

---

## ОБЗОРЫ

---

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.371.015

*Снегирева И.И., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Аляутдин Р.Н.*

### ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ВИРУСНЫХ ВАКЦИН ДЛЯ ИММУНИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва

В обзоре представлены результаты анализа отечественной и зарубежной научной литературы по вопросам взаимозаменяемости вакцин против вирусного гепатита В, А, вакцин для профилактики гриппа. Обобщены материалы ВОЗ, положения нормативных документов, данные научной литературы ряда зарубежных стран и России относительно взаимозаменяемости вакцин. Проблема объективной оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов является актуальной во всем мире. В определении взаимозаменяемого лекарственного препарата не проводится четкой грани между критериями взаимозаменяемости для химических и иммунобиологических препаратов. Контрольно-регуляторные органы многих стран издали рекомендации о том, как следует поступать в случае необходимости замены вакцины. В официальных руководящих документах по иммунопрофилактике некоторых зарубежных стран термином «взаимозаменяемость» (interchangeability) обозначают практику перехода от вакцины одного производителя к препарату аналогичного назначения другого производителя. Однако в России отсутствуют какие-либо специальные нормативные положения, касающиеся взаимозаменяемости вакцин. Использование термина «взаимозаменяемость» для иммунобиологических препаратов допустимо в отношении равной возможности применения сравниваемых препаратов и замены одного препарата на другой в течение курса вакцинации. Понятие взаимозаменяемости применимо в отношении вакцин, не различающихся между собой по показателям эффективности (иммунологической, профилактической, эпидемиологической) и безопасности, которые в течение курса иммунизации вводятся несколько раз. Определение взаимозаменяемости важно также для решения вопроса о замене однонаправленных вакцин разных производителей при закупках препаратов, включенных в национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Результаты научных исследований допускают взаимозаменяемость вакцин при их использовании в соответствии с рекомендуемым графиком введения и дозировкой, указанной производителем. Необходимо понятие «взаимозаменяемость» для вакцин распространить на продолжение курса прививок у конкретного лица препаратом другого производителя и возможность применения вакцин аналогичного назначения, выпускаемых разными производителями.

Ключевые слова: обзор; взаимозаменяемость; вакцина; иммунобиологический препарат; вакцинация.

*Для цитирования:* Снегирева И.И., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Аляутдин Р.Н. Взаимозаменяемость препаратов вирусных вакцин для иммунизации населения. *Вопросы вирусологии.* 2017; 62(5): 197-203.DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-5-197-203>*Snegireva I.I., Darmostukova M.A., Zatolochina K.E., Kazakov A.S., Alyautdin R.N.*

#### INTERCHANGEABILITY OF VIRAL VACCINES FOR IMMUNIZATION

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051, Russian Federation

The review presents the results of the analysis of domestic and foreign scientific literature on the interchangeability of hepatitis A, B and influenza vaccines. The WHO materials, regulatory documents, data from scientific literature of foreign countries and Russia about the vaccine interchangeability are summarized. The problem of objective assessment of interchangeability of drugs is relevant worldwide. The definition of an "interchangeable drug" does not draw a clear line between the interoperability criteria for chemical and immunobiological drugs. The official guidance documents on immunization adopted in several countries define "interchangeability" as the practice of transition from a vaccine available from a certain manufacturer to a similar vaccine available from another manufacturer. The term "interchangeable" can be applied to immunobiological drugs if one of the drugs can be replaced with the other in the course of vaccination. The concept of interchangeability applies to vaccines that do not differ in efficacy (immunological, preventive, epidemiological) and safety and are used in an immunization course involving multiple administration of these vaccines. The definition of interchangeability is important in order to address the problem of replacing unidirectional vaccines available from different manufacturers when purchasing vaccines included in the national schedule of preventive vaccinations and in the schedule of preventive vaccination on epidemic indications. One of the most important conditions for "interchangeability" of vaccines is their application in accordance with the recommended schedule of administration and the dosage indicated by the manufacturer. Research data show that vaccines can be interchangeable if used in accordance with the recommended schedule of administration and the dosage specified by the manufacturer. Control agencies of many countries issue recommendations regulating the procedure of vaccine replacement in case

---

*Для корреспонденции:* Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук, начальник отдела экспертизы побочного действия медицинских иммунобиологических препаратов Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, г. Москва. E-mail: [SnegirevaI@expmed.ru](mailto:SnegirevaI@expmed.ru)

**of necessity. However, there are no special regulations of vaccine interchangeability in Russia. The concept of vaccine “interchangeability” should be extended to the continuation of a course of vaccinations in a particular person with a vaccine of another manufacturer and the possibility of applying similar vaccines available from different manufacturers.**

**Key words:** review; interchangeability; vaccine; immunobiological drug; vaccination.

**For citation:** Snegireva I.I., Darmostukova M.A., Zatulochina K.E., Kazakov A.S., Alyautdin R.N. Interchangeability of viral vaccines for immunization. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2017; 62(5):197-203. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-5-197-203>

