

## Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок

Н. И. Брико<sup>1</sup>, Л. Д. Попович<sup>2</sup>, А. Я. Миндлина<sup>1</sup>, О. И. Волкова\*<sup>2</sup>, Е. О. Курилович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> Институт экономики здравоохранения Научно-исследовательского университета Высшей школы экономики, Москва

### Резюме

**Актуальность.** Стратегия развития вакцинопрофилактики в Российской Федерации в числе прочих направлений предполагает совершенствование Национального календаря профилактических прививок и обеспечение его гибкости с учётом складывающейся эпидемической ситуации и появления новых вакцин. **Цель:** Оценить социально-экономический ущерб от пяти вакциноуправляемых инфекций при различных сценариях вакцинопрофилактики. **Материалы и методы:** Была построена имитационная ретроспективная модель с временным горизонтом 3 года (2016–2018 гг.), предполагающая оценку изменений в потерянных/сохранённых годах жизни с поправкой на нетрудоспособность, в т. ч. в монетарном выражении, в контексте дифференцированных исходов заболеваний и затрат на вакцины при разных сценариях охвата вакцинацией и алгоритма вакцинопрофилактики. **Результаты и обсуждение.** Так, исследование показало, что в случае сохранения сложившегося алгоритма и охвата вакцинацией возрастной когорты детей до 2 лет ежегодные потери лет жизни с поправкой на нетрудоспособность будут оставаться на высоком уровне. Напротив, расширение охвата прививками пятикомпонентной вакциной до 60% детей возрастной группы от 3 до 18 месяцев снизит потери до 20 215 лет, сохранив 10 263 лет жизни (на 33,7% больше в сравнении с текущим алгоритмом) и еще в большей степени – при охвате близком к 100%, что может обеспечить 28 344 сохранённых лет жизни (на 93% больше в сравнении с текущим алгоритмом). Чем шире применяется комбинированная пятивалентная вакцина, тем меньше средние затраты на сохранение каждого дополнительного года жизни. **Выводы.** Расширение охвата пятикомпонентной комбинированной вакциной обеспечивает наибольшие дополнительные выгоды за счет более быстрого прироста числа сохранённых лет жизни (выгод) в сравнении с приростом затрат (стоимости вакцин).

**Ключевые слова:** вакциноуправляемые инфекции, пятикомпонентная комбинированная вакцина, социально-экономический ущерб, Национальный календарь профилактических прививок

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Брико Н. И., Попович Л. Д., Миндлина А. Я. и др. Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13>.

### Comparative Assessment of Preventable Socioeconomic Damage in Different Approaches to the Prevention of Vaccine-Controlled Infections in the Framework of the National Vaccination Schedule

NI Briko<sup>1</sup>, LD Popovich<sup>2</sup>, AY Mindlina<sup>1</sup>, OI Volkova\*<sup>2</sup>, EO Kurilovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute for Health Economics of Higher School of Economics, Moscow

### Abstract

**Relevance.** The strategy for the development of vaccine prevention in the Russian Federation among other areas involves improving the National schedule of preventive vaccinations and ensuring its flexibility, taking into account the current epidemic situation and the emergence of new vaccines. **Goal:** to Assess the socio-economic damage from five vaccine-controlled infections in different vaccine prevention scenarios. **Materials and methods:** a simulated retrospective model was constructed with a time horizon of 3 years (2016–2018), which assumes an assessment of changes in lost / saved years of life including in monetary terms in the context of differentiated disease outcomes

\* Для переписки: Волкова Ольга Игоревна, эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, [ovolkova08@mail.ru](mailto:ovolkova08@mail.ru), +79035254523. ©Брико Н. И. и др.

\*\* For correspondence: Volkova Olga, expert, Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, [ovolkova08@mail.ru](mailto:ovolkova08@mail.ru), +79035254523. ©Briko NI et al.

and vaccine costs under different scenarios of vaccination coverage and the vaccine prevention algorithm. **Results:** if the established algorithm is maintained and the age cohort of children under 2 years of age is covered by vaccination, the annual loss of years of life will remain at a high level. Extending the five-component vaccine coverage to 60% of children in the 3-to 18-month age group will reduce losses to 20,215 years, saving 10,263 years of life (33.7% more than the current algorithm), and even more if coverage is close to 100%: annual losses will decrease to 2,134 years, which can provide 28,344 saved years of life (93% more than the current algorithm). The study showed that the more widely the combined pentavalent vaccine is used, the lower the average cost of saving each additional year of life. **Conclusions.** Expanding the coverage of a combination vaccine provides the greatest additional benefits due to a faster increase in the number of saved years of life (benefits) compared to the increase in costs (cost of vaccines).

**Key words:** vaccine-controlled infections, pentavalent vaccine, combination vaccines, socioeconomic damage, national vaccination schedule  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Briko NI, Popovich LD, Mindlin AY et al. Comparative assessment of preventable socioeconomic damage in different approaches to the prevention of vaccine-controlled infections in the framework of the National vaccination schedule. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 4–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13>.

## Введение

Стратегия развития вакцинопрофилактики в Российской Федерации в числе прочих направлений предполагает совершенствование Национального календаря профилактических прививок, обеспечение его гибкости с учётом складывающейся эпидемической ситуации и появлением новых вакцин [1]. Мировая тенденция специфической профилактики последних десятилетий предполагает масштабное применение современных комбинированных вакцин [2–3]. Внедрение в рутинную педиатрическую практику комбинированных вакцин позволяет решать общеизвестную проблему повышенной инъекционной нагрузки при вакцинации детей первых двух лет жизни и преодолевать несвоевременность/неполноту охвата иммунизацией.

Как известно, нарушение схемы вакцинации или отказ от нее увеличивают опасность роста заболеваемости и снижения популяционного иммунитета, повышая риск ухудшения эпидемической ситуации. Так, вспышки кори в странах Европы, таких как Албания, Чехия, Греция и Соединенное Королевство в 2018 году привели к тому, что эти государства утратили статус элиминировавших корь [4].

Другие примеры, такие как вспышки коклюша в Украине (2017–2019 гг.) [5], дифтерии – в России (в начале 90-х годов) [6] свидетельствуют о том, что при снижении охвата вакцинацией происходит быстрая потеря позиций, которые достигались в течение десятилетий борьбы с инфекционными заболеваниями. Наряду с тем, что ликвидация вспышечной заболеваемости дорого обходится бюджету страны, каждый случай инфекционного заболевания имеет негативные эпидемиологические последствия, проявляющиеся снижением популяционного иммунитета, увеличением заболеваемости и смертности, ростом антибиотикорезистентности, стимулированием развития ряда соматических заболеваний, приводящих к преждевременной потере трудоспособности, что в совокупности предполагает широкий спектр экономических потерь для общества.

