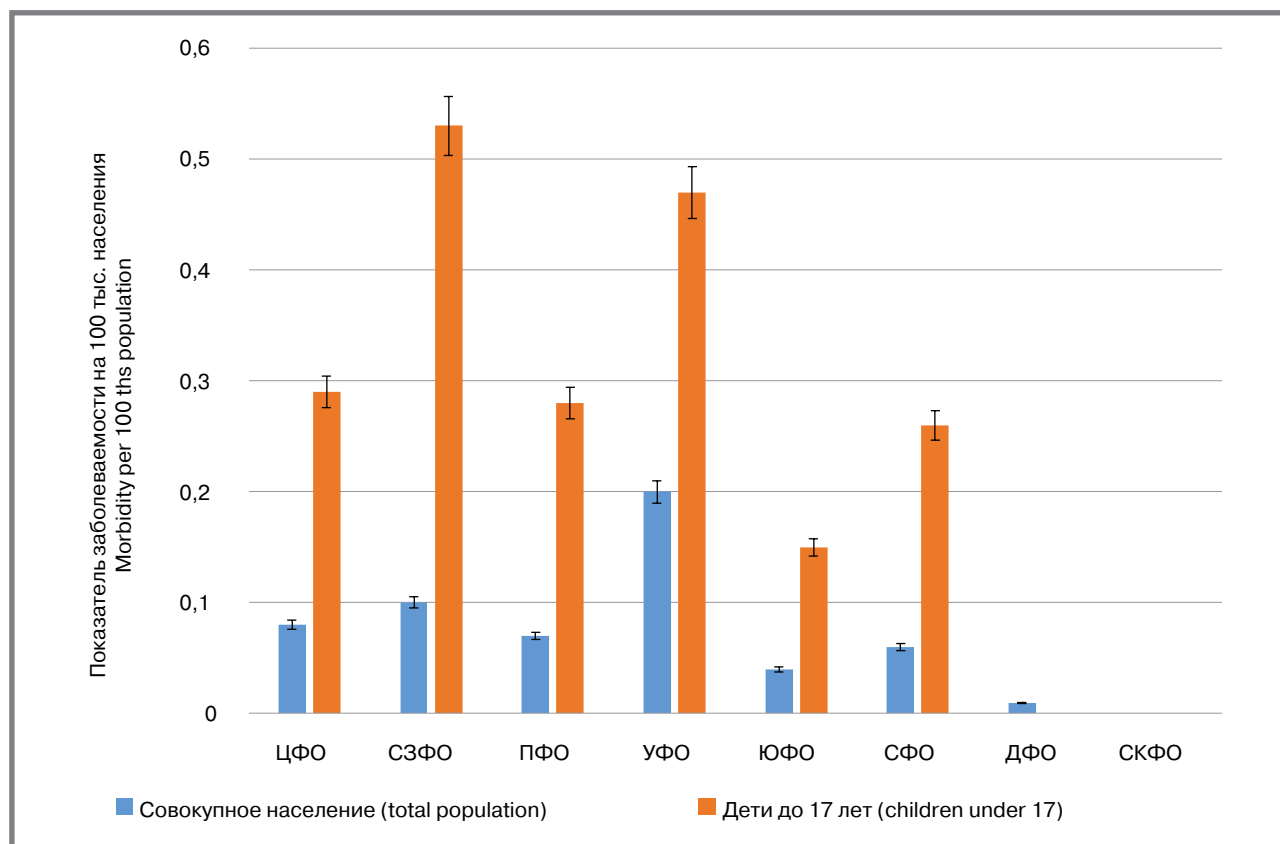


Рисунок 4. Распределение инцидентности поствакцинальных осложнений среди всего населения Российской Федерации по федеральным округам в 2019–2021 гг. ($p \leq 0,05$) [12]

Figure 4. Distribution of the incidence of post-vaccination complications among the entire population of the Russian Federation by federal districts in 2019–2021 ($p \leq 0.05$) [12]