**For correspondence:** Irina I. Snegireva, PhD, Head of the Department of Safety of Biological Medicinal Products, Centre of Expertise of Drugs Safety, Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Moscow, 127051, Russian Federation. E-mail: [SnegirevaII@expmed.ru](mailto:SnegirevaII@expmed.ru)

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 15 March 2017

Accepted 25 April 2017

Проблема объективной оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) актуальна во всем мире, так как способствует развитию конкурентной среды на фармацевтическом рынке, позволяет снизить затраты при закупке лекарственных средств, регулировать цены на лекарственное обеспечение и создает возможность замены одного препарата на другой у пациента при сохранении эффективности, безопасности и качества. Согласно ФЗ № 429 от 22.12.14, взаимозаменяемый ЛП — это ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референсного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [1]. В данном определении не проводится четкой грани между критериями взаимозаменяемости для химических и иммунобиологических препаратов, которые принципиально различаются по происхождению, механизму действия и способности вызывать иммунные реакции. С вышеуказанных позиций определение «взаимозаменяемость» не распространяется на иммунобиологические ЛП (ИЛП), каждый из которых вне зависимости от отсутствия отличий в механизме действия, технологии изготовления производственного штамма, способе введения и других характеристиках от препарата аналогичного назначения, выпускаемого другим производителем, является оригинальным лекарственным ЛП. Использование термина «взаимозаменяемость» для ИЛП возможно в отношении равной возможности применения сравниваемых препаратов и замены одного препарата на другой в течение курса вакцинации. В обоих случаях вопрос должен решаться для конкретных пар (групп) препаратов с учетом возрастных показаний к их применению и медицинских противопоказаний. Выбор препарата при его назначении определяет врач, руководствуясь национальным календарем профилактических прививок, календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, инструкцией по медицинскому применению препарата [2].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеется большое число разных торговых наименований вакцин, предназначенных для профилактики одних и тех же инфекционных болезней. Многократное введение препарата при проведении курса вакцинации в течение длительного времени (1—6 мес и более), а также различные обстоятельства, связанные с отсутствием вакцин конкретного производителя, миграцией вакцинируемого населения, заменой поставщиков препаратов, принятием административных решений об отзыве или

приостановлении использования препаратов, диктуют необходимость решения вопроса о взаимозаменяемости однонаправленных вакцин разных производителей.

В официальных руководящих документах по иммунопрофилактике некоторых зарубежных стран термином «взаимозаменяемость» (interchangeability) обозначают практику перехода от вакцины одного производителя к препарату аналогичного назначения другого производителя. Так, согласно основным принципам взаимозаменяемости вакцин в Канаде (директива Health Canada), взаимозаменяемые вакцины должны иметь одинаковые показания к применению с учетом возрастных ограничений, перечень медицинских противопоказаний, схемы применения, состав антигенов, показатели безопасности, реактогенности, иммуногенности и эффективности [3].

В настоящее время в России отсутствуют какие-либо нормативные положения относительно взаимозаменяемости вакцин. Несмотря на то что вакцины разных производителей могут иметь одинаковое назначение, при их производстве применяются различные технологии. Кроме того, препараты могут различаться по составу антигенов или их количественному содержанию, а в качестве вспомогательных веществ используются разные адьюванты, конъюгирующие белки, стабилизаторы и консерванты. Все эти факторы влияют на взаимозаменяемость вакцин. Понятие взаимозаменяемости применимо в отношении вакцин, не различающихся между собой по показателям эффективности (иммунологической, профилактической, эпидемиологической) и безопасности, которые в течение курса иммунизации вводятся несколько раз. Определение взаимозаменяемости также важно для решения вопроса о замене однонаправленных вакцин разных производителей при закупках препаратов, включенных в национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

В доступных источниках можно найти сравнительно большое количество публикаций, касающихся результатов исследований применения однонаправленных вакцин разных производителей.

Вакцинация против гриппа в нашей стране является общепринятой мерой профилактики. Иммунизация гриппозной вакциной повышает неспецифическую резистентность человека к гриппу и другим респираторным инфекциям. Иммунитет кратковременный, поэтому требуется ежегодная вакцинация. Мониторинг циркуляции вирусов и рассылка штаммов по странам, производимым гриппозные вакцины, осуществляются под эги-

дой ВОЗ [4]. В настоящее время существует несколько видов вакцин против гриппа, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Это живые и инактивированные вакцины, содержащие убитый вирус или его фрагменты. Более распространены инактивированные гриппозные вакцины, которые подразделяются на цельновирионные, расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные вакцины [5].

В России спектр используемых для специфической профилактики гриппа медицинских иммунобиологических препаратов достаточно широк и включает как инактивированные, так и живые вакцины, всего зарегистрировано 13 гриппозных вакцин 4 отечественных и 7 зарубежных производителей [4].

