

Возможные причины и меры по минимизации рисков развития абсцессов после прививки АКДС-вакциной

*Н. В. Терешкина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Регистрация и анализ неблагоприятных событий поствакцинального периода (НСПП) позволяют объективно оценить и систематизировать причины их возникновения, а также способствуют повышению безопасности вакцинации. Абсцессы после введения АКДС-вакцины являются довольно частым НСПП, однако возможность их возникновения не указана в разделе «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению вакцины. Цель работы: анализ информации о причинах развития абсцессов после введения АКДС-вакцины и разработка рекомендаций по повышению безопасности ее применения. Анализ данных литературы, стимулированных сообщений о НСПП и актов расследования осложнений после вакцинации АКДС, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период 2014–2018 гг., позволил установить, что развитие абсцессов после введения АКДС-вакцины может быть связано с реактогенностью вакцины, нарушением ее качества в процессе производства и на этапах обращения, ошибками при проведении иммунизации в медицинских учреждениях. Отсутствие достаточного объема информации в материалах, полученных из медицинских учреждений, не позволяет полностью исключить ни одну из выявленных причин. Для минимизации рисков развития абсцессов необходимы контроль за качеством АКДС-вакцины, соблюдение холодовой цепи при транспортировке и хранении, а также правил асептики при введении. Повышению безопасности вакцинации будут способствовать дополнительные меры по фармаконадзору: совершенствование и стандартизация сбора данных в ходе расследования развития абсцессов в поствакцинальном периоде, обязательное включение в акты расследования НСПП данных о степени развития у ребенка подкожной жировой клетчатки (вес, коэффициент веса), а также о длине иглы, используемой для инокуляции. Целесообразным является внесение информации о риске развития абсцессов в раздел «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению АКДС-вакцины, а также дополнение разделов «Режим дозирования и способ введения» и «Меры предосторожности» с целью минимизации данного риска. Необходимо информировать сотрудников медицинских учреждений, в которых проводится вакцинация, о важности предоставления максимально подробных данных о НСПП для проведения последующего объективного анализа.

Ключевые слова: неблагоприятные события поствакцинального периода; серьезные нежелательные реакции; АКДС-вакцина; меры минимизации рисков; реактогенность препарата

Для цитирования: Терешкина НВ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА. Возможные причины и меры минимизации рисков развития абсцессов после прививки АКДС-вакциной. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):3–14. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-3-14>

***Контактное лицо:** Терешкина Наталья Васильевна; Tereshkina@expmed.ru

Possible Causes of and Measures to Minimise Risks of Abscesses Following DTP Vaccination

*N. V. Tereshkina, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Registration and analysis of adverse events following immunisation (AEFIs) allow for objective assessment and systematisation of AEFI causes, and promotion of vaccination safety. Development of abscesses after DTP vaccination is a fairly common AEFI, however, they are not included in the “Side effects” part of the patient information leaflet of the vaccine. The aim of the study was to analyse reasons for abscess development after DTP vaccination and to elaborate recommendations on enhancing the vaccine safety. The review of literature data, solicited reports on AEFIs, and AEFI investigation reports submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products during 2014–2018 suggests that abscesses associated with DTP vaccination may be caused by the vaccine reactogenicity, quality defects arising during production or distribution, and vaccine administration errors by healthcare personnel. Lack of information in the documents submitted by medical institutions does not allow to rule out any of the identified reasons. The minimisation of risks of abscesses requires quality control of DTP vaccines, maintenance of the cold chain during transportation and storage, and compliance with aseptic regulations during administration. Additional pharmacovigilance measures will also help enhance vaccination safety: improvement and standardisation of data collection during investigation of abscess development in the post-vaccination period, obligatory inclusion of data on the thickness of children’s subcutaneous adipose tissue (weight, body mass index) and the length of the needle used for vaccination in AEFI investigation reports. It is advisable to add information on abscess risk in the “Side effects” part of the patient information leaflet of the DTP vaccine, and to update the “Dosage regimen and administration route” and “Precautions” parts in order to minimise the risk. Personnel of healthcare facilities performing vaccination should be made aware of the importance of providing detailed data on AEFIs for subsequent objective analysis.

Key words: adverse events following immunisation; serious adverse reactions; DTP vaccine; risk minimisation measures; product reactogenicity

For citation: Tereshkina NV, Snegireva II, Darmostukova MA. Possible causes of and measures to minimise risks of abscesses following DTP vaccination. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):3–14. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-3-14>

***Corresponding author:** Nataliya V. Tereshkina; Tereshkina@expmed.ru

Коклюш, дифтерия, столбняк относятся к острым инфекционным заболеваниям с высокой степенью летальности, особенно у детей первого года жизни. Вакцинация против этих инфекций началась в середине XX века и привела к существенному снижению уровня заболеваемости и смертности, что указывает на высокую эффективность адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС-вакцины) [1–9]. Вместе с тем, наряду с эффективностью, эта вакцина обладает реактогенными свойствами, которые хотя редко, но приводят к развитию нежелательных реакций¹ [3, 4, 10–17]. Это позволило противникам вакцинации в разных странах добиться снижения и даже прекращения применения АКДС-вакцины, что в результате способствовало возникновению вспышек заболевания коклюшем и дифтерией с большим количеством осложнений. После возобновления вакцинации отмечалось значительное снижение заболеваемости этими инфекциями² [14, 18–23].