Ключевые преимущества комбинированных вакцин, трактуемых исследователями в контексте

трех категорий ценности (общественной, инновационной, экономической) [7], общеизвестны [8,9]. Однако широкое внедрение таких вакцин требует дополнительных финансовых вложений, что может представлять трудности для здравоохранения с учетом постоянно увеличивающейся нагрузки на бюджет. К тому же число ежегодно вакцинируемых детей достаточно велико, а индивидуальные преимущества и косвенные выгоды для общества могут стать очевидными лишь через много лет. Поэтому для принятия решения о расширении/изменении программ вакцинации распорядители бюджета должны иметь точное представление, с одной стороны, о социально-экономических потерях в случае сохранения *status quo* и, с другой – о потенциальных общественных, экономических или финансовых последствиях применения этого типа вакцин, прямых выгодах для общественного здоровья и, наконец, необходимых для их закупки ресурсах.

В связи с этим, в преддверии ожидаемых изменений Национального календаря профилактических прививок (НКПП) [10] представляется необходимым дополнить многочисленные рекомендации эпидемиологов и клиницистов, касающиеся внедрения в педиатрическую практику комбинированных вакцин, оценкой потенциальных социально-экономических выгод с использованием современных эконометрических подходов.

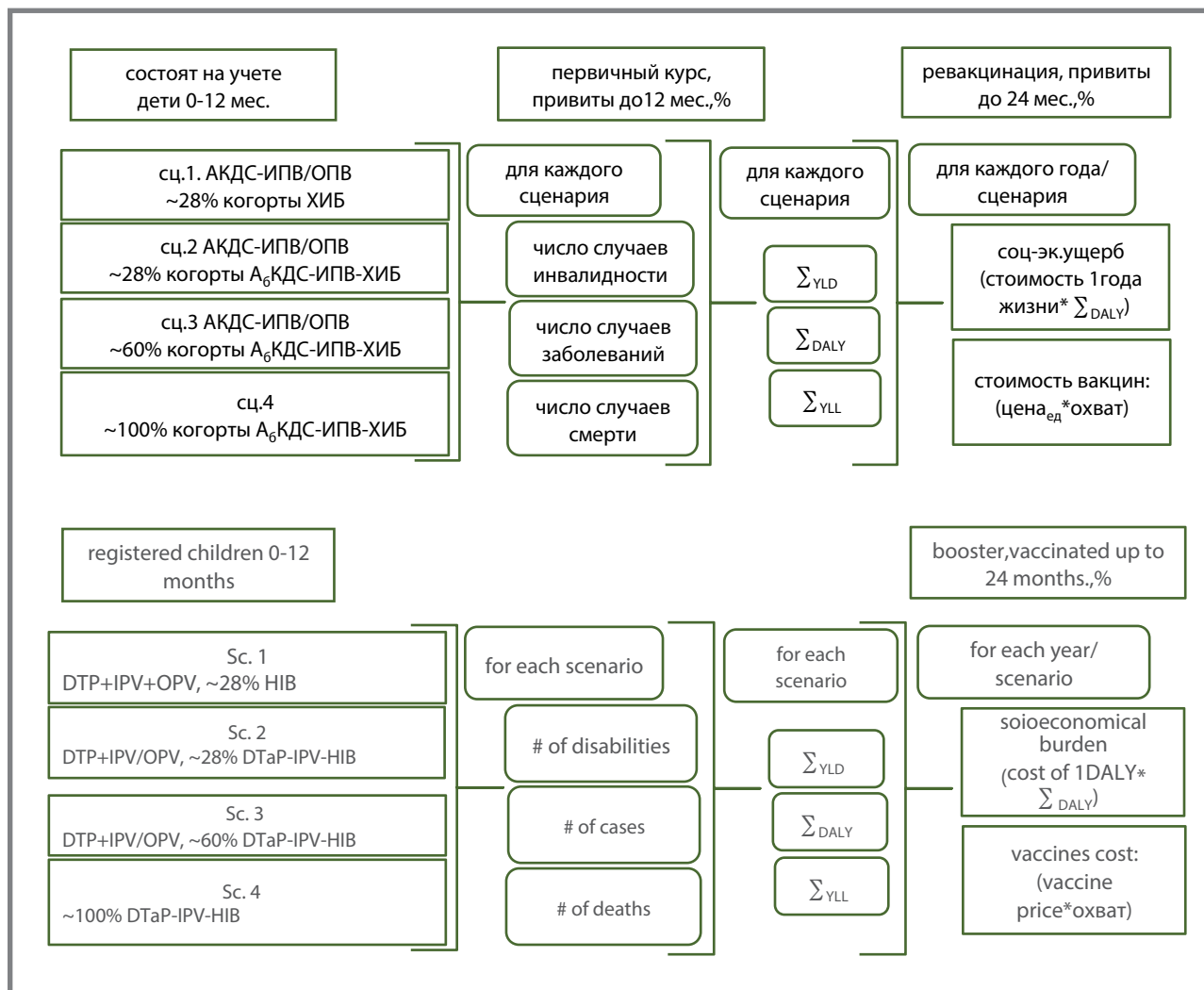
**Цель исследования** – оценить социально-экономический ущерб от пяти вакциноуправляемых инфекций (коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, заболевания, вызванные инвазивными формами ХИБ-инфекции) при сложившемся и расширенном алгоритмах вакцинопрофилактики.

## Материалы и методы

Для решения задач исследования на базе программы Microsoft Excel была построена имитационная ретроспективная модель с временным горизонтом три года (2016–2018 гг.)<sup>1</sup>, предполагающая оценку изменений в потерянных/

<sup>1</sup> 2018 г. как конечная временная точка расчетов был выбран по причине последних доступных для анализа статистических и финансовых показателей.

**Рисунок 1. Блок-схема расчетной модели**  
**Figure 1. Model scheme**



сохраненных годах жизни, в т.ч. в монетарном выражении, в контексте дифференцированных исходов заболеваний и затрат на вакцины при разных сценариях вакцинопрофилактики (рис. 1). Под сценарием подразумевали конкретную схему вакцинации с соответствующим охватом детей от 3 до 18 месяцев.