Позиция ВОЗ по выбору препарата для проведения кампании иммунизации населения сводится к тому, что индивидуальные национальные решения относительно применения гриппозных вакцин должны приниматься с учетом национальных возможностей и ресурсов [6]. Иммунопрофилактика в России является частью государственной политики [7], и с учетом особенностей организации закупок иммунобиологических препаратов за счет средств государственного бюджета особую важность приобретает возможность замены вакцины для профилактики гриппа одного производителя на препарат другого производителя.

Классическая схема иммунизации против гриппа, рекомендованная национальным календарем профилактических прививок, — однократное введение вакцины ежегодно. В связи с этим вопрос взаимозаменяемости вакцин может быть освещен только как возможность применения сравниваемых препаратов для конкретной программы вакцинации, а не у одного конкретного вакцинируемого.

В Российской Федерации проведены исследования по изучению эффективности и переносимости гриппозных вакцин разных производителей [8—14]. В исследовании, которое выполнялось на базе двух отделений ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, приняли участие 160 детей в возрасте от 3 до 17 лет. Исследование охватило три эпидемических сезона: 2011—2012, 2012—2013 и 2013—2014 гг. Все дети были рандомизированы на 2 группы: дети 1-й группы были вакцинированы полимер-субъединичной вакциной отечественного производства, в состав которой входит иммуномодулятор, дети 2-й группы — полимер-субъединичной вакциной зарубежного производства, не имеющей в своем составе иммуномодулятора. Антигенный состав обеих вакцин идентичен. Во всех экспериментальных группах после вакцинации было зарегистрировано статистически достоверное нарастание титров антител. Изучение иммуногенных свойств противогриппозных вакцин показало, что 4-кратный прирост титров антител в группе привитых отечественной вакциной ко всем трем серотипам находился в диапазоне 77—90%, в группе привитых зарубежной вакциной сероконверсия отмечена у 73—93%. Доля лиц с защитным уровнем титров антител во всех группах была высокой и составляла 77—90% в группе А, 74—93% в группе В. Кратность прироста титров антител после вакцинации по сравнению с исходным уровнем во всех группах превышала 2,5. Таким образом, иммуногенность всех препаратов (и отечественного, и зарубежного производства) не имеет достоверных различий [8].

Другое исследование позволило определить проти-

возпидемическую эффективность вакцины Гриппол® плюс. Исследование проводили в 2008—2009 гг. с ноября по апрель, т. е. в период предсезонного и сезонного подъема заболеваемости гриппом и острыми респираторными заболеваниями, в 5 школах Санкт-Петербурга. Всего в исследовании приняли участие 2768 здоровых детей в возрасте 7—17 лет. В основную группу (привитые) вошли 1002 ребенка, которые были иммунизированы вакциной Гриппол® плюс, контрольную группу (непривитые) составили 1766 детей. Противоэпидемическую эффективность вакцинации оценивали путем сравнения заболеваемости ОРЗ и гриппом среди привитых и непривитых, также учитывали тяжесть и длительность зарегистрированного заболевания, наличие осложнений. Показано, что вакцинация препаратом Гриппол® плюс приводила к снижению заболеваемости гриппом и ОРЗ, способствовала уменьшению количества осложнений. Было отмечено, что в группе непривитых грипп и ОРЗ протекали с осложнениями в 2,5 раза чаще, чем среди привитых [9]. Изучение противоэпидемической эффективности данной вакцины при вакцинации учащихся школ другого региона (Подольского района Московской области) показало, что гриппозная вакцина обладает высокой противоэпидемической эффективностью, снижает заболеваемость гриппом привитых в 4,7 раза по сравнению с непривитыми, другими ОРВИ — в 1,4 раза. Общее количество участников исследования составило 3203 человека (1950 привитых и 1253 непривитых) [10].

В следующем исследовании проведена сравнительная оценка клинической безопасности и иммунологической эффективности отечественной инактивированной цельновирионной вакцины Грипповак® и импортной сплит-вакцины Ваксигрипп® (Франция). Обе вакцины содержали штаммы вируса гриппа, актуальные для сезона 2012—2013 гг. и не содержали адьюванта. В результате анализа полученных данных установлено, что при рутинной практике применения вакцин Грипповак и Ваксигрипп для профилактики гриппа у взрослых не выявлено статистически достоверных различий в частоте развития нормальных местных и общих реакций. Обе вакцины хорошо переносятся и имеют высокий профиль безопасности. И отечественная, и импортная вакцины эффективны в формировании специфического иммунного ответа в отношении вирусов гриппа А и В [12].