В Советском Союзе после волны отказа родителей от вакцинации в 1985–1990 гг. был отмечен резкий рост заболеваемости дифтерией. Пик пришелся на 1994 г., когда заболело около 40 тыс. человек, больше тысячи из них умерли [21]. К 2000 году, благодаря грамотной политике в сфере здравоохранения и увеличению охвата населения прививками, удалось добиться уменьшения заболеваемости, которая составила менее 5,0 на 100 тыс. человек [17, 19, 22–25]. Однако в последние годы вновь увеличилось количество отказов от прививок, что может стать одной из причин роста заболеваемости данными инфекциями [9, 16, 21, 26–32].

Важным фактором, который способствует снижению количества отказов от прививок

и позитивному восприятию вакцинации населением, являются регистрация неблагоприятных событий поствакцинального периода (НСПП), исследование и принятие мер по итогам последнего³ [28, 33–35].

Одной из серьезных нежелательных реакций при иммунизации АКДС-вакциной является развитие абсцессов в месте введения. Такие случаи привлекают внимание общественности, обсуждаются в средствах массовой информации и могут стать поводом для наступления гражданско- и уголовно-правовых последствий⁴. Установление возможной связи возникновения абсцессов с проведением вакцинации, выявление причин и механизмов их формирования и выработка мер по минимизации рисков развития данной нежелательной реакции является актуальной задачей.

Цель работы — анализ информации о причинах развития абсцессов после введения АКДС-вакцины и разработка рекомендаций по повышению безопасности ее применения.

Проведен анализ публикаций о развитии абсцессов в поствакцинальном периоде после вакцинации АКДС-вакциной в базах данных Google Scholar, КиберЛенинка, eLIBRARY.ru, а также ретроспективный анализ стимулированных сообщений о НСПП, актов расследования осложнений после вакцинации и медицинской документации, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период 2014–2018 гг. Изучены 393 случая наступления НСПП, в том числе 376 случаев серьезных местных реакций после введения АКДС-вакцины 71 серии производства АО НПО «Микроген» (филиалы г. Уфа, г. Пермь) и АО «Биомед» им. И. И. Мечникова. Поступившие

¹ Вундцеттель НН. Поствакцинальные осложнения при массовой вакцинации против полиомиелита, туберкулеза, коклюша, дифтерии и столбняка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.

Алексеева ИА. Микробиологический надзор за качеством коклюшного компонента комбинированных вакцин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2015.

² Якимова ТН. Эпидемиологический надзор за дифтерией в России в период регистрации единичных случаев заболевания: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016.

³ МУ 3.3.1.1123-02.3.3.1. Вакцинопрофилактика. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. Методические указания. Утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 26.05.2002.

Таточенко ВК, Озерецковский НА. Иммунопрофилактика — 2018. Справочник. М.: Союз педиатров России; 2018.

Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М.; 2019.

Основы безопасности вакцин. Электронный курс. ВОЗ; 2020. <https://ru.vaccine-safety-training.org/>

⁴ Решение № 2-723/2017 2-723/2017~М-674/2017 М-674/2017 от 4 июля 2017 г. по делу № 2-723/2017. Славянский городской суд (Краснодарский край). <https://sudact.ru/regular/doc/InHu1JHw1gm/>

Решение от 4 октября 2011 г. Автозаводский районный суд г. Тольятти (Самарская область). <https://sudact.ru/regular/doc/PTKR1bMQi1o6/>

Решение от 15 июля 2011 г. по делу № 2-2071/2011. Автозаводской районный суд г. Тольятти (Самарская область). <http://docs.pravo.ru/document/view/48821311/55529325/>

После «неудачной» прививки — в суд? <https://63.ru/text/health/55791881/>

в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России материалы охватывают не весь спектр НСПП, встречающихся при применении АКДС-вакцины, а только серьезные, поскольку в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» в регуляторные органы должны поступать сообщения только о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, либо представляющих собой угрозу жизни, требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и/или к инвалидности.

Согласно действующим методическим рекомендациям⁵ и информации в инструкциях по медицинскому применению (ИМП)⁶ серьезными нежелательными реакциями при применении АКДС-вакцины считаются лихорадка выше 40,5 °С, крапивница, полиморфная сыпь, отек Квинке, гипотензивно-гипореспонсивный синдром, пронзительный крик, судороги, неврологические нарушения, летальные исходы.

Проведенный нами анализ показал, что абсцессы составили большую часть (90% случаев) из 393 случаев НСПП, информация о которых поступила в НЦЭСМП за 2014–2018 гг. после иммунизации АКДС-вакциной (рис. 1). Значительно реже (по 5% случаев) были отмечены инфильтраты и иные серьезные нежелательные реакции. В 95% случаев развития абсцессов дети были госпитализированы. Таким образом, отмеченная нами высокая частота случаев развития абсцессов после внутримышечного введения АКДС-вакцины и госпитализации при данной патологии позволяет считать абсцессы серьезными нежелательными реакциями.