Варианты охвата вакцинацией в расчетных сценариях имели как реальную, так и гипотетическую основу. Так, в 2016–2017 гг. и первом сценарии 2018 г. охват возрастной когорты до 18 месяцев. ХИБ-вакциной был оценен в ~28% в соответствии с оценочной численностью группы риска [11]. Второй сценарий предполагал охват прививками детей той же группы риска пятикомпонентной вакциной АКДС-ИПВ-ХИБ, что соответствовало объемам ее закупок в 2018 г. [12]. В третьем сценарии применение вакцины АКДС-ИПВ-ХИБ увеличили до 60% возрастной когорты, транспонировав на ситуацию 2018 г. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2019 № 243н, который расширил группу риска по ряду инфекций. В четвертом сценарии опирались на официальный показатель охвата вакцинацией в 2018 г. (96,9% возрастной

группы от 3 до 18 месяцев), но применительно исключительно к комбинированной пятикомпонентной вакцине АКДС-ИПВ-ХИБ.

Дизайн экономического анализа выстраивался по схеме когорты (возрастная группа детей от 3 до 18 месяцев), конечная точка наблюдения за которой ограничивалась 24 месяцами.

Социально-экономический ущерб от пяти инфекционных заболеваний и влияние различных программ вакцинации на его предупреждение оценивали в терминах экономики благосостояния – подхода, практикуемого в настоящее время Всемирной организацией здравоохранения [13], который предполагает анализ затрат и результатов (cost–benefit analysis) для определения итогового объема выигрыша и потерь при реализации определенного проекта. Для этого заимствовали из Глобальной базы данных [14] (2016–17 гг.) и рассчитывали самостоятельно (для всех сценариев 2018 г.) значения индикатора потерянных лет жизни с поправкой на нетрудоспособность DALY<sup>2</sup> – составную метрику, в которой потери потенциальных лет

<sup>2</sup> DALY – disability-adjusted life year; YLL – Years of Life lost; YLD – Years lost due to Disability.

**Таблица 1. Расчетные значения индикаторов на один случай заболевания/смерти при разных сценариях, 2018**  
**Table 1. Expected global disease indicators value for 1 illness or death case in different scenarios, 2018**

	Сценарий 1 АКДС+ ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ Scenario 1 DTP+IPV+OPV, ~28% HIB	Сценарий 2 АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% АКДС-ИПВ- ХИБ Scenario 2 DTP+IPV/OPV, ~28% DTaP-IPV-HIB	Сценарий 3 АКДС+ИПВ/ОПВ+ ~60% АКДС-ИПВ- ХИБ Scenario 3 DTP+IPV/OPV, ~60% DTaP-IPV-HIB	Сценарий 4 ~100% АКДС-ИПВ- ХИБ) Scenario 4 ~100% DTaP-IPV-HIB
<b>Коклюш Pertussis</b>				
YLD'	0,02	0,02	0,02	0,02
YLL'	82,49	82,29	82,29	82,29
<b>Дифтерия Diphtheria</b>				
YLD'	0,02	0,017	0,017	0,017
YLL'	48,98	48,98	48,98	48,98
<b>Столбняк Tetanus</b>				
YLD'	0,01	0,01	0,01	0,01
YLL'	27,17	27,17	27,17	27,17
<b>Полиомиелит Polio</b>				
YLD'	1,44	0	0	0
YLL'	40,78	0	0	0
<b>Ниб-инфекция Haemophilus influenzae disease</b>				
YLD'	2,04	1,47	1,47	1,47
YLL'	48,18	47,65	47,65	47,65

жизни оцениваются индикатором YLL (ожидаемое количество потерянных лет в связи со смертью), а влияние нетрудоспособности – индикатором YLD (ожидаемое число лет, утраченных из-за нездоровья):  $DALY = YLL + YLD$ . Один DALY считается одним потерянным годом жизни, и поэтому его суммарное значение для популяции (бремя болезни) рассматривается как разрыв между текущим состоянием здоровья и идеальной ситуацией, когда все население живет до преклонного возраста без болезней и инвалидности.

Заемствованные значения каждого индикатора прослеживали в динамике двух лет и сравнивали с собственными расчетными показателями в первом из четырех сценарных вариантов иммунопрофилактики в 2018 г. Для расчета значений индикаторов в 2018 г. первоначально оценивали число потерянных лет жизни в расчете на 1 случай заболевания (YLD) и на одну смерть (YLL) при каждой нозологии (табл. 1). Число случаев заболеваний и смертей в разных сценариях изменялось пропорционально доле не охваченных вакцинацией детей с поправкой на распределение случаев заболевания по возрастам (табл. 2). Расчетные значения индикаторов во 2, 3, 4 сценариях

анализировали в сравнении с первым сценарием для 2018 г.

Полученные значения индикатора DALY для каждой рассматриваемой нозологии пересчитывали в монетарный эквивалент с учетом средней стоимости одного года статистической жизни, которую рассчитывали на основе актуальных экономических параметров для каждого года, суммируя понесенные затраты и произведенные доходы в отдельные периоды жизненного цикла человека [15]. Общий социально-экономический ущерб оценивали как монетарный эквивалент эпидемиологического ущерба, представляющего собой сумму DALYs всех пяти заболеваний.

При оценке суммарных затрат на вакцины ориентировались на данные Государственного реестра предельных отпускных цен лекарственных препаратов разных производителей, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Так были рассчитаны среднегодовые предельные цены для каждой вакцины в 2018 г. и общая стоимость требуемых вакцин при разных сценариях. Расходы на первый курс вакцинации и ревакцинацию рассчитывали, исходя из 4-х доз по одной цене для АКДС,

**Таблица 2. Число случаев заболеваний и смертей в зависимости от сценария, 2018**  
**Table 2. Number of cases of diseases and deaths depending on the scenario, 2018**

Число случаев Number of cases	Сценарий 1 АКДС+ ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ Scenario 1 DTP+IPV/OPV, ~28% Hib	Сценарий 2 АКДС+ ИПВ/ОПВ, ~28% АБҚДС-ИПВ-ХИБ Scenario 2 DTP+IPV/OPV, ~28% DTaP- IPV-Hib	Сценарий 3 АКДС ИПВ/ОПВ, ~60% АБҚДС-ИПВ-ХИБ Scenario 3 DTP+IPV/OPV, ~60% DTaP- IPV-Hib	Сценарий 4 ~100% АБҚДС-ИПВ- ХИБ Scenario 4 ~100% DTaP- IPV-Hib
<b>Коклюш Pertussis</b>				
Заболеваний Diseases	10 421	10 421	10 421	6 249 <sup>1)</sup>
Смертей Deaths	3	3	3	3
<b>Дифтерия Diphtheria</b>				
Заболеваний Diseases	4	4	4	4
Смертей Deaths	0	0	0	0
<b>Столбняк Tetanus</b>				
Заболеваний Diseases	11	11	11	11
Смертей Deaths	6	6	6	6
<b>Полиомиелит Polio</b>				
Заболеваний <sup>1)</sup> Diseases	5	0	0	0
Смертей Deaths	0	0	0	0
<b>ХИБ-инфекция (инвазивные формы) Hib (invasive)</b>				
Заболеваний Diseases	210	210	105 <sup>1)</sup>	40 <sup>1)</sup>
Смертей <sup>1)</sup> Deaths	610	610	407	32

Примечание: 1) расчетные данные.  
 Note: 1) the calculated data.