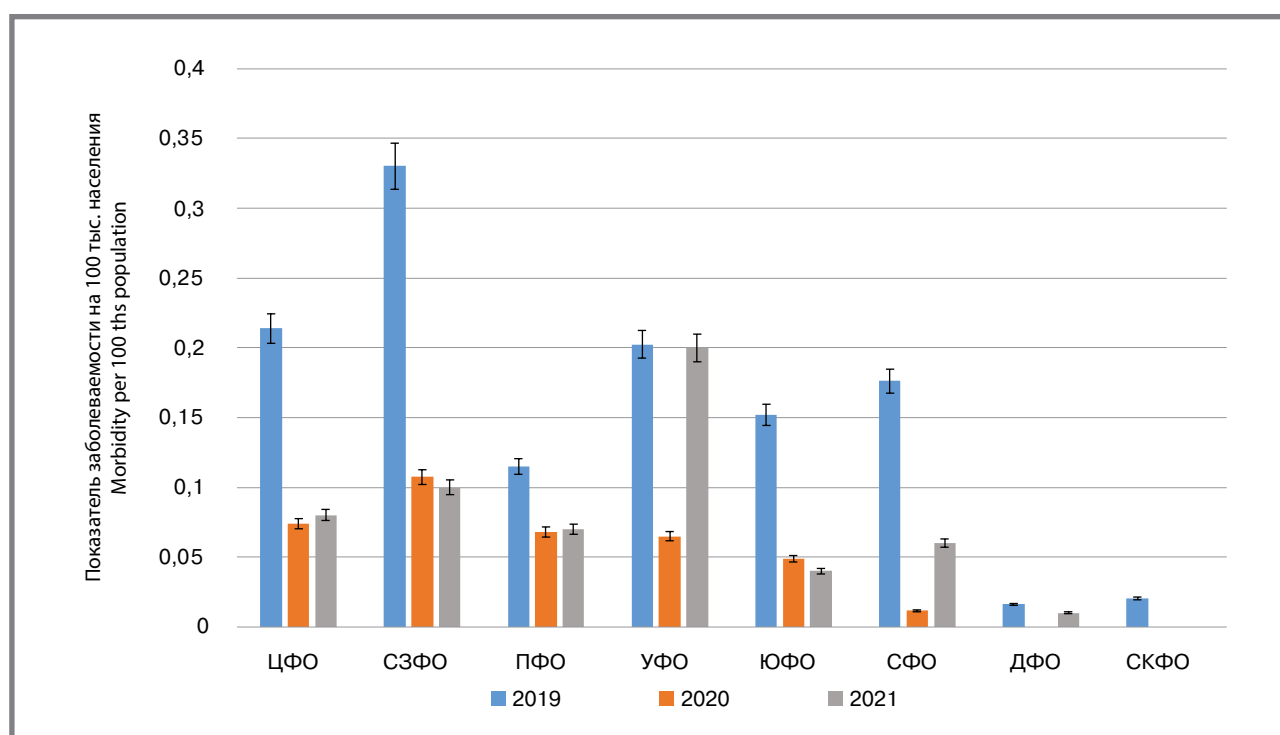
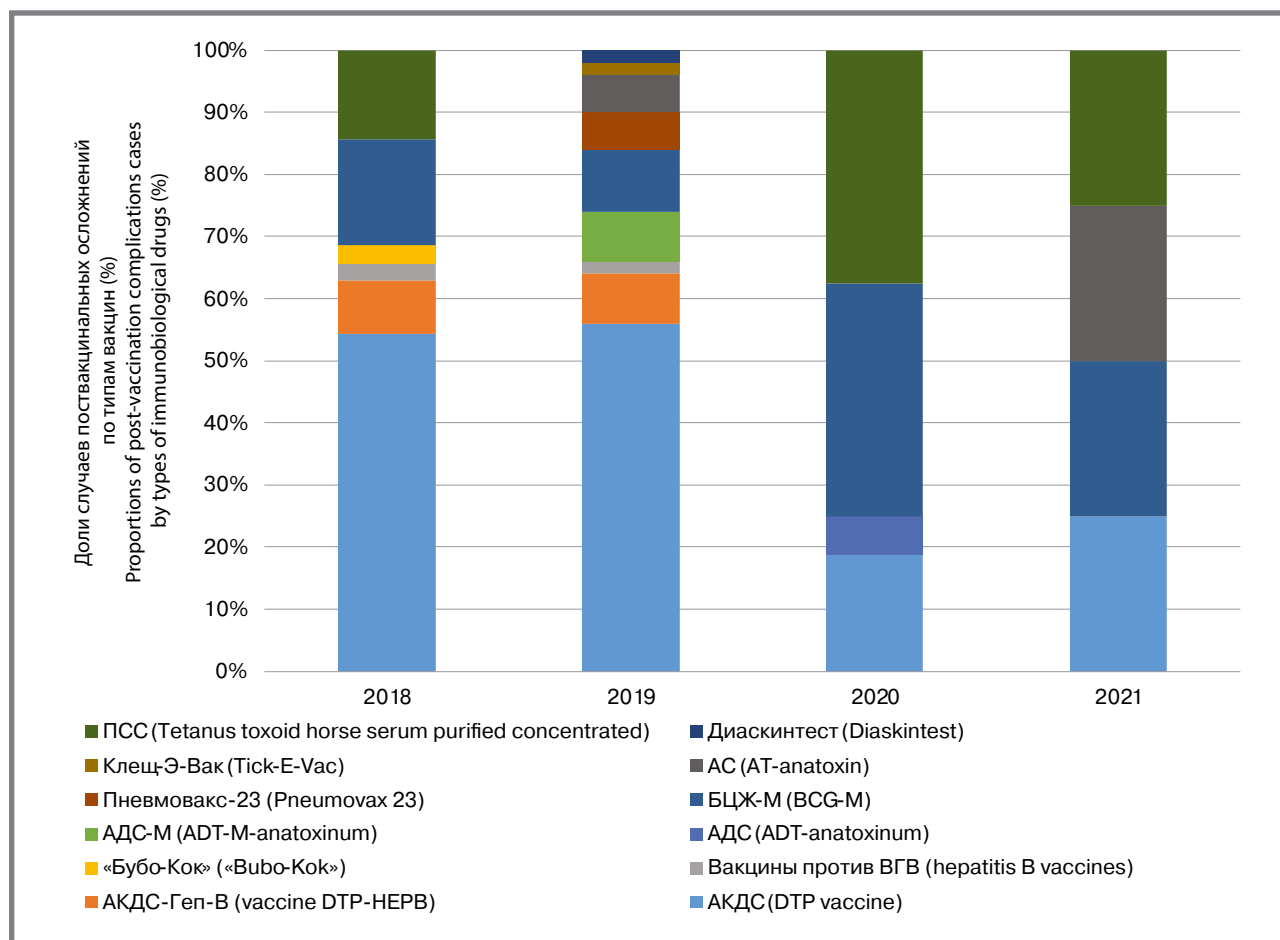