Следует отметить, что материалы были получены только из трети (33 из 86) регионов Российской Федерации, причем большая часть — из Санкт-Петербурга и Москвы. Этот факт позволяет только ориентировочно судить об общем количестве серьезных местных реакций после введения АКДС-вакцины и экстраполировать данную информацию на всю популяцию вакцинированных на территории Российской Федерации.

В соответствии с предполагаемой причиной развития выделяют 5 категорий НСПП⁷:

1) обусловленные действием вакцины как таковой;

2) обусловленные нарушением качества вакцины в процессе ее производства и применения;



Рис. 1. Серьезные неблагоприятные события поствакцинального периода (НСПП) после введения АКДС-вакцины (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 1. Serious adverse events following DTP immunization (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

3) обусловленные ошибками при проведении иммунизации;

4) обусловленные психологическими причинами (страх, беспокойство по поводу иммунизации);

5) совпавшие по времени (случайное заболевание или обострение фоновой патологии).

Для развития абсцессов после введения АКДС-вакцины особое значение имеют первые три категории.

Развитие абсцессов, обусловленное действием вакцины

Одной из основных причин развития абсцессов в результате непосредственного действия вакцины многие исследователи считают агрессивность препарата, обусловленную его физико-химическими свойствами, особенно при попадании в подкожно-жировую клетчатку (ПЖК)⁸ [36–41]. Развитие абсцессов вследствие воздействия компонентов АКДС-вакцины на ткани в месте инъекции косвенно подтверждается данными о том, что при одновременном внутримышечном (в/м) введении нескольких вакцин абсцессы развиваются преимущественно на стороне введения АКДС-вакцины.

⁵ Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М.; 2019.

⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aba4f9bd-407e-42a8-a32c-1105beece2f6&t=
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a670767c-43c3-4823-8c12-311809975160&t=

⁷ Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М.; 2019.

Мониторинг безопасности вакцин. Электронный курс. ВОЗ; 2020. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/basic/en/

⁸ Мельников ВЛ, Митрофанова НН. Вакцины, вакцинопрофилактика: учеб. пособие. Пенза: Изд-во ПГ; 2015.



Рис. 2. Данные микробиологического посева из полости абсцесса (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 2. Microbiological culture obtained from the abscess cavity (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

Проведенный нами анализ показал, что у всех детей, которым одномоментно в/м вводились разные вакцины (82 случая), развитие абсцессов наблюдалось только в месте инокуляции АКДС.

Косвенным подтверждением денатурирующего действия вакцины на ткани при попадании препарата в ПЖК как одного из механизмов развития абсцессов могут служить данные бактериологических посевов содержимого абсцессов. Результаты, полученные нами при анализе причин возникновения абсцессов по данным актов расследования НСПП, совпадают с информацией ряда исследователей [42, 43] и указывают на преобладание случаев отсутствия роста бактерий в очаге поражения (рис. 2).

Некоторые авторы полагают, что важным фактором в механизме развития серьезных местных реакций после введения АКДС вакцины является наличие в ее составе адьюванта алюминия гидроксида и его способность вызывать у части иммунизированных активацию воспаления, гибель клеток и развитие контактных дерматитов в месте введения препаратов. Для пациентов с подобной реакцией было предложено использовать вакцины, содержащие минимальное количество адьюванта [44–49]. Однако согласно другим данным алюминия гидроксид имеет длительную историю использования в составе вакцин, хорошо изучен,



Рис. 3. Возрастные группы детей, привитых АКДС-вакциной (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 3. Age groups of DTP-vaccinated children (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

является малотоксичным соединением и безопасен для использования в качестве адьюванта⁹ [41, 42]. Таким образом, вопрос о возможной причастности к развитию абсцессов алюминия гидроксида остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Степень развития ПЖК у детей чаще всего увеличивается с возрастом¹⁰. Проведенный нами анализ позволил выявить определенную закономерность. Среди привитых детей, у которых было отмечено развитие абсцессов, преобладали дети в возрасте старше 9 мес. (74%) (рис. 3), а значит, в большинстве случаев с более развитой ПЖК, что может увеличить вероятность попадания в нее препарата в процессе введения.

Некоторые исследователи считают, что причиной развития изменений в месте введения АКДС-вакцины может быть также формирование асептического воспалительного процесса за счет развития аллергической реакции замедленного типа. Одним из доказательств такого мнения может являться факт, что абсцессы развивались в основном после третьего и четвертого введения вакцины [44, 46, 50–53]. Эта информация подтверждается и полученными нами данными: большая часть абсцессов (61%) развивалась у детей после третьей вакцинации и ревакцинации (рис. 4).

⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Глава 16. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/Jan_2004/ru

¹⁰ Баранов АА, ред. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2013.

Вакцинопрофилактика: клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Москва – Новокузнецк – Ростов-на-Дону; 2014.