В Витебском государственном медицинском университете изучена реактогенная и иммуногенная активность инактивированной гриппозной сплит-вакцины Флюарикс и гриппозной полимер-субъединичной вакцины Гриппол у 166 пациентов с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания. Установлена низкая реактогенность гриппозных вакцин у больных туберкулезом органов дыхания, о чем свидетельствует отсутствие у большинства вакцинированных больных общих и местных реакций, поствакцинальных осложнений. Специфический протективный иммунитет к вирусу гриппа после вакцинации к серотипу H1N1 вируса гриппа А вырабатывается у  $95,14 \pm 1,80\%$  пациентов, к серотипу H3N2 вируса гриппа А — у  $81,94 \pm 3,22\%$  пациентов, к вирусу гриппа В — у  $94,44 \pm 1,92\%$  пациентов. После вакцинации в сыворотках крови привитых к серотипам вируса гриппа А и гриппа В наблюдается статистически достоверное нарастание титров антител, при этом наиболее выраженное у лиц с низким исходным уровнем антител. Высокая иммуногенная актив-



ность инактивированных гриппозных вакцин Флюарикс и Гриппол у больных туберкулезом легких подтверждается высоким процентом 4-кратной сероконверсии после вакцинации [11].

Иная ситуация наблюдается относительно взаимозаменяемости живых и инактивированных вакцин. Группа исследователей во главе с R. Belshe и K. Edwards [13] в ходе двойного слепого исследования оценивала эффективность и безопасность применения живой аттенуированной вакцины в сравнении с инактивированной вакциной у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет. Всего в исследовании приняли участие 8352 ребенка, которые были поровну распределены по двум группам. В 1-й группе детям вводили трехвалентную живую аттенуированную вакцину, а дети из 2-й группы получили трехвалентную инактивированную вакцину. В группе детей, получивших живую вакцину, было зарегистрировано 153 случая заболевания гриппом, которые были лабораторно подтверждены. Во 2-й группе были лабораторно подтверждены 338 случаев заболевания гриппом, что составило более 54,9% ( $p < 0,001$ ). В результате исследователи пришли к выводу, что живая аттенуированная вакцина более эффективна против гриппа у детей в возрасте до 6 лет. Оценка соотношения польза/риск показала, что вакцинация живой вакциной высокоэффективна и безопасна у детей от 1 года до 6 лет, не имеющих в анамнезе бронхиальной астмы.

В другом исследовании серологические показатели иммунного ответа и частота развития нежелательных реакций статистически не различались при применении живых вакцин для профилактики гриппа. Группа ученых из США в 2012 г. исследовала иммуногенность и безопасность четырехвалентной живой аттенуированной вакцины (Q/LAIV) по сравнению с двумя трехвалентными живыми вакцинами (T/LAIV), содержащими разные штаммы вирусов гриппа, у детей от 2 до 17 лет. Все участники исследования были распределены на 3 группы в соотношении 3(Q/LAIV): 1(T/LAIV): 1(2T/LAIV). Субъекты исследования в возрасте от 9 до 17 лет получили 1 дозу вакцины, а детей от 2 до 8 лет (ранее не были вакцинированы против гриппа) вакцинировали дважды с промежутком в 1 мес [14].

Таким образом, для организации массовой иммунизации населения против гриппа могут быть использованы инактивированные и живые вакцины разных производителей при условии их применения в рекомендуемых производителями дозах и в соответствии с утвержденными инструкциями по их применению. Возможность замены живых и инактивированных гриппозных вакцин в рамках одной прививочной кампании требует дальнейшего изучения.

Более чем 30-летний мировой опыт применения рекомбинантных гепатитных В-вакцин показал возможность их взаимозаменяемости (равноценной замены). В соответствии с позицией ВОЗ по данному вопросу все вакцины против вирусного гепатита В (ВГВ), производимые в мире, являются иммунологически сопоставимыми и могут быть взаимозаменяемыми [15]. Того же мнения придерживаются регулирующие органы здравоохранения ряда стран, которые включают информацию о взаимозаменяемости вакцин против ВГВ в руководящие документы и рекомендации по иммунопрофилактике. Так, в соответствии с руководством Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), а также рекомендациями по иммунизации Консультативного комитета

по проблемам вакцинации (ACIP) все зарегистрированные в США вакцины против ВГВ взаимозаменяемы. Применение вакцин разных производителей в течение одного курса вакцинации не влияет на показатели иммунологической эффективности. Сроки иммунизации не должны быть нарушены, если производитель введенной ранее вакцины неизвестен или препарат определенно-го производителя оказывается недоступным [16—19]. При этом каждая вакцина должна вводиться в строгом соответствии с инструкцией по применению. Согласно указаниям, содержащимся в руководствах по иммунизации в Великобритании (Green Book) и Канаде (Canadian Immunization Guide), для завершения курса иммунизации или ревакцинации против ВГВ могут быть использованы вакцины разных производителей при условии их применения в рекомендуемых производителями дозах и в соответствии с утвержденными схемами введения [3, 19]. Руководством по иммунизации в Австралии (Australian Immunization Handbook) не рекомендовано применение вакцин против ВГВ разных производителей в течение курса иммунизации. В то же время подобная замена допускается в том случае, когда наименование ранее введенной вакцины неизвестно [20].