Рисунок 5. Распределение случаев поствакцинальных осложнений в городе Москве по видам иммунобиологических лекарственных препаратов в 2018–2022 гг. [13]

Figure 5. Distribution of cases of post-vaccination complications in Moscow by types of immunobiological drugs in 2018–2022 [13]



ПППИ после применения вакцин против COVID-19

Пандемия COVID-19 внесла коррективы в многие аспекты системы эпидемиологического надзора, в том числе остро встал вопрос о мониторинге ПППИ при производстве новых вакцин против COVID-19.

В настоящее время в перечень вакцин, используемых для проведения массовой иммунизации входят следующие препараты: BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA1273 (Moderna), Гам-КОВИД-Вак (НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи), Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson), ChAdOx1-S (AZD1222) (AstraZeneca), BBIBP-CorV (Sinopharm), CoronaVac (Sinovac Biotech) и NVX-CoV2373 (Novavax) [14].

Вакцинация против COVID-19 может сопровождаться лёгкими побочными эффектами (небольшое повышение температуры тела или боль, покраснение кожи в месте инъекции), проявление которых в основном зависит от состояния индивидуального организма. Обычно побочные проявления вакцинации носят лёгкий или умеренный характер и являются непродолжительными. Серьёзные или продолжительные побочные эффекты возникают в очень редких случаях [14].

