

С.О. Крамарьов, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри, заслужений лікар України

Л.О. Палатна, канд. мед. наук, доцент

І.В. Шпак, канд. мед. наук, доцент, **І.Ю. Ковалюх**,

кафедра дитячих інфекційних хвороб

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

В.А. Васильєва, канд. мед. наук, заступник директора з питань фармаконагляду

Т.І. Башкатова, експерт відділу управління фармаконагляду

ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»



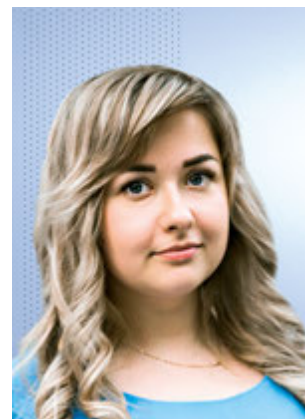
Д-р мед. наук, професор
С.О. Крамарьов



Канд. мед. наук, доцент
Л.О. Палатна



Канд. мед. наук, доцент
І.В. Шпак



І.Ю. Ковалюх

Несприятливі події після імунізації: визначення, номенклатура, клінічні випадки

Оцінка причинно-наслідкового зв'язку є систематичною оцінкою інформації про випадки несприятливих подій після імунізації (НППІ) та важливим елементом моніторингу за безпекою вакцин, що посилює довіру населення до профілактичних щеплень.

В Україні, згідно з вимогами чинного законодавства, оцінка та встановлення категорії причинно-наслідкового зв'язку серйозних і групових випадків НППІ, у тому числі побічних реакцій (ПР), що зареєстровані протягом 30 днів після імунізації, проводиться регіональними групами оперативного реагування на НППІ.

Імунізації населення України здійснюється відповідно до Календаря профілактичних щеплень, що є нормативно-правовим актом центрального органу виконавчої влади та забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Календар профілактичних щеплень встановлює перелік обов'язкових профілактичних щеплень та оптимальні строки їх проведення (див. рисунок) [1].

Згідно з вимогами ВООЗ та за участю провідних фахівців і науковців МОЗ України та АМН України розроблено

Календар профілактичних щеплень України, що суттєво не відрізняється від схем імунізації, передбачених календарями щеплень інших країн світу [2, 3].

В Україні рутинна вакцинація проводиться проти 10 інфекційних хвороб (туберкульоз, дифтерія, правець, кашлюк, поліомієліт, кір, краснуха, епідпаротит, гепатит В, інфекція, що спричинена паличкою *Haemophilus influenzae* типу b), тоді як у США – проти 16, Швейцарії – проти 14, Ірландії та Германії – проти 13, Австрії – проти 17, Чехії – проти 11 та в Латвії – проти 13 інфекцій [4, 5].