В нормативных документах по иммунизации в Российской Федерации отсутствуют указания о взаимозаменяемости вакцин против ВГВ. Тем не менее в руководствах и научных публикациях по вакцинопрофилактике инфекционных болезней имеются разделы, посвященные взаимозаменяемости зарегистрированных на территории России вакцин против ВГВ [21—23]. В инструкциях по применению вакцин для профилактики ВГВ Энджерикс® В/Engerix® В и Шанвак-В указано, что эти препараты могут использоваться для завершения курса вакцинации, начатого с применением других вакцин, а также для ревакцинации [24].

Включение информации о взаимозаменяемости вакцин в руководящие документы по иммунизации стало возможным благодаря исследованиям в этой области. В зарубежной и отечественной научной литературе можно найти данные в подтверждение взаимозаменяемости моновалентных вакцин для профилактики ВГВ у взрослого населения, полученные при изучении иммунологической, профилактической и эпидемиологической эффективности.

Исследования иммунологической эффективности вакцинации против ВГВ, проводимой с использованием препаратов разных производителей, основаны на сравнительной оценке уровней антител к поверхностному антигену ВГВ (анти-НВsAg) после законченного курса иммунизации. При гепатите В протективным считается уровень антител в сыворотке крови 10 МЕ/л и более, который должен определяться не менее чем у 90% иммунизированных по классической схеме 0—1—6 мес [24].

Так, в проведенном в Италии исследовании оценивали иммунологическую эффективность вакцинации в группах добровольцев. Одна группа ( $n = 480$ ) получила полный курс вакцинации против ВГВ с использованием рекомбинантных вакцин разных производителей — Recombivax HB и Engerix B, а другая ( $n = 160$ ) была привита только одним видом вакцины. Результаты исследования показали отсутствие различий в напряженности иммунитета к ВГВ между сравниваемыми группами [25]. Взаимозаменяемость двух вышеуказанных вакцин подтверждена результатами другого исследования, в которое были включены 48 взрослых здоровых добро-

вольцев, иммунизированных против ВГВ трехкратно, при этом в первых двух вакцинациях использовали препарат Recombivax HB. Перед третьей прививкой вакцинируемые были рандомизированы и завершали курс препаратом Recombivax HB или Engerix B. После законченной иммунизации в обеих группах защитный титр анти-HBsAg определялся более чем у 90% привитых. Это позволило сделать заключение, что схемы иммунизации с использованием вакцин одного или разных производителей обеспечивают равноценную защиту против ВГВ [25]. В Австралии с целью оценки иммунологической эффективности двух рекомбинантных вакцин против гепатита В (Engerix B и Recombivax HB/HB-Vax II) были проанализированы результаты 181 клинического исследования, включающие данные о 32 904 вакцинированных, из которых 24 277 были привиты Engerix B и 8627 — Recombivax/HB-Vax II. Результаты анализа дали основание утверждать, что для программ массовой иммунизации населения против ВГВ может одинаково эффективно использоваться как вакцина Engerix B, так и вакцина Recombivax HB/HB-Vax II [26].

В Российской Федерации также проводились исследования по изучению иммунологической эффективности моновалентных вакцин для профилактики ВГВ разных производителей, результаты этих исследований отражены в научных публикациях [27—29].

В исследовании, проведенном среди медицинского персонала Санкт-Петербурга, использовали вакцину Эувакс В и вакцину против гепатита В рекомбинантную дрожжевую (ЗАО НПК «Комбиотех»), которые вводили по разным схемам: 0—1—6; 0—1—2; 0—1—3 и 0—1—18—22 мес. При иммунизации по схеме 0—1—18—22 мес применяли комбинацию препаратов: для первых двух доз использовали вакцину против гепатита В рекомбинантную дрожжевую, для последующих — Эувакс В. В результате исследования отмечена высокая антигенная активность как в случае применения вакцины одного производителя, так и при комбинации двух вакцин разных производителей. Данное исследование позволило предположить возможность взаимозаменяемости вакцин против ВГВ [28].

В ходе контролируемых полевых клинических испытаний, выполненных в Смоленской области в период с 1991 по 1996 г., оценивали эффективность, реактогенность и безопасность 4 рекомбинантных вакцин против ВГВ: вакцины против гепатита В рекомбинантной дрожжевой, ЗАО НПК «Комбиотех» (Россия), Rec-HBsAg (Куба), Энджерикс® В/Engerix® В (Бельгия), HB-Vax II (США). Результаты показали высокую иммунологическую эффективность всех четырех вакцин разных производителей: защитные титры антител после законченного курса иммунизации выявлялись более чем у 95% привитых [29].

В Санкт-Петербурге был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных обследования 214 медицинских работников, трехкратно вакцинированных против ВГВ. Защитные титры антител к поверхностному антигену ВГВ обнаружены у 79,43% сотрудников медицинских организаций, привитых вакцинами Энджерикс® В/Engerix® В, вакциной против гепатита В рекомбинантной (рДНК), Эувакс В, Регевак® В, Шанвак-В. В исследовании не выявило достоверных различий в напряженности иммунитета у медработников, привитых вакцинами разных производителей [28].