На данный момент в России зарегистрированы вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции: «Гам-Ковид-Вак» (Спутник V), «Гам-Ковид-Вак М», «Спутник Лайт», «ЭпиВакКорона», «ЭпиВакКорона Н», «Ковивак», «Конвасэл». Официальной информации о ПППИ после введения данных вакцин доступно крайне мало.

Опубликованные исследования безопасности Гам-Ковид-Вак говорят об отсутствии серьёзных ПППИ, связанных с данной вакциной. При проведении клинических исследований III фазы данной вакцины у 45 участников в группе с введением вакцины (0,3%) и у 23 участников в группе плацебо были зарегистрированы осложнения (незначительное повышение температуры тела, головная боль), для которых, однако, не установлена связь с проведённой вакцинацией [15].

Среди частых побочных эффектов на «Спутник Лайт» отмечались: повышение температуры, боль в месте введения, сыпь разной степени выраженности. Также было проведено ещё одно испытание на 300 добровольцах, побочные эффекты выявлены у 14% испытуемых.

При проведении испытания вакцины «ЭпиВакКорона» у испытуемых наблюдались побочные эффекты – гиперемия, отёк, боль в месте введения препарата [16].

В отношении вакцины «Ковивак» информацию о выявленных ПППИ в результате проведения 1–3 фаз испытаний в общем доступе получить на данный момент не удалось [16].

В ходе клинических испытаний вакцины «Конвасэл» (производство ФГУП СПбНИИВС ФМБА России) отмечались такие частые нежелательные проявления, как головная боль, сухость глаз, боль в ушах, раздражение горла, рвота, повышенная потливость, миалгии и артралгии, повышение температуры, недомогание, очень часто регистрировались боль и уплотнение в месте инъекции [17].

В ходе проведения масштабной иммунизации вакциной BNT162b2 (Pfizer) были зарегистрированы серьёзные побочные эффекты (паралич лица у 13 граждан Израиля). Кроме того, было зарегистрировано 29 летальных случаев в Норвегии и 55 – в США, однако непосредственная связь вакцинации с гибелью людей ни в одном случае не была установлена [14].

После иммунизации mRNA1273 (Moderna) у 9,7% человек была зафиксирована общая слабость и повышенная утомляемость, у 2,2% участников исследований отмечены миалгия, артралгия, в единичных случаях – паралич лицевого нерва. После вакцинации были зафиксированы 9 летальных случаев, однако их связь непосредственно с вакцинацией не была установлена [14]. Введение мРНК-вакцин является инъекцией гетерогенного генетического продукта, который потенциально может быть интегрирован в геном прививаемого и вызывать различные сценарии нарушений. Также нуклеиновые кислоты могут служить триггерами развития аутоиммунных реакций, особенно при коллагенозах, что исключает из числа прививаемых лиц с клиническими проявлениями данного заболевания. Как внеклеточная РНК мРНК-вакцина потенциально способна увеличивать проницаемость сосудов за счёт снижения плотности эндотелия, что стимулирует образование тромбов. Соразмерность мРНК-вакцин с нанобъектами не исключает возможности их нейротоксического действия [18].

При проведении иммунизации вакциной AZD1222 (AstraZeneca) были выявлены побочные реакции: покраснение и неприятные ощущения в месте укола, головная и мышечная боль. При этом поствакцинальные осложнения у пожилых пациентов (старше 65 лет) проявлялись реже и были менее выражены. Во время проведения клинических исследований вакцины AZD1222 был зарегистрирован случай воспаления спинного мозга у одного из участников эксперимента, завершившийся гибелью пациента. До тех пор, пока эксперты не установили, что воспаление не связано с прививкой, исследование было

приостановлено [14]. Предполагаемый механизм поражения спинного мозга после иммунизации может заключаться в аутоиммунной реакции вследствие гомологичности последовательностей в белках используемого в вакцине в качестве вектора аденовируса обезьян и последовательностей в белках нервной системы человека [19].