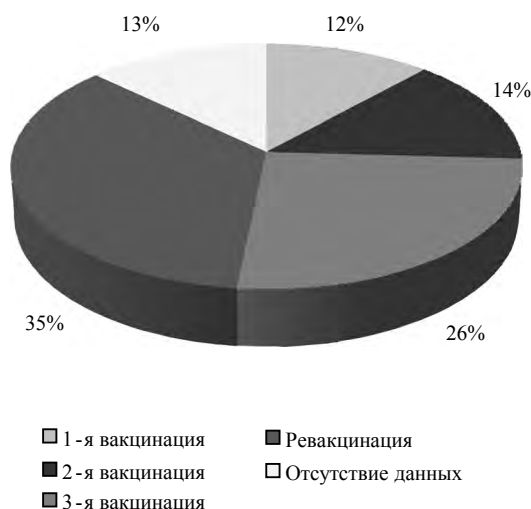


Рис. 4. Частота возникновения абсцессов после введения АКДС-вакцины (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 4. Frequency of abscesses following DTP vaccination (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

Однако у достаточно большого числа детей (12%) формирование абсцессов в месте введения отмечалось даже после первой вакцинации, что может указывать на наличие и других причин, не связанных с развитием аллергической реакции замедленного типа.

Развитие абсцессов, обусловленное нарушением качества вакцины в процессе ее производства и применения

Нарушения качества вакцины в процессе ее производства, транспортировки и хранения могут стать причинами возникновения местных реакций после введения препарата [54–57]. При производстве АКДС-вакцины осуществляется постоянный контроль ее безопасности, в том числе контроль токсичности вакцинных штаммов в тестах на лабораторных животных (лейкоцитозстимулирующее, гистаминсенсibilизирующее, дермoneкротическое виды действия); контроль соответствия установленным нормам таких показателей, как плотность, вязкость, значение pH и распределение частиц по размерам, которые могут оказывать влияние на реактогенность препарата [58, 59].

Проведенный нами анализ показал, что применение отдельных серий АКДС-вакцины сопровождалось увеличением количества случаев развития абсцессов, в том числе при использовании данных

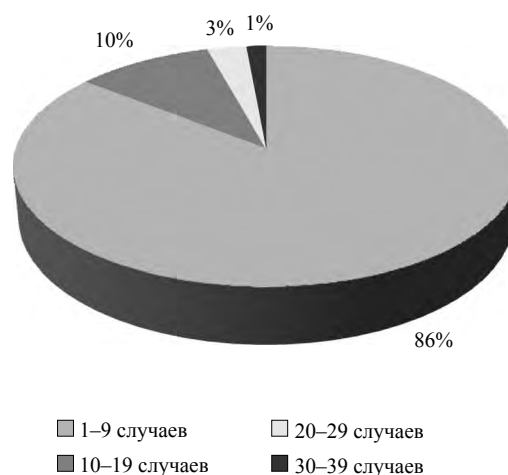


Рис. 5. Количество серий АКДС-вакцины, вызвавших абсцессы в месте введения (по данным архивных материалов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 2014–2018 гг.)

Fig. 5. Number of DTP batches that caused abscesses at the injection site (archive materials of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products for 2014–2018)

серий в разных регионах Российской Федерации (рис. 5).

Полученные данные указывают на необходимость установления связи между развитием абсцессов с серией вакцины. При этом сравнение частоты развития НСПП после применения различных серий вакцины возможно при наличии информации о количестве серий, выпущенных каждым производством, общем числе вакцинированных каждой серией как в стране, так и в конкретном учреждении, где проводилась вакцинация, с обязательным указанием количества привитых данной серией в актах расследования НСПП. Как показал многолетний опыт работы ГИСК им. Л.А. Тарасевича, дополнительный контроль рекламационных серий вакцины, вызвавших развитие большого количества НСПП в поствакцинальном периоде, и анализ полученных данных имеют большое значение для повышения вероятности выявления различий в сериях по показателям, которые могут повлиять на реактогенность препарата.

Важную роль в предотвращении нарушения качества вакцины играет постоянный контроль условий транспортировки и хранения препаратов¹¹. В проведенном нами исследовании в подавляющем большинстве случаев расследования причин развития абсцессов (95%) не были выявлены нарушения условий транспортирования и хранения

¹¹ Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.3332-16 Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов. Утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17 февраля 2016 г. № 19.

Безопасное обращение с вакцинами, холодовая цепь и иммунизация. Пособие для стран СНГ. WHO/EPI/LHIS/98.02. WHO; 1998.

вакцины, которые могли бы привести к ухудшению ее качества. Однако следует отметить, что информация о температуре хранения вакцины и соблюдении холодовой цепи отсутствовала более чем в трети сообщений о НСПП, что не позволило полностью исключить нарушение качества вакцины как одну из причин развития абсцессов после введения АКДС-вакцины.

Развитие абсцессов, обусловленное ошибками при проведении вакцинации

Основными ошибками при проведении вакцинации, которые могут привести к развитию абсцессов в месте введения, являются нарушение правил асептики и техники введения препарата, а также неправильный выбор места инъекции¹² [55].

Нарушение правил асептики считается одной из наиболее частых причин развития абсцессов после в/м инъекций. По данным литературы, гнойно-воспалительные осложнения после в/м введения возникают значительно чаще, чем при других парентеральных путях введения лекарственных препаратов¹³ [56, 60–63]. Это может быть связано с неправильной обработкой места введения, проникновением возбудителей инфекции с кожи в момент ее прокола или по ходу раневого микроканала, с использованием для инъекции иглы, которой производили набор препарата, применением нестерильного перевязочного материала¹⁴. Однако в проведенном нами исследовании нарушения асептики были отмечены только в 3,3% случаев. Косвенным подтверждением этого является факт, что основная часть посевов содержимого из полости абсцессов была стерильной, а большую часть выделенных из полости абсцессов микроорганизмов составляла сапрофитная микрофлора и только в трети случаев обнаруживалась патогенная микрофлора (рис. 2). Эти данные указывают на возможность формирования абсцессов при отсутствии факторов, способствующих инфицированию места введения АКДС-вакцины.