Проведенные исследования продемонстрировали от-

сутствие статистической разницы в концентрации анти-HBsAg в схемах иммунизации, включающих препараты одного или разных наименований, и позволили сделать вывод о том, что моновалентные вакцины для профилактики ВГВ различных производителей взаимозаменяемы и любая из них может быть использована для завершения курса вакцинации независимо от того, каким препаратом была начата иммунизация, а также для полного курса иммунизации.

Все моновалентные вакцины для профилактики вирусного гепатита А взаимозаменяемы.

В России были проведены исследования взаимозаменяемости различных вакцин против гепатита А. Согласно условиям исследования, вакцину Аваксим использовали в качестве бустера после первичной вакцинации вакциной Хаврикс. Авторы делают заключение, что обе вакцины можно применять в качестве бустера при иммунизации против гепатита А при использовании вакцины Хаврикс для первичной вакцинации [30].

В странах Евросоюза выполнены исследования, показавшие, что вакцины против вирусного гепатита А, адсорбированные на алюминии в качестве адьюванта, могут быть взаимозаменяемыми [31—36]. В 2004 г. проводилось открытое несравнительное мультицентровое исследование, в котором было установлено, что живая вакцина может быть использована в качестве средства бустер-вакцинации тогда, когда в качестве первой дозы применяли алюминий-адсорбированную вакцину [37].

В Швейцарии в ходе рандомизированного простого слепого перекрестного клинического исследования изучали взаимозаменяемость вирусомальной (Ерахал) и алюминий-адсорбированной (Наврикс 1440) вакцин против вирусного гепатита А с целью установить, существуют ли значимые различия в иммуногенности, уровне сероконверсии и реактогенности после введения этих вакцин. Обе вакцины производятся из ВГА, полученных из зараженной культуры диплоидных клеток человека и инактивированных формалином. Вакцина под торговой маркой Наврикс 1440 адсорбируется на гидроокиси алюминия в качестве адьюванта. Для вакцины Ерахал используется вирусомный адьювант из синтетических липидов и белков гриппа. Схемы иммунизации обеими вакцинами сходны (согласно указаниям производителя): ревакцинация проводится через 6—18 мес после введения первой дозы. В исследовании приняли участие 111 здоровых взрослых, у которых измеряли уровень антител к вирусному гепатиту А (anti-HAV) в 0-й (день введения первой дозы), 14 и 28-й день, на 3, 6, 12-й (введение второй дозы), 13, 24, 36, 48, 60 и 72-й месяц. На 14-й день после введения первой дозы сероконверсия наблюдалась у 96% лиц, получивших вирусомальную вакцину, и у 100% получивших алюминий-адсорбированную вакцину. Перед введением второй дозы на 12-й месяц сероконверсия достигла 98 и 100% соответственно. Разница в уровне сероконверсии между этими двумя группами статистически незначима. Большинство побочных реакций было незначительно, и их количество не различалось между группами. Введение второй дозы показало, что любая из двух исследуемых вакцин вызывает адекватный иммунный ответ независимо от того, какая вакцина использовалась для первичной вакцинации. Таким образом, обе вакцины обладают высокой иммуногенностью, хорошо переносятся и взаимозаменяемы при проведении иммунизации против вирусного гепатита А [38].

### Заключение

Для организации массовой иммунизации населения против гриппа могут быть использованы инактивированные и живые вакцины разных производителей. Возможность замены живых и инактивированных гриппозных вакцин в рамках одной прививочной кампании требует дальнейшего изучения. По результатам исследований отечественные и зарубежные авторы допускают взаимозаменяемость вакцин для профилактики вирусного гепатита А, В. Одно из важнейших условий взаимозаменяемости вакцин — это их применение в соответствии с рекомендуемым графиком введения и дозировкой, указанной производителем.

На основании проведенного анализа нормативно-правовой базы РФ можно сделать вывод, что в отношении возможной замены препарата, выпускаемого одним производителем, на препарат того же назначения, выпускаемый другим производителем, в России отсутствуют какие-либо специальные нормативные положения, касающиеся взаимозаменяемости вакцин, следовательно, понятие «взаимозаменяемость» для вакцин необходимо расценивать как:

— возможность продолжения курса прививок у конкретного лица препаратом другого производителя;

— возможность применения вакцин аналогичного назначения, выпущенных разными производителями.