После запуска массовой вакцинации в Европе и Великобритании стали появляться сообщения о редких случаях тяжёлых тромбозов атипичных локализаций, включая тромбозы синусов головного мозга и висцеральных вен, и о других тяжёлых иммунных реакциях, включая иммунную тромбоцитопению и тромботическую микроангиопатию, связанных с применением векторных вакцин AstraZeneca (ChAdOx1) и J&J (Janssen). Синдром возникал через 4–22 дня после введения первой дозы вакцины и проявлялся тромбозами одновременно со снижением количества тромбоцитов и значительным повышением уровня Д-димера. Для описания этого явления были предложены акронимы VITT (vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia – вакцин-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения) или TTS (thrombosis with thrombocytopenia syndrome – синдром тромбоза с тромбоцитопенией) [20].

С марта 2021 г. появились сообщения о приостановке использования вакцины AstraZeneca в ряде стран (Дания, Норвегия, Исландия, Германия). Однако в последующем, 7 апреля 2021 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency, EMA) делает заключение о том, что преимущества вакцины перевешивают риски и что прививочная кампания должна быть продолжена [20].

На русскоязычном сайте компания AstraZeneca разместила информацию о том, что по итогам вакцинации 17 миллионов человек в Европейском Союзе и Великобритании не зафиксировано повышения риска тромбозов, связанного с вакциной против COVID-19, у людей из разных возрастных групп, вне зависимости от пола, партии вакцины или страны её применения [21].

На 25 августа 2021 г. в США было введено более 14,2 млн доз вакцины J&J (Janssen), при этом CDC и FDA идентифицировали 44 подтвержденных случая синдрома тромбоза с тромбоцитопенией [20]. Согласно CDC, мРНК вакцины не повышают риск VITT. После введения 346 млн доз вакцины Moderna в США было подтверждено только 2 случая VITT [18]. На 25 августа 2021 г. имеются данные о 17 случаях VITT при использовании вакцины Pfizer (BioNTech) [20].

Вакцина Спутник V (в составе которой используются аденовирусы, отличные от входящих в вакцины AstraZeneca и J&J (Janssen)) прошла изучение в Аргентине, в котором показано, что на 6 964 344 доз Спутник V было зарегистрировано 2 случая иммунной тромбоцитопении [20].

В общей популяции в среднем частота тромбозов составляет 1–2 случая на 1000 человек в год.

После авиаперелёта длительностью более 4 часов вероятность тромбоза составляет 1 на 4600, что примерно в 50–100 раз выше риска ВТТ, связанного с вакцинацией [20].

С весны 2021 г. в Москве каждый человек, привитый одной из вакцин против COVID-19, имеет возможность на сайте gosuslugi.ru вести дневник, описывая в нём своё состояние после иммунизации. В дневнике необходимо заполнить форму, содержащую вопросы о жалобах, общих и местных симптомах, о нарушениях со стороны органов и систем, о беременности после иммунизации, о потребовавшейся медицинской помощи [22]. Однако иногда электронные уведомления со ссылкой на форму для заполнения дневника приходят с большой задержкой, что не позволяет вакцинированному, при желании, заполнить форму своевременно и в полной мере оценить своё состояние в поствакцинальном периоде, а также снижает вероятность отклика на уведомление.

Обсуждение проблемы ПППИ

Отсутствие унифицированной терминологии ПППИ затрудняет взаимодействие ведомств, участвующих в мониторинге ПППИ.

Чувствительность систем мониторинга безопасности вакцин, стратегии и технические возможности их ведения варьируют в разных странах в связи с различным уровнем развития данных систем, что затрудняет обмен информацией о результатах мониторинга ПППИ.