ХИБ-вакцины и АБҚДС-ИПВ-ХИБ, расходы на вакцины от полиомиелита, исходя из первых двух доз по цене ИПВ, вторых двух доз – по цене ОПВ.

Спектр результирующих данных был представлен потенциальным понесенным/предотвращенным ущербом в эквиваленте общего бремени болезней (потерянных и сохраненных лет жизни) и в монетарном эквиваленте стоимости человеческой жизни, а также сравнительными затратами на единицу полезности в контексте приемлемого значения для программ вакцинации.

### Результаты и обсуждение

Несмотря на масштабность охвата вакцинопрофилактикой детей 0–2 лет жизни, для ряда

нозологий характерны циклические подъемы заболеваемости и высокий потенциал эпидемических вспышек. Из пяти анализируемых инфекций это касается, прежде всего, коклюша и Hib-инфекции.

При коклюше, поражающим в РФ, в основном, детское население, максимальные показатели заболеваемости и наибольшая амплитуда ее циклических колебаний регистрируются среди детей в возрасте до 1 года (2018 г. – 113,82 на 100 тыс. детей данной когорты [16], что в 16 раз превышает средний показатель заболеваемости во всех возрастных группах). В этой возрастной группе болезнь зачастую протекает в тяжелой форме, сопровождается осложнениями (апноэ, пневмонии, ателектаз, судороги, энцефалопатия) и с более

**Таблица 3. Суммарный ущерб от потерянных лет жизни в связи с пятью инфекционными заболеваниями**  
**Table 3. Total burden caused by lost years of life due to five infectious diseases**

Описание сценариев Scenario description	Суммарный ущерб от потерянных лет жизни, лет Total burden caused by lost years of life, years	Суммарный монетарный эквивалент ущерба, тыс. руб. Total monetary damage equivalent, thousand rubles
2016 г. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ-вакцина DTP+IPV+OPV, ~28% Hib	33 479	15 203 169,73
2017 г. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ-вакцина DTP+IPV+OPV, ~28% Hib	31 604	15 383 583,96
2018 г.		
Сценарий 1. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% ХИБ-вакцина Scenario 1. DTP+IPV/OPV, ~28% Hib	30 478	15 372 947,85
Сценарий 2. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~28% АбКДС-ИПВ-ХИБ Scenario 2. DTP+IPV/OPV, ~28% DTaP-IPV-Hib	30 027	15 145 349, 24
Сценарий 3. АКДС+ИПВ/ОПВ, ~60% АбКДС-ИПВ-ХИБ Scenario 3. DTP-IPV/OPV, ~60% DTaP-IPV-Hib	20 215	10 196 419, 50
Сценарий 4. ~100% АбКДС-ИПВ-ХИБ Scenario 4. ~100% DTaP-IPV-Hib)	2 134	1 076 133, 40

высокими, чем в других возрастных группах, показателями госпитализации (в 2018 г. – 3 летальных случая).

ХИБ-менингитом также наиболее часто заболевают дети в возрасте от одного месяца до пяти лет (5,1 – 9,7 на 100 тыс. контингента, что в 36–79 раз превышает средний показатель заболеваемости во всех возрастных группах) с широкими вариациями по регионам РФ – до 17,7 на 100 тыс. [17] с показателями летальности 3,8–5,0% [18]. Кроме того, у 15–30% переболевших ХИБ-инфекцией, сохраняются стойкие остаточные явления в виде нейросенсорной тугоухости, расстройств речи, умственной отсталости, задержки развития. Еще чаще у детей (не менее 150 на 100 тыс. в возрасте до 5 лет или около 10 тыс. случаев ежегодно [19]) встречается пневмония гемофильной этиологии с тяжелыми осложнениями в виде перикардита и эмпиемы плевры, требующей плеврэктомии. Пневмонии, вызванные ХИБ, у 58,3% пациентов протекают с тяжелыми осложненной и чаще всего это дети в возрасте 2 – 8 лет [20].

Не теряет свою остроту и ситуация с полиомиелитом. Поскольку в России продолжается применение оральной полиовакцины, в популяции могут циркулировать вакцинные полиовирусы, что практически ежегодно приводит к нескольким случаям вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) в острой форме (в 2017 г. – 6 случаев [21], в первые восемь месяцев 2019 г. – 2 случая [22]). К тому же ежегодно в разных регионах страны имеют место случаи нарушений правил иммунизации, когда вместо инактивированной полиовакцины для первой и/или второй вакцинации применяется оральная полиовирусная вакцина [16], что повышает риск развития ВАПП. Исследователи уверены, что случаи

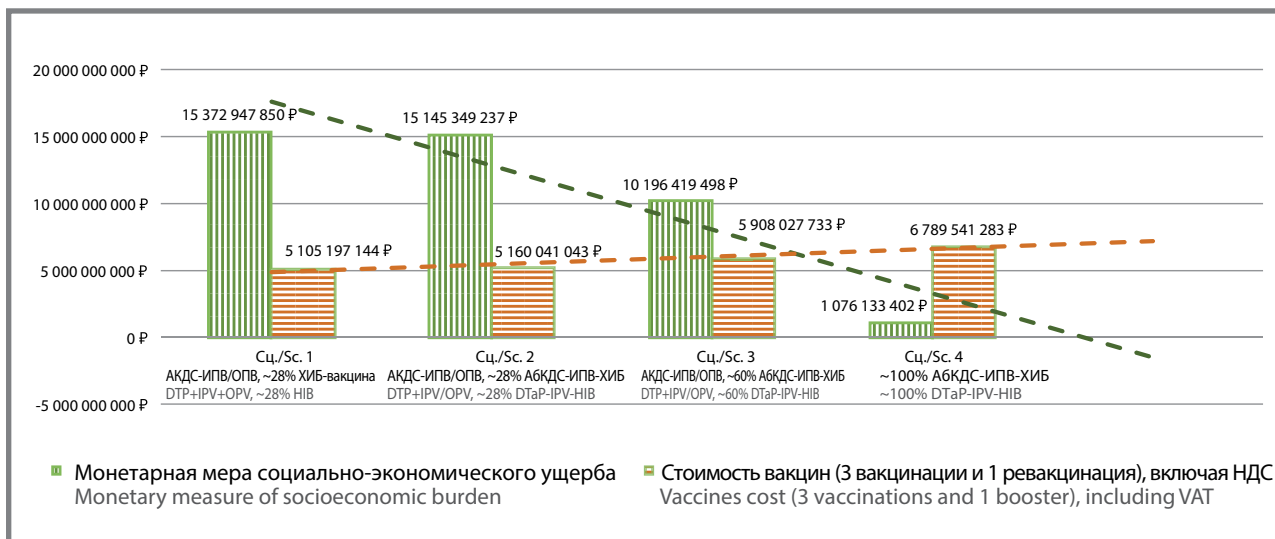
ВАПП в России будут регистрироваться до тех пор, пока будет применяться ОПВ [23].