Серьезным нарушением техники в/м введения адсорбированных препаратов, в том числе и АКДС-вакцины, является несоответствие между длиной иглы и толщиной ПЖК пациента. В некоторых источниках литературы указано, что длина иглы и место инъекции должны выбираться индивидуально — в зависимости от возраста, объема мышечной массы и необходимой глубины введения препарата¹⁵ [64, 65]. В полученных нами материалах в актах расследования НСПП в 99% случаев сведения о весе или степени развития ПЖК ребенка отсутствовали, и только возраст являлся косвенным показателем возможности попадания вакцины в ПЖК при несоответствии степени ее развития и длины иглы, используемой для в/м введения. Одним из факторов, минимизирующих риск попадания вакцины в ПЖК, является глубокое в/м введение препарата¹⁶. Вместе с тем в ИМП АКДС-вакцины¹⁷ отсутствует указание о необходимости глубокого в/м введения препарата и использования игл с длиной, соответствующей степени развития ПЖК ребенка. В поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России актах расследования НСПП длина используемой иглы была указана только в трех случаях.

Большое внимание необходимо уделять правильному выбору места инокуляции препарата. Верхний наружный квадрант ягодичной мышцы всегда считался классическим местом вакцинации при в/м введении препаратов¹⁸. Однако в настоящее время имеется множество фактических данных, свидетельствующих, что введение любых иммунобиологических препаратов в ягодичную мышцу чревато опасностью повреждения седалищного нерва¹⁹ [65–67]. Кроме того, ягодичная маленького ребенка бедна мышечной тканью и содержит большое количество жировой ткани, поэтому вакцина нередко попадает в ПЖК. В связи с этим инокуляция АКДС-вакцины в ягодичную мышцу была заменена на введение в переднелатеральную поверхность бедра с четырехглавой мышцей,

¹² Вакцинопрофилактика: клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Москва — Новокузнецк — Ростов-на-Дону; 2014.

Яромич ИВ. Сестринское дело. М.; 2015.

¹³ Колб ЛИ. Причины, профилактика и лечение постинъекционных гнойных осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 2008.

¹⁴ ГОСТ Р 52623.4-2015 Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств.

¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations and Guidelines: Vaccine Administration. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/administration.html>

Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf

¹⁶ Безопасное обращение с вакцинами, холодовая цепь и иммунизация. Пособие для стран СНГ. WHO; 1998.

Кораблева НН, Безуглая ТВ, Лебедев ВС. Иммунопрофилактика целевых инфекций у детей (часть I). Учебное пособие. Сыктывкар; 2015.

¹⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aba4f9bd-407e-42a8-a32c-1105beece2f6&t=

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a670767c-43c3-4823-8c12-311809975160&t=

¹⁸ Учайкин ВФ, Шамшева ОВ. Пути введения вакцин для эффективной и безопасной иммунизации. <https://medi.ru/info/5784/>

¹⁹ Основы безопасности вакцин. Электронный курс. ВОЗ; 2020. <https://ru.vaccine-safety-training.org/>

которая хорошо развита у детей с первых месяцев жизни.

Отметим, что в ИМП АКДС-вакцины производства АО «Биомед» им. И. И. Мечникова указана возможность использования для введения обеих областей, и накопленные к настоящему времени сведения должны явиться поводом для пересмотра данной инструкции. В ИМП АКДС-вакцины производства АО НПО «Микроген» в качестве места введения указана только переднелатеральная поверхность бедра, однако полученные нами данные свидетельствовали о 17 случаях введения препарата в ягодичную мышцу. При этом факт нарушения процедуры вакцинации был отмечен в заключениях только 4 комиссий, расследующих НСПП.

Еще один важный вопрос, требующий решения, — отсутствие в ИМП четких указаний, в какую треть бедра должна вводиться вакцина. В ГОСТ 52623.4—2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» указано, что инокуляция лекарственных препаратов возможна в среднюю и верхнюю треть бедра, а в действующих санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.3.2342—08 «Обеспечение безопасности иммунизации» рекомендовано введение только в верхненаружную поверхность средней части бедра. В проведенном нами исследовании в двух случаях комиссия, расследующая развитие абсцесса, пришла к заключению, что его причиной стало введение вакцины в верхнюю треть переднебоковой поверхности бедра. Это было сочтено нарушением процедуры введения препарата и явилось причиной привлечения медработника к административной ответственности, что также может явиться поводом для пересмотра раздела ИМП, касающегося введения препарата.

Дифференциальная диагностика нарушений в месте введения вакцины

Следует иметь в виду, что патогномичных симптомов, которые позволили бы однозначно считать каждый конкретный случай поствакцинальным осложнением или нежелательной реакцией на вакцинацию, не существует. Поэтому каждый случай заболевания, развившегося в поствакцинальном периоде, требует тщательного расследования.