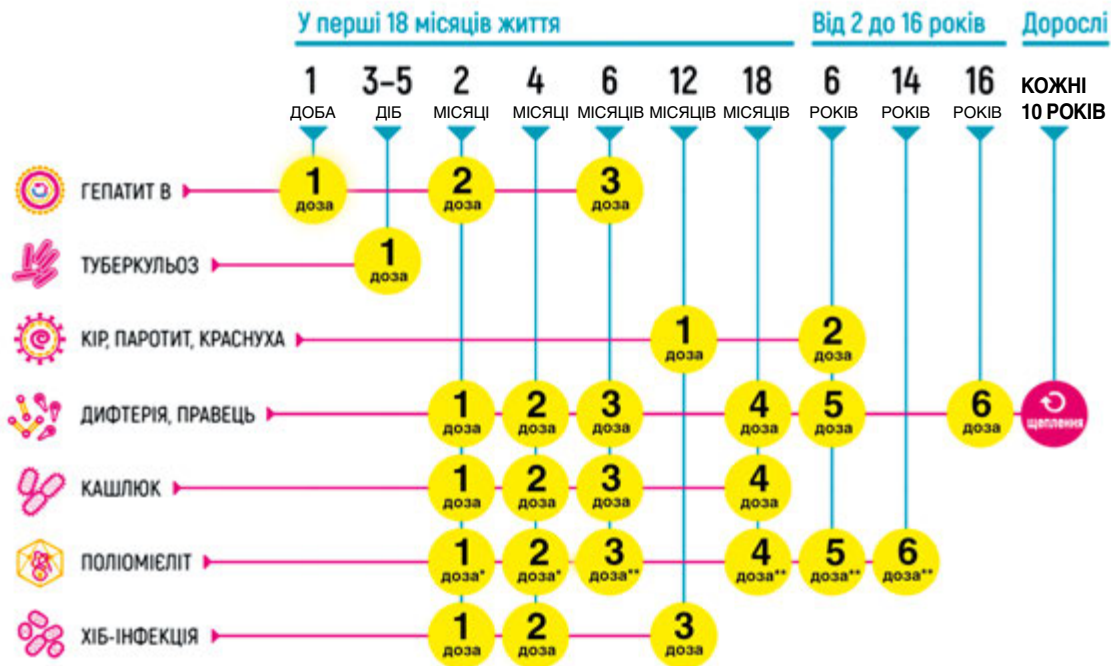
Категорія та визначення НППІ

Згідно з термінологією у нормативно-правовій базі України, що відповідає рекомендаціям ВООЗ (2014), застосовують наступні терміни:

- **НППІ** – будь-яка несприятлива з медичної точки зору подія, що спостерігається після імунізації та не обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок з використанням вакцини. Несприятливою подією може бути будь-яка несприятлива або ненавмисна ознака, відхилення у результатах лабораторних досліджень, симптоми захворювання або захворювання;

Календар профілактичних щеплень

Чинний, затверджений Міністерством охорони здоров'я України в 2018 р.



* Інактивована поліомієлітна вакцина (ІПВ)

** Оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ)

vaccination.com.ua | moz.gov.ua

Рисунок. Календар профілактичних щеплень в Україні (Наказ МОЗ України від 18.05.2018 № 947)

- **ПР** – будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на лікарський засіб; будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на вакцину, якщо вона спричинена чи прискорена активним компонентом (одним з інших компонентів) або пов'язана з порушеннями, що виникають у процесі виробництва вакцини, у тому числі пристрою для введення, що надається виробником;
- **серйозна ПР** – будь-яка ПР, що призводить до смерті, становить загрозу для життя, потребує госпіталізації або збільшення строку госпіталізації, спричинює стійку або значну непрацездатність чи інвалідність, або є вродженою аномалією чи вадою розвитку, або має іншу медичну оцінку;
- **групові НППІ** – два або більше випадків НППІ, що мають подібні клінічні прояви, пов'язані за часом, місцем проведення імунізації та типом введеної вакцини;
- **період після застосування вакцини** – проміжок часу після проведеної імунізації, що коливається у межах від першої доби до 24 міс та залежить від типу вакцини і для переважної більшості з них становить 30 днів.

Класифікація НППІ/туберкулінодіагностики:

- **реакція, пов'язана з властивостями вакцини, туберкуліну:** НППІ, спричинена дією активних компонентів та/або допоміжних речовин у складі вакцини, туберкуліну;
- **реакція, пов'язана з порушеннями, що виникають у процесі виробництва вакцини, туберкуліну:** НППІ, що спричинена дією вакцини, туберкуліну, яка має один або декілька порушень, що виникають у процесі виробництва, у тому числі пристрою для введення, що надається виробником;

- **реакція, пов'язана з програмною помилкою під час імунізації, туберкулінодіагностики:** НППІ, спричинена невідповідним використанням, призначенням або введенням вакцини, туберкуліну і належить до такої, якій можна запобігти;
- **реакція, пов'язана зі страхом імунізації, туберкулінодіагностики:** НППІ, спричинена психологічним стресом, зумовленим імунізацією, туберкулінодіагностикою;
- **випадкова подія, що співпала за часом:** НППІ, спричинена іншим фактором, крім перелічених вище, та має лише часовий зв'язок з імунізацією, туберкулінодіагностикою.

Матеріали та методи дослідження

Представляємо клінічні випадки НППІ у дитині віком 7 міс, 3 років та 6 років за даними ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Клінічний випадок № 1:

реакція, пов'язана з властивостями вакцини

Дитина, 7 міс, 16.12.2015 отримала друге щеплення вакциною для профілактики поліомієліту (на першу вакцинацію реакція відсутня). Вакцинація проведена після отримання інформованої згоди батьків та огляду лікарем – стан дитини задовільний, протипоказання відсутні. Дитина отримала 2 краплі вакцини, була щеплена 6-ю по черзі з відкритого 10-дозного флакона, який використано впродовж 4 год. Протягом 30 хв дитина знаходилась під наглядом медичних працівників – реакція відсутня.