Это позволит свести к минимуму ошибки и потенциальные риски для здоровья населения, обусловленные субъективными факторами, приводящими к неправильному пониманию взаимозаменяемости вакцин и их дальнейшему применению.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3, 13—20, 25, 26, 31—38 см. REFERENCES)

1. Затолочина К.Э., Аляутдин Р.Н., Журавлева Е.О., Пастернак Е.Ю., Дармостукова М.А., Колесникова Е.Ю. и др. О взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016; (2): 5—10.
2. Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Дармостукова М.А. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016; (4): 3—8.
3. Медуницын Н.В., Миронов А.Н., Мовсесянц А.А. *Теория и практика вакцинологии*. М.: Ремедиум; 2015.
4. Лонская Н.И., Горбунов М.А., Рукавишников А.В., Шевцов В.А., Миронов А.Н. Основные критерии оценки эффективности гриппозных вакцин. *Биопрепараты*. 2014; (3): 11—8.
5. Гриппозные вакцины: документ по позиции ВОЗ, ноябрь 2012 года. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. 2012; 87(47): 461—76.
6. Федеральный закон № 157-ФЗ. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней. М.; 1998.
7. Бокучава Е.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ткаченко Н.Е. Клинико-иммунологическая эффективность иммунопрофилактики гриппа у детей с аллергическими болезнями. *Аллергология и иммунология*. 2016; (1): 118—22.
8. Ерофеева М.К., Никоноров И.Ю., Максакова В.Л., Ельшина Г.А., Горбунов М.А., Крайнова Т.И. и др. Оценка эффективности применения гриппозной вакцины Гриппол® плюс у детей школьного возраста в период эпидемии гриппа 2008—2009 годов инактивированной полимер-субъединичной вакцины при

иммунизации школьников. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 53(4): 80—6.

10. Ильина Т.Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при иммунизации школьников. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8(5): 47—51.
11. Кучко И.В., Семенов В.М., Будрицкий А.М. Клинико-иммунологическое обоснование вакцинопрофилактики гриппа у больных туберкулезом легких. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2010; 9(1): 117—26.
12. Лиознов Д.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности вакцин для профилактики гриппа у взрослых жителей мегаполиса. *Современная поликлиника*. 2016; 1(8): 27—30.
13. Зуева Л.П. *Вакцинопрофилактика в учреждениях здравоохранения*. СПб: Медикус; 2004.
14. Озерцовский Н.А., Шалунова Н.В., Петручук Е.М., Индикова И.Н. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; (2): 87—95.
15. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федоров А.М. *Иммунопрофилактика: (справочник)*. М.: ПедиатрЪ; 2014.
16. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>
17. Калинина З.П., Дарьина М.Г., Мовчан К.Н., Мамичева О.Ю., Гагаркина И.Б., Аверина Т.Я. и др. О поствакцинальном иммунитете против вирусного гепатита В у медицинских работников Санкт-Петербурга. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(1): 89—92.
18. Кузин С.Н. Опыт применения вакцины «Эувакс В» для профилактики гепатита В. *Бюллетень «Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики»*. 2001; (3). Available at: <http://medi.ru/doc/15b1504.htm>
19. Титов И.А. *Характеристика вакцин против гепатита «В» и их использование в календаре прививок*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
20. Сабанин Ю.В., Кузин С.Н. Характеристика вакцины «Аваксим» по данным отечественной и зарубежной литературы. *Вакцинация для путешественников*. 2005; (2). Available at: <https://medi.ru/info/11344/>

### REFERENCES

1. Zatolochina K.E., Alyautdin R.N., Zhuravleva E.O., Pasternak E.Yu., Darmostukova M.A., Kolesnikova E.Yu. et al. On the interchangeability of the calcineurine inhibitors. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2016; (2): 5—10. (in Russian)
2. Snegireva I.I., Zatolochina K.E., Darmostukova M.A. Modern approaches to vaccines interchangeability. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2016; (4): 3—8. (in Russian)
3. Piazza M. Demonstration of the interchangeability of 2 types of recombinant anti-hepatitis-B vaccine. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1993; 69(4): 273—80. (in Italian)
4. Medunitsyn N.V., Mironov A.N., Movsesyants A.A. *Theory and Practice of Vaccinology [Teoriya i praktika vaktinologii]*. Moscow: Remedium; 2015. (in Russian)
5. Lonskaya N.I., Gorbunov M.A., Rukavishnikov A.V., Shevtsov V.A., Mironov A.N. Main criteria for influenza vaccines efficacy assessment. *Biopreparaty*. 2014; (3): 11—8. (in Russian)
6. Vaccines against influenza. WHO position paper — November 2012. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2012; 87(47): 461—76.
7. Federal law №157-FZ. On preventive infection disease. Moscow; 1998. (in Russian)
8. Bokuchava E.G., Namazova-Baranova L.S., Tkachenko N.E. Clinical and immunological efficacy of influenza vaccination in kids with allergic. *Allergologiya i immunologiya*. 2016; (1): 118—22. (in Russian)
9. Erofeeva M.K., Nikonov I.Yu., Maksakova V.L., El'shina G.A., Gorbunov M.A., Krainova T.I. et al. Evaluating the Effectiveness of Influenza Vaccine Grippol® Plus School-Aged Children During the