В России надзор за ПППИ совмещает в себе и метод спонтанных сообщений о несерьёзных ПППИ, и активное расследование серьёзных ПППИ (ПВО). Оба метода дополняют друг друга, однако осуществляются они недостаточно эффективно. Пассивная система на базе АИС «Фармаконадзор 2.0», через которую любой человек, связанный с процессом иммунизации, может отправить информацию о факте ПППИ, на данный момент активно не используется, что снижает возможности данного вида мониторинга. Также следует отметить, что процесс регистрации и отправки формы в АИС «Фармаконадзор 2.0» занимает значительное время и может быть не совсем понятен и доступен всем субъектам обращения ИЛП, что также ограничивает его использование. Поэтому особенно важно создать универсальную форму передачи информации. Она должна быть понятна для заполнения, не перегружена, с доступной и быстрой регистрацией и отправкой формы с обратной связью. Это актуально, как в случае АИС «Фармаконадзор 2.0», так и в случае электронных сертификатов прививок с возможностью заполнения дневников ПППИ, так как это повышает приверженность к передаче сообщений.

Персонализированный мониторинг ПППИ через дневники (самомониторинг) в электронном сертификате прививок, впервые появившийся в России в период борьбы с COVID-19, носит в себе

огромный потенциал не только в отношении прививок против COVID-19, но и при иммунизации против других инфекций.

Расследования случаев ПППИ (ПВО) в активном мониторинге также проводятся недостаточно полноценно, так как не рассматриваются все аспекты, которые могли повлечь за собой развитие ПППИ. При анализе актов расследований случаев ПВО в Москве в 2018–2021 гг. установлено, что нарушения при производстве, транспортировке, хранении ИЛП, постфактум не обнаруживаются. Причинами ПППИ в большом числе случаев устанавливаются индивидуальные особенности организма привитого, при этом в большинстве случаев никакие серьёзные нарушения состояния здоровья и заболевания, которые могли быть причиной неблагоприятного проявления у конкретного человека, в актах не указываются и в прилагаемых выписках из историй болезни не приводятся. Довольно редко среди причин осложнений в актах расследований встречаются нарушения техники вакцинации, обычно они присутствуют в актах расследований случаев осложнений после вакцинации БЦЖ-М, АДС-М, АС-антоксином.

Для активного расследования случаев ПППИ (ПВО) необходим чёткий алгоритм расследования с обязательным тщательным рассмотрением всех аспектов организации и проведения иммунизации, которые могут быть причинами развития осложнений.

В свободном доступе отсутствуют нормативные акты (приказы), регламентирующие работу региональных иммунологических комиссий. Неизвестен состав региональных комиссий, порядок рассмотрения случаев ПВО, периодичность заседаний, так как специалисты ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» не подключены к работе данной комиссии, а никаких официально опубликованных работ по данной тематике не обнаружено. Предлагаем рассмотреть возможность публикации расследованных случаев и/или протоколов работы иммунологических комиссий для обеспечения прозрачности работы по мониторингу ПППИ, информирования других участников мониторинга и поддержания доверия населения к иммунизации.

По данным официальной статистики, которая доступна эпидемиологу, работающему в системе Роспотребнадзора, нельзя оценить состояние инцидентности различных видов ПППИ, а только тех, которые расследованы и учтены в форме федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Данные по мониторингу несерьёзных ПППИ находятся в ведении Росздравнадзора. Также большой пул информации по мониторингу ПППИ есть у Департамента здравоохранения города Москвы, который имеет доступ к электронным картам и сертификатам прививок пациентов. Однако преемственности и постоянного обмена информацией между учреждениями нет.

В настоящий момент эпидемиологу, работающему в одном из учреждений, которое участвует в мониторинге ПППИ, почти невозможно основываясь только на данных из открытых источников и форм федерального статистического наблюдения провести полноценный ретроспективный и проспективный эпидемиологический анализ. Безусловно, что только при полных сведениях о побочных проявлениях после иммунизации возможна оперативная и точная оценка причин развития ПППИ и их устранения. Анализ причин ПППИ позволит определить факторы и группы риска, для которых возможно подобрать вакцину и наиболее благоприятный период для прививки, таким образом минимизировав вероятность возникновения поствакцинальных реакций, что может положительно сказаться на отношении к иммунизации.