Зі слів батьків, алергологічний анамнез не обтяжений. Батьки дітей, які були щеплені з одного флакона з дитиною, скарги на порушення здоров'я дітей не пред'являли.

Після проведення щеплення на 1-шу добу (17.12.2015 р.) у дитини з'явилися поодинокі висипання навколо рота. 18.12.2015 р. батьки звернулись до сімейного лікаря зі скаргами на дрібнопапульозну висипку навколо рота та гіперемію кон'юнктиви нижніх повік. Дитині було призначено Едем 2 мл перорально, смекту 25 мл 4 рази/добу та внутрішньом'язово введено 0,5 мл преднізолону.

19.12.2015 р. о 09:05 повторний огляд лікарем – посилення висипань навколо рота, на шкірі обличчя та шиї з'явилась еритематозно-папульозна висипка, пастозність повік і субфебрильна температура. Дитину було госпіталізовано в районну лікарню, проведена антигістамінна та гормональна терапія. Незважаючи на проведені лікування, спостерігалось погіршення стану – висипка та набряк по всьому тілу, неспокій, підвищення тону м'язів, пухирі на сідницях, животі та обличчі, після вскриття пухирів – ерозивні поверхні з серозно-геморагічною рідиною, на слизовій оболонці ротової порожнини геморагічна висипка, губи потріскані. Дитина переведена у відділення анестезіології та інтенсивної терапії обласної лікарні. Лікування: місцево – крем з глюкокортикостероїдами, доведена гормонотерапія, антибактеріальна терапія.

21.12.2015 р. проведено консилиум лікарів і встановлено діагноз: «Синдром Стівенса – Джонсона».

З 21.12.2015 р. спостерігалась позитивна динаміка, дитина переведена до алергологічного відділення. 01.01.2016 р. стан дитини задовільний, скарги відсутні, дитина виписана зі стаціонару.

Висновок регіональної групи оперативного реагування: враховуючи зміни в лабораторних показниках, а саме збільшення вмісту IgE в імунотамі та неможливість виключити вплив декількох конкуруючих алергенів (вакцина, Едем), причинно-наслідковий зв'язок встановлено як можливий.

Невеликий відступ щодо вакцинації ОПВ в Україні

Необхідно сказати, що внаслідок тривалої вакцинації ОПВ з'явилися ревертанти – поліовіруси, генетично отримані від штамів Себіна, але які набули властивості диких штамів (нейровірулентність), – *вакцин-споріднені поліовіруси*, які були джерелом спалахів (1999–2007 рр.).

Перші повідомлення в іноземній літературі про роль поліовірусів вакцинного походження (ПВВП) в епідемічному процесі поліомієліту були пов'язані з Єгиптом. Протягом 1983–1993 рр. у цій країні було зареєстровано 30 випадків поліомієліту, спричиненого поліовірусом типу 2.

Вакцин-споріднений поліовірус (ВСПВ) – це штами вірусів, що входять до складу ОПВ і які мають зміни в геномі в межах > 1% (або за наявності > 10 перестановок нуклеотидів (NT) по відношенню до серотипів 1 та 3) або мають зміни в геномі в межах > 0,6% (за наявності ≥ 6 перестановок NT по відношенню до серотипу 2) в порівнянні з існуючим штамом в складі ОПВ на ділянці VP1 всього геному. Ці штами еволюціонують протягом 6 міс – 2 років (> 1% нуклеотидних замін на ділянці геному, який кодує білок VP1).

Випадки поліомієліту в Україні, які були пов'язані з ВСПВ

Клінічний випадок № 2

У червні 2015 р. на Закарпатті в одному з районів була виявлена хвора дитина віком 4 років та в липні в іншому районі – хвора дитина 10 міс з ознаками гострого

в'язлого параліча. Діти не були вакциновані проти поліомієліту. В одному випадку – через відмову батьків, в іншому – через постійні медичні протипоказання. В обох дітей розвинувся параліч нижніх кінцівок, було встановлено діагноз: «Гострий в'язлий параліч (?). Гостра запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія. Нижня параплегія».