- Influenza Epidemic 2008—2009. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2010; 53(4): 80—6. (in Russian)
10. Il'ina T.N. Evaluation of epidemiologic effectiveness of influenza inactivated polymer-subunit vaccine in schoolchildren. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2009; 8(5): 47—51. (in Russian)
  11. Kuchko I.V., Semenov V.M., Budritskiy A.M. Clinico-immunological substantiation of influenza vaccination in patients with pulmonary tuberculosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010; 9(1): 117—26. (in Russian)
  12. Lioznov D.A. Comparative evaluation of efficacy and safety of vaccines for the prevention of influenza in adults, residents of the metropolis. *Sovremennaya poliklinika*. 2016; 1(8): 27—30. (in Russian)
  13. Belshe R., Edwards K., Vesikari T., Black S.V., Walker R.E., Hultquist M. et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 685—96.
  14. Block S., Falloon J., Hirschfield J., Krilov L.R., Dubovsky F., Yi T. et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31(7): 747—51.
  15. Connor B.A., Phair J., Sack D., McEniry D., Hornick R., Banerjee D. et al. Randomised, double-blind study in healthy adults to assess the boosting effect of Vaqta or Havrix after a single dose of Havrix. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32(3): 396—401.
  16. Bush L.M., Moonsammy G.I., Boscia J.A. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine*. 1991; 9(11): 807—9.
  17. Mast E.E., Weinbaum C.M., Fiore A.E., Alter M.J., Bell B.P., Finelli L. et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR*. 2006; 55(RR16): 1—25.
  18. Hamborsky J., Kroger A., Wolfe S., eds. *CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 10, Hepatitis B*. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015: 149—73. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
  19. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Principles of Vaccine Interchangeability. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-06-eng.php>
  20. Australian Immunization Handbook. Part 4, 5. Hepatitis B. Available at: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>
  21. Zueva L.P. *Vaccination in Healthcare Institutions [Vaktsinoprofilaktika v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya]*. St. Petersburg: Medikus; 2004. (in Russian)
  22. Ozeretskovskiy N.A., Shalunova N.V., Petrushuk E.M., Indikova I.N. Vaccinal prevention of viral hepatitis B. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2015; (2): 87—95. (in Russian)
  23. Tatochenko V.K., Ozeretskovskiy N.A., Fedorov A.M. *Immunoprophylaxis: Reference [Immunoprofilaktika: (spravochnik)]*. 12th edition, revised. Moscow: Pediatr''''; 2014. (in Russian)
  24. The state register of medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (in Russian)
  25. Loutan L., Bovier P., Althaus B., Gluck R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Lancet*. 1994. 343(8893): 322—4.
  26. Kroger A.T., Sumaya C.V., Pickering L.K., Atkinson W.L. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011; 60(RR02): 1—60.
  27. Kalinina Z.P., Dar'ina M.G., Movchan K.N., Mamicheva O.Yu., Gagarkina I.B., Averina T.Ya. et al. On post-vaccination immunity against hepatitis b among health care workers of St. Petersburg. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5(1): 89—92. (in Russian)
  28. Kuzin S.N. Experience with the application of vaccines «Euvax B» for the prevention of hepatitis B. *Byulleten' «Vaktsinatsiya. Novosti vaktsinoprofilaktiki»*. 2001; (3). Available at: <http://medi.ru/doc/15b1504.htm> (in Russian)
  29. Titov I.A. *Characterization of vaccines against hepatitis B and their use in the immunization schedule*: Diss. Moscow; 1998. (in Russian)
  30. Sabanin Yu.V., Kuzin S.N. *Vaccination for Travelers [Vaktsinatsiya dlya puteshestvennikov]*. 2005; (2). Available at: <https://medi.ru/info/11344/> (in Russian)
  31. Bryan J.P., Henry C.H., Hoffman A.G., South-Paul J.E., Smith J.A., Cruess D. et al. Randomised, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine*. 2000; 19(7—8): 743—50.
  32. Coates T., Wilson R., Patrick G., Andre F., Watson V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin. Ther.* 2001; 23(3): 392—403.
  33. Hepatitis B Vaccine. Position Paper WHO. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2009; 84(40): 405—20.
  34. Holzer B.R., Hatz C., Schmidt-Sissolak D., Gluck R., Althaus B., Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomised controlled trial. *Vaccine*. 1996; 14(10): 982—6.
  35. Holzer B., Hatz C., Schmidt-Sissolak D., Gluck R., Althaus B., Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomised controlled trial. *Vaccine*. 1997; 15(2): 230—6.
  36. Zuckerman J.N., Kirkpatrick C.T., Huang M. Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL.U) as a booster following primary immunization with Havrix (1440 EL.U) against hepatitis A. *J. Travel. Med.* 1998; 5(1): 18—22.
  37. Beck B., Hatz C., Loutan L., Steffen R. Immunogenicity of booster vaccination with a virosomal hepatitis A vaccine after primary immunization with an aluminium-adsorbed hepatitis A vaccine. *J. Travel. Med.* 2004; 11(4): 201—7.
  38. Bouvier P.A., Farinelli T., Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and aluminium-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2005; 23(19): 2424—9.

Поступила 15.03.17

Принята в печать 25.04.17