При расследовании случаев развития абсцессов после вакцинации большое значение имеет

проведение дифференциальной диагностики выявленных изменений²⁰ [67]. Согласно критериям, предложенным экспертами ВОЗ²¹, следует учитывать следующие различия.

При стерильном абсцессе:

- патологический процесс развивается на поздних сроках (позже 7 сут от момента вакцинации);
- при бактериологическом исследовании материала из полости абсцесса микрофлора не выявляется;

- отсутствуют локальные и общие признаки воспаления;

- антибактериальная терапия неэффективна.

При инфекционном абсцессе:

- патологический процесс развивается в течение 7 сут от момента вакцинации;
- при бактериологическом исследовании материала из полости абсцесса выявляется микрофлора;

- имеется один или несколько признаков локального воспаления (гиперемия, боль, болезненность, повышение температуры в месте инъекции);

- антибактериальная терапия эффективна.

Поэтому при расследовании случаев возникновения НСПП, в том числе абсцессов после введения АКДС-вакцины, существенную помощь в дифференциальной диагностике и постановке окончательного диагноза оказывает информация о времени появления и характере первых симптомов заболевания, динамике заболевания, лечении до госпитализации, его эффективности, наличии и характере реакций на предшествующую вакцинацию. Не менее важно знать анамнез жизни заболевшего и состояние его здоровья перед прививкой. Отсутствие этих сведений или предоставление их в неполном объеме снижают значимость получаемых данных для дальнейшего анализа развития НСПП.

Проведенный нами анализ данных, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за 4 года, в большинстве случаев показал недостаточность поступившей информации для проведения полноценной дифференциальной диагностики выявленных изменений (рис. 6).

Наименее информативными в актах расследования НСПП были сведения, касающиеся данных по анамнезу жизни, прививочному анамнезу и результатам бактериологического посева из полости абсцесса, что существенно затрудняет постановку правильного диагноза при

²⁰ Pertussis vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record. 2010;85(40):385–400.

Таточенко ВК, Озерецковский НА. Иммунопрофилактика — 2018. Справочник. М.; 2018.

Мельников ВЛ, Митрофанова НН. Вакцины, вакцинопрофилактика: учеб. пособие. Пенза: Изд-во ПГУ; 2015.

Дифференциальная диагностика поствакцинальных реакций и осложнений от патологических состояний другой этиологии. Инструкция. Минск; 2008.

²¹ Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М.; 2019.

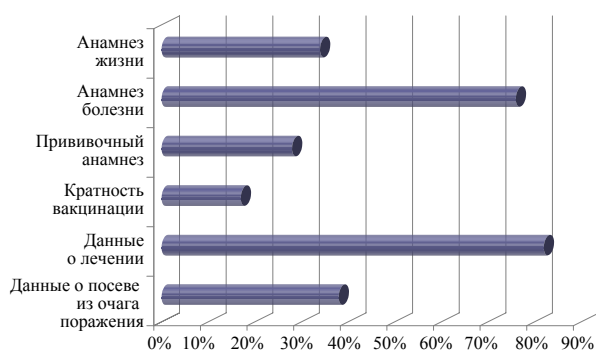


Рис. 6. Недостаточность данных в материалах расследования НСПП после введения АКДС-вакцины, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (анализ архивных материалов за 2014–2018 гг.)

Fig. 6. Data missing in investigation reports on AEs following DTP vaccination, which were submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (analysis of archive materials for 2014–2018)

расследовании случаев развития абсцессов после введения АКДС-вакцины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа данных научной литературы, стимулированных сообщений о НСПП и актов расследования осложнений после вакцинации АКДС показали, что развитие абсцессов после введения АКДС-вакцины может быть обусловлено различными факторами. Основными причинами развития данной патологии могут являться действие вакцины как таковой, нарушение ее качества в процессе производства и на этапах обращения, ошибки при проведении иммунизации.

Для минимизации рисков развития абсцессов помимо контроля за качеством вакцины, соблюдения холодовой цепи и правил асептики требуется принятие дополнительных мер по фармаконадзору: совершенствование и стандартизация сбора данных в ходе расследования развития абсцессов в поствакцинальном периоде, в том числе обязательное включение в акты расследования НСПП данных о степени развития у ребенка ПЖК (вес, коэффициент веса), указание длины иглы, используемой для инокуляции, с последующим мониторингом и оценкой полученных данных, а также проведение рекламационных исследований серий вакцины, вызвавших развитие большого количества абсцессов в поствакцинальном периоде, что повысит вероятность выявления различий в сериях по показателям, которые могут повлиять на реактогенность препарата.

Кроме того, для минимизации рисков развития абсцессов целесообразным является внесение

изменений и дополнений в соответствующие разделы ИМП АКДС-вакцины: «Побочное действие» — указание на возможность возникновения абсцессов, «Режим дозирования и способ введения» — уточнение места введения вакцины, «Меры предосторожности» — рекомендация глубокого введения препарата и использования размера иглы в соответствии с развитием ПЖК ребенка.