У хворих були відібрані 2 проби фекалій і направлені в лабораторію м. Києва, де виявили вакцинний штам поліомієліту 1-го типу (*cVPV1*). Після цього відібрані проби для підтвердження були направлені в регіональну референс-лабораторію ВООЗ, де в першій половині серпня підтвердили наявність поліовірусу 1-го типу з ознаками мутацій. Для остаточного підтвердження наявності мутованого поліовірусу відібрані проби були направлені в лабораторію CDC (США), яка підтвердила попередньо отримані результати.

Результати генотипування виділених вірусів: **обидва випадки мали 17 ідентичних мутацій**. Це вказує на загальне походження вірусів і, як мінімум, 1 рік незалежної циркуляції кожного з вірусів (один з них мав 9 мутацій, другий – 3), що доводить циркуляцію (цВСПВ).

У динаміці спостереження – обоє дітей одужали, залишкових явищ не спостерігалось.

Реакція, пов'язана з порушеннями, що виникають у процесі виробництва вакцини (літературні дані)

За даними ВООЗ, у 1955 р. під час виробничого процесу інактивованої вакцини для профілактики поліомієліту (ІПВ) при недостатній інактивації поліовірусу з 120 000 ін'єкцій вакциною ІПВ спостерігались 200 випадків паралітичного поліомієліту та 10 летальних випадків.

В Україні з моменту започаткування епідеміологічного нагляду за вакцинами (1996 р.) не отримано жодного повідомлення про випадки НППІ, у тому числі з летальними наслідками, що за категорією причинно-наслідкового зв'язку були пов'язані з порушеннями, що виникають у процесі виробництва вакцин.

Клінічний випадок № 3: реакція, пов'язана з програмною помилкою під час імунізації

Дитина, 3 роки, 06.03.2017 р. після огляду лікарем отримала 4-ту дозу вакцини для профілактики кашлюку (цільноклітинний компонент), дифтерії та правця внутрішньом'язово у праве стегно в дозі 0,5 мл. Зі слів матері, в день щеплення в місці введення вакцини з'явилась гіперемія, яка пройшла самостійно через 3 дні. По медичну допомогу не звертались.

13.03.2017 р. в ділянці правого стегна з'явився біль, набряк і гіперемія, що мали тенденцію до збільшення.

16.03.2017 р. звернулись по медичну допомогу в хірургічне відділення. Встановлено діагноз: «Післяін'єкційний абсцес».

Під знеболенням виконано розріз шкіри над місцем найбільшої флукуації, виділилось 1 мл гнійно-геморагічного вмісту. Бактеріологічне дослідження вмісту – ріст патогенної флори відсутній.

18.03.2017 р. стан задовільний, дитина виписана зі стаціонару.

Висновок регіональної групи оперативного реагування: неможливо виключити недостатньо ретельне струшування флакону з вакциною перед застосуванням та недостатньо глибоке внутрішньом'язове введення

вакцини. Клінічні прояви у вигляді болючості, гіперемії та набряку в місці введення вакцини з'явилися на 6-ту добу після щеплення, що за строками розвитку відповідають клінічним проявам післяін'єкційного абсцесу та характерні для даного типу вакцин.

Клінічний випадок № 4: реакція, пов'язана зі страхом під час проведення імунізації, туберкулінодіагностики

Дитина, 6 років, 04.05.2017 р. після огляду лікарем отримала 2-ге щеплення для профілактики кору, паротиту та краснухи підшкірно в праве плече в дозі 0,5 мл. Після того як медсестра витягла голку, дівчинка з положення сидячи на кушетці впала на підлогу. Спостерігались посмикування м'язів усього тіла впродовж приблизно 1 хв. Медична допомога – нашатирний спирт. Дитина прийшла до тями, самопочуття задовільне, судоми відсутні, дівчинка орієнтована.

Висновок: враховуючи вік і стать дитини, строки розвитку клінічних проявів, можна зробити висновок, що в даному випадку мав місце розвиток синкопе – реакція, пов'язана зі страхом ін'єкції. Дана реакція може розвинути на ін'єкційне введення будь-якого лікарського засобу, а не лише вакцини.