Эпидемиологический ущерб, представленный числом потерянных лет жизни при фатальных и нефатальных исходах каждого из пяти инфекционных заболеваний в 2016–2017 гг. и в первом сценарии 2018 г., подтверждает безусловную важность максимально широкого охвата вакцинацией детей до 2 лет. В случае сохранения сложившегося алгоритма и охвата вакцинацией (АКДС ~100% и ХИБ-вакцина для ~28% возрастной когорты детей), равно как и при замене моновакцины ХИБ комбинированной пятикомпонентной вакциной, показатель ежегодного суммарного ущерба не достигнет величины ниже 30 тыс. лет (табл. 3). Если к тому же учесть, что официальные данные не отражают реальной картины заболеваемости, например, из-за гиподиагностики (ограниченное использование серологических методов и ПЦР) коклюша [24] в силу преобладания латентных и учета, практически, только манифестных форм [25]; низкого уровня регистрации ХИБ-инфекции [18]; недостаточной верификации (67% случаев) этиологии генерализованных форм гнойного менингита [16], показатели суммарного ущерба могут быть гораздо более высокими.

Принципиального перелома в сложившемся тренде ущерба удастся добиться лишь при широком применении комбинированной вакцины АбКДС-ИПВ-ХИБ: расширение охвата вакцинацией до ~60% возрастной когорты детей из групп риска позволит сохранить 10 263 лет жизни (на 33,7% больше в сравнении с текущим алгоритмом), расширение охвата вакцинацией до ~100% детей – 28 344 лет (на 93% больше в сравнении с текущим алгоритмом). Монетарный эквивалент потенциального ущерба, возрастающий прямо

**Рисунок 2. Монетарный эквивалент снижения социально-экономического ущерба при увеличении расходов на комбинированную вакцину АКДС+ИПВ-ХИБ, руб.**

**Figure 2. The monetary equivalent of socioeconomics damage reducing when spending on the DTaP-IPV-HIB vaccine increases**



пропорционально потерянным годам жизни, будет тем меньше, чем больше детей будет охвачено пятикомпонентной вакциной.

Изменения в величине ущерба, при сравнимой эффективности применяемого алгоритма (АКДС+ИПВ/ОПВ+ХИБ) и комбинированной вакцины (АКДС-ИПВ-ХИБ), являются следствием, во-первых, лучшего соблюдения графика вакцинации и ревакцинации, во-вторых, масштаба охвата вакцинопрофилактикой против ХИБ-инфекции. Пятикомпонентная вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом, обеспечивающая одномоментную вакцинацию против пяти инфекций, сокращает инъекционную нагрузку на ребенка и число болевых ощущений от введения препарата, а также количество посещений медицинской организации [12,25], что повышает приверженность вакцинации, увеличивает охват и своевременность прививок [26,27] и, соответственно, снижение случаев заболеваемости. В свою очередь, обязательная вакцинация детей первых двух лет жизни против ХИБ-инфекции снижает заболеваемость инвазивными формами гемофильной инфекции, что убедительно подтверждает опыт 189 стран мира, где при близком к 100% охвату иммунизацией заболеваемость сокращается более чем на 90% [28] и Санкт-Петербурга – при лишь 40% охвате детей группы риска – почти в 6 раз [29].

Очевидно, что применение комбинированных вакцин во 2, 3, 4 сценариях 2018 г. приводит к увеличению расходов на их закупку: на 1,1–32,7% в зависимости от сценария. Однако расход вакцин сопровождается более высоким охватом вакцинацией, большим снижением заболеваемости и, соответственно, большим снижением социально-экономического ущерба, представленного в монетарном эквиваленте (рис. 2). Рентабельность масштабного использования пятикомпонентной

вакцины подтверждена расчетами: каждая дополнительная единица вложений (руб.) в закупку АКДС-ИПВ-ХИБ обеспечивает тем больший потенциальный предотвращенный ущерб, чем больше детей будет охвачено прививками.

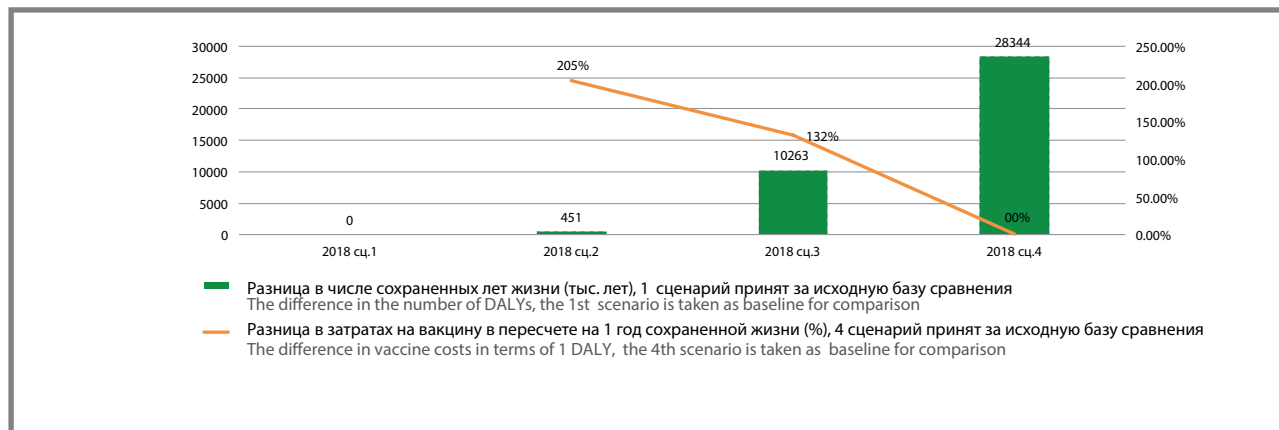
Сравнение в контексте выигрыша и потерь различных уровней охвата АКДС+ИПВ/ОПВ+ХИБ и комбинированной вакциной АКДС-ИПВ-ХИБ может позволить с некоторой степенью условности оценить так называемую «полезность» каждого алгоритма, показателями которого выступали сравнительная стоимость вакцин для сохранения одного дополнительного года жизни и соотношение темпов прироста выгод и затрат (предельные выгоды).