Отсутствие достаточного объема информации в материалах, полученных из медицинских учреждений, не позволило полностью исключить ни одну из выявленных причин. Полнота материалов, присылаемых в регуляторные органы, делает возможным проведение детального анализа данных, дифференциальной диагностики выявленных НСПП, постановку правильного диагноза и, соответственно, реальный статистический учет поступающих НСПП. Внедрение предлагаемых изменений позволит минимизировать риски, связанные с вакцинацией АКДС-вакциной, а также, возможно, будет способствовать снижению количества отказов от прививок и позитивному восприятию вакцинации населением.

Вклад авторов. *Н. В. Терешкина* — идея, планирование, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация материала, анализ результатов, написание, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *И. И. Снегирева* — анализ и интерпретация результатов, написание отдельных разделов текста, редактирование текста; *М. А. Дармостукова* — сбор и систематизация материалов, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, анализ источников литературы, обобщение результатов, формулировка выводов.

Authors' contributions. *N. V. Tereshkina*—elaboration of the study idea and design, planning of the study, collection and systematisation of data, analysis and interpretation of results, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *I. I. Snegireva*—analysis and interpretation of results, writing of individual parts of the paper, editing of the text; *M. A. Darmostukova*—collection and systematisation of data submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, literature review, preparing summary of results, formulation of conclusions.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Таточенко ВК, Намазова ЛС, Харит СМ, Аликова ОА, Богдаев СВ. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(4):32–8. [Tatochenko VK, Namazova LS, Kharit SM, Alikova OA, Bogidaev SV. Reactogenicity and safety of adsorbed vaccines against diphtheria, tetanus and pertussis (DTAP): observational multi-centred trial. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2006;5(4):32–8 (In Russ.)]
2. Чупринина РП, Перельгина ОВ, Алексеева ИА, Озеретковский НА. Сравнительная характеристика отечественных и зарубежных вакцин для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2006;4(24):27–30. [Chuprinina RP, Perelygina OV, Alekseeva IA, Ozeretskovsky NA. Comparative characteristics of domestic and foreign vaccines for the prevention of whooping cough, diphtheria and tetanus. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2006;4(24):27–30 (In Russ.)]
3. Харит СМ, Воронина ОЛ, Лакоткина ЕА, Черняева ТВ. Специфическая профилактика коклюша: проблемы и перспективы. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):71–7. [Kharit SM, Voronina OL, Lakotkina EA, Chernyaeva TV. Specific pertussis prevention: problems and perspectives. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2007;6(2):71–7 (In Russ.)]
4. Алексеева ИА, Чупринина РП, Борисова ВН. Сравнительный анализ безопасности и эффективности отечественных и зарубежных комплексных вакцин, содержащих цельноклеточную коклюшную вакцину. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;3(3):48–54. [Alekseeva IA, Chuprinina RP, Borisova VN. Comparative analysis of safety and effectiveness of domestic and foreign complex vaccines containing whole-cell pertussis. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;3(3):48–54 (In Russ.)]
5. Брико НИ, Лобзин ЮВ, Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Ильина СВ, Королёва ИС и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(4):8–15. [Briko NI, Lobzin YuV, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Ilyina SV, Koroleva IS, et al. Vaccination effectiveness analysis: main approaches and controversial issues. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):8–15 (In Russ.)]
6. Фельдблюм ИВ. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой. *Журнал МедиАл*. 2014;3(13):37–55. [Feldblum IV. Epidemiological surveillance of vaccine prevention. *Zhurnal MediAl = Journal MediAl*. 2014;3(13):37–55 (In Russ.)]
7. Чупринина РП, Алексеева ИА, Обухов ЮИ, Соловьев ЕА. Эффективность иммунопрофилактики коклюша комбинированными вакцинами, содержащими цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2014;4(4):4–13. [Chuprinina RP, Alekseeva IA, Obukhov YuI, Soloviev EA. The effectiveness of immunoprophylaxis of pertussis with combined vaccines containing whole cell or acellular pertussis vaccine. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2014;4(4):4–13 (In Russ.)]
8. Пруцкова ЕВ, Черданцев АП, Андреева НП. Вакцины и вакцинация против коклюша детей и взрослых. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):71–7. [Prutskova EV, Cherdantsev AP, Andreeva NP. Vaccines and vaccination against pertussis of adults and children. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):71–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12008>
9. Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Никитюк НФ, Обухов ЮИ, Гаврилова НА, Колышкина ЕД, Тутукова ВИ. Заболеваемость коклюшем в России, ее причины и пути снижения. *Медицинский альманах*. 2019;3(4):24–32. [Alekseeva IA, Perelygina OV, Nikityuk NF, Obukhov YuI, Gavrilova NA, Kolyshkina ED, Tutukova VI. Incidence of whooping cough in Russia, its causes and ways to reduce. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2019;3(4):24–32 (In Russ.)]
10. Torch WC. Diphtheria — pertussis — tetanus (DPT) immunization: a potential cause of the sudden infant death syndrome (SIDS) (abstract). American Academy of Neurology, 34th Annual Meeting, April 25 — May 1, 1982. *Neurology*. 1982;32(4, part 2):A169–70.
11. Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 1988;319(10):618–23. <https://doi.org/10.1056/NEJM198809083191006>
12. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA*. 1990;263(12):1641–5. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440120063038>
13. Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9):768–73. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000234067.84848.e1>
14. Таточенко ВК. Безопасность вакцинации: современные данные. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(3):73–9. [Tatochenko VK. Vaccination safety: modern data. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2007;4(3):73–9 (In Russ.)]
15. Харит СМ, Черняева ТВ, Лакоткина ЕА. Структура заболеваний поствакцинального периода (анализ наблюдений за 40 лет). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010;2(2):64–9. [Kharit SM, Chernyaeva TV, Lakotkina EA. Structure of disease post-vaccination period (analysis of observations over 40 years). *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010;2(2):64–9 (In Russ.)]
16. Strathdee SA, Loughlin AM. Vaccines: past, present, and future. In: *Infectious Disease Epidemiology*. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc.; 2001. P. 255–80.
17. Chen RT, Moro PL, Bauwens J, Bonhoeffer J. Obstetrical and neonatal case definitions for immunization safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):5991–2. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.026>
18. Яковлева ТВ. Вакцинопрофилактика: достижения и проблемы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;6(3):36–9. [Yakovleva TV. Vaccine prophylaxis: achievements and problems. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;6(3):36–9 (In Russ.)]
19. Мац АН. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(6):12–35. [Mats AN. Information for physicians on the anti-vaccination movement and its myths in mass media. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2009;6(6):12–35 (In Russ.)]
20. Федосеенко МВ, Галицкая МГ, Ивардава МИ, Гайворонская АГ, Маянский НА, Ботвиньева ВВ, Родионова ТВ. Коклюш возвращается? Усовершенствование борьбы с забытой детской инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(2):28–36. [Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Ivardava MI, Gaivoronskaya AG, Mayansky NA, Botvinieva VV, Rodionova TV. Pertussis is coming back? Improvement of forgotten childhood infection control. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2012;9(2):28–36 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v9i2.242>
21. Белов АБ. Дифтерия: уроки прошлых эпидемий и перспективы контроля эпидемического процесса. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;5(5):12–9. [Belov AB. Diphtheria: the lessons of past epidemics and the prospects of control of epidemic process. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;5(5):12–9 (In Russ.)]
22. Паньков АС, Денисюк НБ, Кайкова ОВ. Эволюция коклюшной инфекции: вопросы профилактики. *Медицинский альманах*. 2015;5(5):129–32. [Pan'kov AS, Denisyuk NB, Kaykova OV. Evolution of pertussis infection: issues of prophylaxis. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2015;5(5):129–32 (In Russ.)]