Клінічний випадок № 5: випадкова подія, що співпала в часі

Дитина, 6 років, 26.01.2018 р. отримала 2-ге щеплення для профілактики кору, паротиту та краснухи.

30.01.2018 р. скарги на підвищення температури тіла до 38,8 °С, елементи висипань у вигляді пухирців на шкірі живота, кінцівках і волосистій частині голови.

3 03.02.2018 р. нових елементів висипки не було.

06.02.2018 р. стан дитини погіршився – головний біль, слабкість, хитка хода. Наступного дня дитина госпіталізована до відділення анестезіології та інтенсивної терапії інфекційної лікарні.

У стаціонарі встановлено діагноз: «Гострий вітряковий енцефаліт». З анамнезу відомо, що мав місце контакт за вітряною віспою в дитячому садочку.

23.02.2018 р. дитина в задовільному стані виписана зі стаціонару.

Висновок регіональної групи оперативного реагування: в даному випадку мала місце випадкова подія, яка виникла у період після імунізації та має зв'язок зі щепленням у часі. Причинно-наслідковий зв'язок між НППІ та вакциною для профілактики кору, паротиту та краснухи відсутній.

Висновки

Вакцини, що використовують у національних програмах імунізації, є безпечними та ефективними. Але внаслідок властивостей будь-якого лікарського засобу, у тому числі вакцин, можуть спостерігатися ПР.

Як правило, ПР тривають не більше 2–3 днів та минають без будь-яких наслідків. Наявність ПР підтверджує дію вакцинного антигену на клітини імунної системи, що надалі сприяє формуванню захисного імунітету внаслідок імітації інфекції.

НППІ, про які повідомляють, можуть бути або справжніми ПР – тобто внаслідок дії активних компонентів та/або допоміжних речовин вакцини, або внаслідок процесу імунізації в разі невідповідного використання, призначення, введення вакцини. У період після імунізації часто спостерігають випадкові події, що не спричинені дією вакцини або процесом імунізації, а мають тільки часовий зв'язок з щепленням.

Водночас причинно-наслідковий зв'язок між НППІ та вакциною, що застосовувалась, має бути доведеним. Це є медичним інцидентом, що є приводом для розслідування.

Безпека вакцин є першочерговим завданням для системи охорони здоров'я, і тому кожен випадок НППІ ретельно оцінюється на предмет визначення категорії причинно-наслідкового зв'язку.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 595 від 16.09.2011 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11>
2. World Health Organisation. Six common misconceptions about immunization.
3. Дані Центру Громадського Здоров'я України. <https://phc.org.ua>
4. <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination>
5. http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/2009/09_0-6yrs_schedule_pr.pdf

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СОБЫТИЯ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

С.А. Крамарев¹, Л.О. Палатная¹, И.В. Шпак¹, И.Ю. Ковалюх¹, В.А. Васильева², Т.И. Башкатова²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

² ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»

Резюме

В статье приведены клинические случаи неблагоприятных событий после иммунизации (НСПИ) у детей 7 мес, 3 лет и 6 лет по данным ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины». Представленные клинические случаи НСПИ распределены по классификации НСПИ, утвержденной в Украине, и соответствуют современным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Также с учетом клинического случая НСПИ предоставлены подходы к оценке и установлению категории причинно-следственной связи между НСПИ и вакциной, которая применялась.

Ключевые слова: НСПИ, причинно-следственная связь, клинические случаи НСПИ.

ADVERSE EVENTS AFTER IMMUNIZATION: DEFINITION, NOMENCLATURE, CLINICAL CASES

S.A. Kramarev¹, L.O. Palatnaya¹, I.V. Shpak¹, I.Yu. Kovalyukh¹, V.A. Vasilyeva², T.I. Bashkatova²

¹ A. Bogomolets National Medical University

² SE «State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine»

Abstract

The article presents the clinical cases of adverse events after immunization in children 7 months, 3 years and 6 years according to State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. The clinical cases are classified according to the classification of adverse events after immunization, which is approved in Ukraine and corresponds to the current recommendations of the World Health Organization. Also, based on the clinical case, the adverse events after immunization provides approaches to assess and establish the category of cause and effect relationship between adverse events and the vaccine that was used.

Key words: adverse events after immunization, causative relationship, clinical cases of adverse events after immunization.