При максимальном охвате прививками пятикомпонентной вакциной (четвертый сценарий) сохранение каждого дополнительного года жизни потребует наименьших вложений в сравнении со вторым и третьим сценариями, где доля АКДС-ИПВ-ХИБ в общем охвате меньше, соответственно, на 35,6% и на 51%. И, напротив, каждый дополнительно сохраненный год жизни в третьем и втором сценариях будет обходиться, соответственно, в 1,32 и 2,05 раз дороже, чем в четвертом сценарии. Выраженное в процентах соотношение сравнительной стоимости сохранения одного дополнительного года жизни подтверждает это преимущество (рис. 3).

Для сравнения выгоды при разных масштабах применения комбинированных пятикомпонентных вакцин, сопровождавшихся дифференцированным увеличением расходов на их закупку, был проведен расчет предельной (дополнительной) выгоды, т.е. дополнения к совокупной выгоде в расчете на единицу прироста затрат. Оценивая, какая выгода будет получена на одну единицу увеличения стоимости вакцин, рассчитали темпы снижения потерь при разных объемах затрачиваемых ресурсов.

**Рисунок 3. Сравнительная стоимость сохранения каждого дополнительного года жизни при реализации разных сценариев**

**Figure 3. Comparative cost of saving each additional year of life for different scenarios**



Согласно расчетам, наибольшую предельную выгоду обеспечивает четвертый сценарий, при реализации которого темп снижения потерь жизни (или темп прироста выгод) в 2,82 раза выше, чем рост затрат (или темп их прироста) на закупку комбинированных пятикомпонентных вакцин АбКДС-ИПВ-ХИБ. Целесообразность перераспределения ресурсов в пользу четвертого сценария особенно наглядна при сравнении предельной выгоды, рассчитанной для третьего (с соотношением темпов прироста выгод/затрат 2,14 раза) и особенно второго сценария с наименьшим соотношением темпа прироста выгод/затрат (1,38 раза) (рис. 4).

Таким образом, целесообразность привлечения дополнительных ресурсов на расширение применения комбинированных пятикомпонентных вакцин, оцененная с точки зрения потерь и выгод, подтверждена рядом показателей полезности, однозначно показавших наибольшую выгоду при близком к 100% охвату вакцинацией детей до 2 лет. При этом:

- в сравнении с текущим алгоритмом и охватом обеспечивается наибольший предотвращаемый

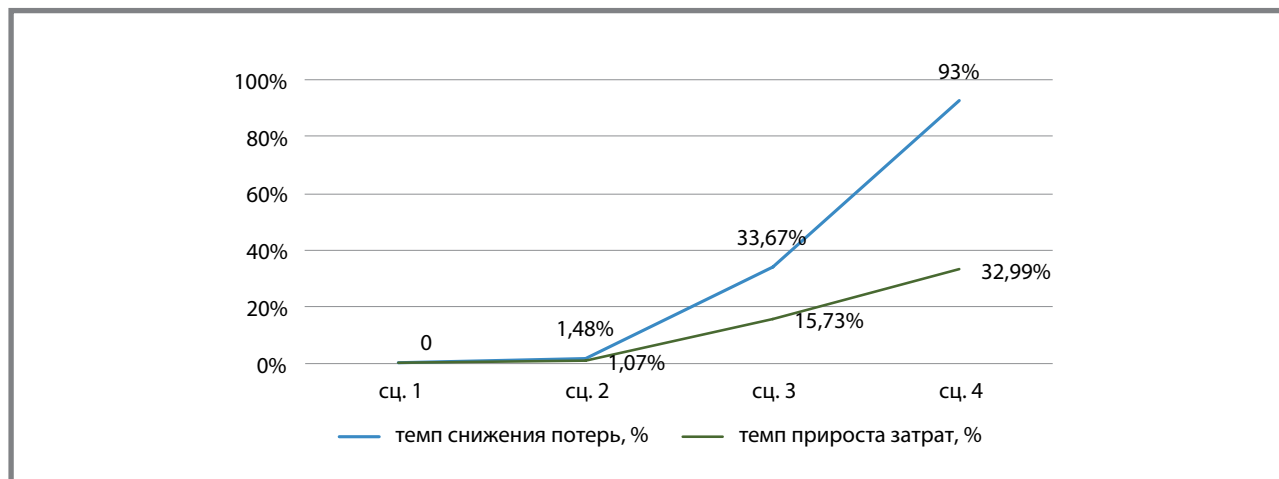
социально-экономического ущерб в эквиваленте 28 344 сохраненных лет жизни и в монетарном эквиваленте более 14 млрд руб.

- прирост сохраненных лет жизни достигается меньшими затратами: в сравнении с охватом 60% средние затраты на сохранение каждого дополнительного года жизни снижаются в 1,32 раза, в сравнении с охватом 28% – в 2,05 раза
- за счет более быстрого прироста числа сохраненных лет жизни (выгод) в сравнении с приростом затрат (стоимости вакцин) достигаются наибольшие предельные выгоды: темп снижения потерь лет жизни превышает темп прироста затрат в 2,82 раза

Преимущества комбинированных пятикомпонентных вакцин не ограничиваются потенциально предотвращаемым социально-экономическим ущербом, однако именно экономические показатели могут стать наиболее весомым аргументом при расстановке приоритетов и перераспределении ресурсов национальной системы здравоохранения.