Заключение

Для успешного мониторинга ПППИ требуется унификация терминов, алгоритмов сбора и передачи информации, анализа данных и проведения исследования. На данном этапе в России наблюдается становление мониторинга за ПППИ в современных условиях жизни, когда недостаточно только индуцированного (активного) мониторинга, и требуются новые методики более быстрого реагирования с привлечением населения и индивидуальным подходом к каждому привитому человеку. При этом необходим постоянный обмен информацией между участниками мониторинга как в отдельно взятой стране, так и между странами. Несмотря на недостатки методов мониторинга, они при должном исполнении позволяют обеспечить отслеживание большей части ПППИ, что позволит своевременно принимать решения по их снижению и предотвращению.

Литература

1. Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.
2. МР по выявлению, расследованию, профилактике побочных проявлений после иммунизации (утвержденные в апреле 2019 г.). Доступно на: <https://roszdravnadzor.gov.ru/upload/imag-es/2019/10/15/1571128320.33652-1-23583.pdf>.
3. Начарова Е. П., Харит С. М., Лобзин Ю. В., Брико Н. И. Принципы мониторинга неблагоприятных событий после вакцинации в России и мире, Журнал Микробиологии, 2017, № 1: 86–96.
4. Затолочина К. Э., Снегирева И. И., Озерцовский Н. А. и др. Зарубежные системы мониторинга безопасности вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013. № 4 (71): 89–94.
5. Shimabukuro T.T., et al. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)/ Vaccine 33 (2015): 4398–4405.
6. Информация об интерфейсе системы VAERS. Доступно на: <https://vaers.hhs.gov>.
7. Затолочина К. Э., Снегирева И. И., Озерцовский Н. А. и др. Особенности методов выявления нежелательных реакций на вакцинацию. Врач-аспирант. 2013. № 6 (61): 96–103.
8. Информация о деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Доступно на: https://www.regmed.ru/content/page/SCEEMP_About_center.
9. Форма федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по России за 2004–2021 гг.
10. Форма федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по городам Москве за 2004–2021 гг.
11. Севостьянова Т. А. Осложнения после введения туберкулезных вакцин БЦЖ/БЦЖ-М у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва; 2017.
12. Динамика заболеваемости по федеральным округам России с сайта ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. Доступно на: https://fcgie.ru/operativnaya_statisticheskaya_informatsiya.html.
13. Данные актов расследований случаев ПВО, проведенных филиалами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в 2018–2021 годах.
14. Онищенко Г. Г., Сизикова Т. Е., Лебедев В. Н., Борисевич С. В. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;21(3):158–166.
15. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet 2021;397:671–81.
16. Семенова Н. В., Ашвиц И. В., Путин А. В. Вакцинопрофилактика COVID-19. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 2:52–56.
17. Инструкция к вакцине «Конвасэл», ЛП-007967-180322 (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России). Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
18. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;20(1): 4–19.
19. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 4–17.
20. Акыншина С. В., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х. и др. Вакцин-индуцированная иммунная тромбоцитопения: определение, риски при использовании разных вакцин и реакция регуляторных органов. Акusherstvo, гинекология и Репродукция. 2021;15(5):562–575.
21. Новости официального сайта биофармацевтической компании «АстраЗенека Россия». Доступно на: <https://www.astrazeneca.ru/content/az-ru/media/news/2021/20210315-ru201.html>.
22. Интерфейс формы отправки дневника самонаблюдения после вакцинации против COVID-19. Доступно в личном кабинете на: gosuslugi.ru.