**Рисунок 4. Предельные выгоды при сложившемся и расширенном алгоритмах вакцинопрофилактики**

**Figure 4. Marginal benefits with existing and expanded vaccine prevention scenarios**





## Литература

1. Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019. Том 19, № 5. С.4 – 13.
2. Намазова-Баранова Л. С., Федосеенко М. В., Баранов А. А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18. № 1. С.13 – 30.
3. World Health Organization. Global Immunization Vision and Strategy. Доступно на: [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS\\_Final\\_EN.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS_Final_EN.pdf).
4. World Health Organization. More than 140,000 die from measles as cases surge worldwide. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>.
5. На пороге эпидемии. Почему в Украину вернулись корь, дифтерия и коклюш [статья]. // Фокус (ежедневный новостной интернет-ресурс) Доступно на: <https://focus.ua/ukraine/413141-na-konchike-igly>.
6. Дифтерия в России в 21 веке. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017. № 5. С. 4 – 14.
7. Maman K1, Zöllner Y, Greco D at al. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015. № 11 (9). P. 2132–2214
8. Харит С. М., Брико Н. И. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики и способы их решений: опыт экспертного совета по здравоохранению комитета Совета Федерации по социальной политике // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014. № 3. С.32–36
9. Ozawa S, Portnoy A, Getaneh H, et al., Modeling The economic burden of adult vaccine-preventable diseases in the united states. // Health Affairs, 2016.
10. Проект ведомственного акта Минздрава России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Доступно на: <https://regulation.gov.ru/projects#pra=95954>.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»
12. Михеева И. В., Акимова Ю. И., Михеева М. А. Применение пятикомпонентной вакцины АаКДС–ИПВ/Нив в рамках национального календаря профилактических прививок. // Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16, № 3. С. 171–179.
13. Murray CJ, Vos T, Lozano R at al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. // Lancet. 2012. № 380 (9859).
14. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A at al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories // Lancet. 2018. № 392. P. 2052–2090.
15. Прохоров Б. Б., Шмаков Д.И. Оценка стоимости статистической жизни и экономического ущерба от потерь здоровья // Проблемы прогнозирования. 2002. № 3. С. 125–135.
16. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». Роспотребнадзор. 2019.
17. Платонов А. Е., Николаев М. К., Королева И. С. и др. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в 8 городах России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 4. С. 133–143.
18. Методические рекомендации. МР 3.3.1.0001-10 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae type b», утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 31.03.2010.
19. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Внебольничные пневмонии, 2018.
20. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике гемофильной инфекции типа b у детей, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. 2016.
21. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2018. Роспотребнадзор, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Доступно на: [https://rosotrebнадzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rosotrebнадzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277).
22. Материалы Координационного центра профилактики полиомиелита и энтеровирусной (неполио) инфекций «Основные качественные показатели эпидемиологического надзора за ПОЛИО/ОВП в РФ (январь–август 2019 г.)». // Информационный бюллетень «Эпидемиологический надзор за ПОЛИО/ОВП в субъектах Российской Федерации». 2019. Доступно на: [https://www.fcgie.ru/page,7,koord\\_tsentr.html](https://www.fcgie.ru/page,7,koord_tsentr.html) (дата обращения 30.07.2019).
23. Харит С. М., Покровский В. С., Рулёва А. А., Фридман И. В. Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения. // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13. № 3. С. 289–298
24. Междисциплинарное совещание экспертов «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики». // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. № 17 (4). С. 63–67.
25. Decker M, Bogaerts H, Edwards K. Combination vaccines. In: Vaccines. 5th edition. Plotkin S. A., Orenstein W., Offit P. A. (Eds). USA, Saunders Co., PA. 2008. P. 1069–1101.
26. Pichichero M. E. New combination vaccines. // Pediatr. Clin. North. Am. 2000. № 47 (2). P. 407–426.
27. Суетина И. Г., Иллек Я. Ю., Хлебникова Н. В. и др. Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 19, № 5. С. 85–89
28. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper.WHO. //Weekly epidemiological record – 2013. –№ 88 (39). – P. 413–28
29. Харит С. М., Иозефович О. В., Рулева А.А. и др. Оценка безопасности и реактогенности комбинированной вакцины «Пentakсим». // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 2. С. 62–66.

## References

1. Briko NI, Feldblyum IV. The modern concept of development of vaccine prevention in Russia. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 19 (5): 4 – 13 (In Russ.).
2. Namazova-Baranova LS, Fedosenko MV, Baranov AA. New horizons of the National calendar of preventive vaccinations. Issues of modern pediatrics. 2019; 18 (1): 13 – 30 (In Russ.).
3. World Health Organization. Global Immunization Vision and Strategy. Available at: [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS\\_Final\\_EN.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS_Final_EN.pdf).
4. World Health Organization. More than 140,000 die from measles as cases surge worldwide. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide>.
5. On the verge of an epidemic. Why measles, diphtheria and whooping cough returned to Ukraine [article]. Focus (daily news Internet resource) Available at: <https://focus.ua/ukraine/413141-na-konchike-igly> (In Russ.).
6. Diphtheria in Russia in the 21st century. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; 5: 4 – 14 (In Russ.).
7. Maman K1, Zöllner Y, Greco D at al. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015; 11 (9): 2132–2214.
8. Harit SM, Briko NI. Actual problems of vaccine prevention and methods for their solutions: the experience of the expert council on public health of the Federation Council Committee on Social Policy. Medical Technologies. Rating and selection. 2014; 3: 32–36.
9. Ozawa S, Portnoy A, Getaneh H, et al., Modeling the economic burden of adult vaccine-preventable diseases in the united states. Health Affairs, 2016.
10. Draft departmental act of the Ministry of Health of Russia «On the approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications and the procedure for conducting preventive vaccinations». Available at: <https://regulation.gov.ru/projects#pra=95954>.
11. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, March 21, 2014 No. 125n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications».
12. Mikheeva IV, Akimova Yul, Mikheeva MA. Application of the five-component vaccine AaMDT-IPV-Hib within the national calendar of preventive vaccinations. Pediatric pharmacology. 2019; 16 (3): 171–179.
13. Murray CJ, Vos T, Lozano R at al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380 (9859).
14. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A at al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016 – 40 for 195 countries and territories // Lancet. 2018; 392: 2052–2090.
15. Prokhorov BB., Shmakov D.I. Estimation of the cost of statistical life and economic damage from health losses. Studies on Russian Economic Development. 2002; 3: 125–135.
16. State report «On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018». Rospotrebнадzor. 2019.
17. Platonov AE, Nikolaev MK, Koroleva IS et al. A prospective population-based study of the incidence of purulent meningitis in children under 5 years of age in 8 cities of Russia. Epidemiology and Infectious Diseases. 2009; 4: 133–143.
18. Methodological recommendations. MR 3.3.1.0001-10 «Epidemiology and vaccine prophylaxis of infection caused by Haemophilus influenzae type b». Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 03/31/2010.
19. Clinical recommendations of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Community-acquired pneumonia, 2018.
20. Clinical recommendations for the vaccination of hemophilic type b infection in children, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. 2016.

21. Information on infectious and parasitic diseases for January – December 2018. *Rospotrebnadzor, Federal Center for Hygiene and Epidemiology*. Available at: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277).
22. Materials of the Coordination Center for the Prevention of Poliomyelitis and Enterovirus (Non-Polio) Infections «Key Qualitative Indicators of Epidemiological Surveillance for POLIO/OPV in the Russian Federation (January – August 2019)». Newsletter «Epidemiological Surveillance for POLIO/OPV in the Subjects of the Russian Federation». 2019. Available at: [https://www.fcgie.ru/page,7,koord\\_tsent.html](https://www.fcgie.ru/page,7,koord_tsent.html) (accessed July 30, 2019).
23. Harit SM, Pokrovsky VS, Ruleva AA, Fridman IV. WHO polio eradication program: problems and solutions. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2016; 1 (3): 289–298.
24. Interdisciplinary meeting of experts «Unresolved issues of the epidemiology of whooping cough in the Russian Federation and new opportunities for its vaccine prevention». *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (4): 63–67.
25. Decker M., Bogaerts H., Edwards K. Combination vaccines. In: *Vaccines. 5th edition*. Plotkin S. A., Orenstein W., Offit P. A. (Eds). USA, Saunders Co., PA. 2008. P. 1069–1101.
26. Pichichero M. E. New combination vaccines. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2000; 47 (2): 407–426.
27. Suetina IG, Illek YYu., Khlebnikova NV et al. The problem of timely vaccination of young children and ways to solve it. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 19 (5): 85–89.
28. *Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper*. WHO. *Weekly epidemiological record*. 2013; 88 (39): 413–28.
29. Harit SM, Iosefovich OV, Ruleva AA et al. Safety and reactogenicity assessment of the Pentaxim combination vaccine. *Epidemiology and infectious diseases. Actual issues*. 2017; 2: 62–66.

## Об авторах

- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор института общественного здоровья и заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 119435, г. Москва ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. +7 (499) 248 04 13. Ведущий научный сотрудник ЦНИИ эпидемиологии. +7 (499) 248 04 13, nbrico@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>, Author ID–7004344976.
- **Алла Яковлевна Миндлина** – профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 2. +7 (916)935-38-51, mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.
- **Лариса Дмитриевна Попович** – директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, ldpopovich@hse.ru, +79261432443.
- **Ольга Игоревна Волкова** – эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, ovolkova08@mail.ru, +79035254523.
- **Екатерина Олеговна Курилович** – эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, k-ekaterina-o@mail.ru, +79629421561.

Поступила: 26.01.2020. Принята к печати: 17.02.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Nikolaj I. Briko** – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Institute of Public Health and Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University. B. Pirogovskaya, 2, 2. Moscow, Russia 119435. +7 (499) 248 04 13, nbrico@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>. Author ID–7004344976.
- **Alla Yakovlevna Mindlina** – professor of department of epidemiology and evidence-based Medicine of Sechenov University. 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435. +7 (916)935-38-51. mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.
- **Larisa D. Popovich** – director of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. ldpopovich@hse.ru, +79261432443.
- **Olga I. Volkova** – expert of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. ovolkova08@mail.ru, +79035254523.
- **Ekaterina O. Kurilovich** – expert of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. k-ekaterina-o@mail.ru, +79629421561.

Received: 26.01.2020. Accepted: 17.02.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ CDC

### Новая шестивалентная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, *Haemophilus influenzae* типа b и гепатита B (DTaP-IPV-Hib-НерВ)

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration USA – FDA) одобрило новую шестивалентную вакцину для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, *Haemophilus influenzae* типа b и гепатита B (DTaP-IPV-Hib-НерВ).

На недавнем заседании Консультативного комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) члены единогласно проголосовали за включение шестивалентной вакцины в федеральную программу «Вакцины для детей».

Вакцина лицензирована для иммунизации детей в возрасте от 6 недель до 4 лет и первичной вакцинации по схеме из трех прививок детей в возрасте 2, 4 и 6 месяцев.

Комбинированные вакцины объединяют несколько вакцин в один продукт для предотвращения более чем одного заболевания. Использование комбинированных вакцин способствует сокращению количества инъекций и повышает охват вакцинацией. ACIP ранее заявлял, что использование комбинированной вакцины, как правило, предпочтительнее, чем отдельные инъекции эквивалентных вакцин. К такому выводу ACIP пришел, проанализировав предпочтения пациентов и вероятность побочных эффектов. Ранее для младенцев были лицензированы две пятивалентные комбинированные вакцины: DTaP-НерВ-IPV (Pediarix; GlaxoSmithKline) и DTaP-IPV-Hib (Pentacel; Sanofi Pasteur). Новая шестивалентная комбинированная вакцина (DTaP-IPV-Hib-НерВ) производится MCM Vaccine Company, совместного предприятия Merck и Sanofi Pasteur. Каждая доза DTaP-IPV-Hib-НерВ содержит такое же количество дифтерийных и столбнячных анатоксинов и коклюшных антигенов (инактивированный токсин коклюша [PT], нитевидный гемагглютинин

[FHA], пертактин и фимбриии типов 2 и 3), как и Pentacel. Полиовирусный компонент DTaP-IPV-Hib-НерВ содержит те же штаммы инактивированных полиовирусов типов 1, 2 и 3, что и полиовирусная вакцина IPOL (Sanofi Pasteur), но в уменьшенных количествах. Компонент Hib (Hib капсульный полисахарид полирибозил-риботол-фосфат [PRP], связанный с белковым комплексом наружной мембраны [OMP] *Neisseria meningitidis*) такой же, как в PedvaxHib (Merck), но в уменьшенном количестве. Компонент НерВ такой же, как в педиатрической вакцине Recombivax HB (Merck), но в увеличенном количестве. Вакцина DTaP-IPV-Hib-НерВ является полностью жидкой композицией и не требует восстановления.

Шесть исследований фазы III оценивали безопасность и иммуногенность DTaP-IPV-Hib-НерВ, в том числе два исследования, включающих более 4200 детей, привитых по принятой в США схеме в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Иммунный ответ оценивали после третьей дозы DTaP-IPV-Hib-НерВ. В целом уровень антител каждого компонента шестивалентной вакцины не уступал лицензированным эталонным моновакцинам, за одним исключением: средняя геометрическая величина концентрации антител против одного из пяти антигенов коклюша (FHA) через 1 месяц после завершения полной схемы была ниже. Тем не менее, все антигены коклюша обеспечивали защиту. Вакцина DTaP-IPV-Hib-НерВ имела профиль безопасности, совместимый с таковым у лицензированных моновакцин.

Источник: Oliver SE, Moore KL. Licensure of a Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis, Inactivated Poliovirus, *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate, and Hepatitis B Vaccine, and Guidance for Use in Infants. *MMWR* / 2020; 69 (5): 136–139.