References

1. Federal Law No 61 «On the Circulation of Medicines». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. (In Russian)
2. Guidelines for the detection, investigation, prevention of adverse events after immunization (approved in April 2019). Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/upload/imag-es/2019/10/15/1571128320.33652-1-23583.pdf>. (In Russ.).
3. Nacharova E.P., Khariit S.M., Lobzin Yu.V., Briko N.I. Principles for monitoring adverse events after vaccination in Russia and the world, Journal of Microbiology, 2017, No. 1: 86–96 (In Russ.).
4. Zatolochina K.E., Snegireva I.I., Ozeretskovsky N.A., Romanov B.K., Mironov A.N. «Foreign Vaccine Safety Monitoring Systems». Epidemiology and vaccine prevention. 2013. No. 4 (71): 89–94 (In Russ.).
5. Shimabukuro T.T., et al. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)/ Vaccine 33 (2015): 4398–4405.
6. Information about the interface of the VAERS system. Available at: <https://vaers.hhs.gov>.
7. Zatolochina K.E., Snegireva I.I., Ozeretskovsky N.A., et al. Features of methods for detecting adverse reactions to vaccination, PhD student. 2013. No.6(61):96–103 (In Russ.).
8. Information about the activities of the Federal State Budgetary Institution «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia. Available at: https://www.regmed.ru/content/page/SCEEMP_About_center (In Russian)
9. Form of federal statistical observation No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases» in Russia in 2004–2021 (In Russ.).
10. Form of federal statistical observation No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases» Moscow in 2004–2021 (In Russ.).
11. Sevostyanova T.A. Complications after the introduction of tuberculosis vaccines BCG/BCG-M in children: Abstract of the thesis. dis. Dr. med. Sciences. Moscow; 2017 (In Russ.).
12. Dynamics of incidence in the federal districts of Russia from the website of the Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзора, Russia. Available at: https://fcgie.ru/operativnaya_statisticheskaya_informatsiya.html (In Russ.).
13. Data from the acts of investigations of cases of post-vaccination complications conducted by employees of the branches of the Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow in the administrative districts of Moscow, Russia in 2018–2021 (In Russ.).
14. Onishchenko G.G., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisovich S.V. Comparative characteristics of vaccines against COVID-19 used in mass immunization. Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment. 2021;21(3):158–166 (In Russ.).
15. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet 2021;397:671–81.
16. N.V. Semenova, I.V. Ashvits, Putin A.V. Vaccine prevention of COVID-19. Scientific review. Medical Sciences. 2021.2: 52–56. (In Russian)
17. Instructions for the vaccine «Konvasel», LP-007967-180322 (FSUE SPbNIIVS FMBA of Russia). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.).
18. Kharchenko E. P. Vaccines against Covid-19: comparisons, limitations, decline in the pandemic and the prospect of SARS. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;20(1): 4–19 (In Russ.).
19. Kharchenko E. P. Vaccines against Covid-19: comparative risk assessment of adenoviral vectors. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19(5):4–17 (In Russ.).
20. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., et al. Vaccine-induced immune thrombocytopenia: definition, risks of different vaccines, and regulatory response. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;15(5):562–575 (In Russ.).
21. News of the official website of the biopharmaceutical company AstraZeneca Russia. Available at: <https://www.astrazeneca.ru/content/az-ru/media/news/2021/20210315-ru201.html> (In Russ.).
22. Interface of the form for sending self-observation diary after vaccination against COVID-19. Available in personal account at: gosuslugi.ru (In Russ.).

Об авторах

- Елена Витальевна Бахмутская – врач-эпидемиолог, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», Москва. dosepid@mail.ru. ORCID 0000-0002-2696-5033.
- Ольга Павловна Чернышская – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья Сеченовского Университета, Москва. chernyavskaya_o_p@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-9981-3487.
- Наталья Александровна Волкова – заведующая эпидемиологическим отделом ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», Москва. nbidulya@mail.ru. ORCID 0000-0002-0292-8326.

Поступила: 07.07.2022. Принята к печати: 06.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Elena V. Bakhmutskaya – Epidemiologist, Federal Budgetary Institution of Health Care «Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow», Russia. dosepid@mail.ru.
- ORCID 0000-0002-2696-5033.
- Olga P. Chernyavskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Institute of Public Health, Sechenov University, Russia. chernyavskaya_o_p@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-9981-3487.
- Natalia A. Volkova – Head of the epidemiological department of the Federal Budgetary Institution of Health Care «Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow», Russia. nbidulya@mail.ru. ORCID 0000-0002-0292-8326.

Received: 07.07.2022. Accepted: 06.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.