23. Костинов АМ, Костинов МП. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(3):284–94. [Kostinov AM, Kostinov MP. Pertussis incidence and the effect of revaccination of preschool and school children. *Infeksiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(3):284–94 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-284-294>
24. Галицкая МГ, Намазова ЛС, Федосеев МВ, Гайворонская АГ, Алексина СГ. Реактогенность ацеллюлярной коклюшной вакцины и возможность ее использования у детей старшего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(1):14–9. [Galitskaya MG, Namazova LS, Fedoseenko MV, Gayvoronskaya AG, Aleksina SG. Reactogenicity of acellular pertussis vaccine and the possibility of its use in elder children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2008;5(1):14–9 (In Russ.)]
25. Чупринина РП, Озеретковский НА, Алексеева ИА. Иммунопрофилактика и заболеваемость коклюшем. Настоящее и будущее. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;(6):89–99. [Chuprinina RP, Ozeretskovsky NA, Alekseeva IA. Immunoprophylaxis and pertussis morbidity. Present and future. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;(6):89–99 (In Russ.)]
26. Антонова НА, Ерицян КЮ, Дубровский РГ, Спирина ВЛ. Отказ от вакцинации: качественный анализ биографических интервью. *Теория и практика общественного развития*. 2014;(20):208–11. [Antonova NA, Eritsyan KYu, Dubrovsky RG, Spirina VL. Refusal of vaccination: qualitative analysis of biographical interviews. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya = Theory and Practice of Social Development*. 2014;(20):208–11 (In Russ.)]
27. Байбусинова АЖ, Мусаханова АК, Шалгумбаева ГМ. Отношение, барьеры и проблемы вакцинопрофилактики в современном мире: обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2016;(3):123–34. [Baybusinova AZh, Musakhanova AK, Shalgumbaeva GM. Knowledge, attitude, barriers regarding vaccination current situation: review. *Nauka i zdravoookhraneniye = Science & Healthcare*. 2016;(3):123–34 (In Russ.)]
28. Брико НИ, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Харит СМ, Начарова ЕП, Фельдблюм ИВ. Совершенствование мониторинга неблагоприятных событий поствакцинального периода (в порядке дискуссии). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(6):95–101. [Briko NI, Namazova-Baranova LS, Lobzin YuV, Kharit SM, Nacharova EP, Feldblyum IV. Improving the monitoring of adverse events following immunization (in order of discussion). *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):95–101 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-6-95-101>
29. Николаева ИВ, Шайхиева ГС. Коклюш на современном этапе. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(2):25–9. [Nikolaeva IV, Shaykhiyeva GS. Pertussis at the present stage. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(2):25–9 (In Russ.)] [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).25-29](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).25-29)
30. Степенко АВ, Миндлина АЯ. Управление рисками развития эпидемического процесса коклюша: упущенные возможности и новые перспективы. *Медицинский альманах*. 2017;(4):83–6. [Stepenko AV, Mindlina AY. Risk management of the epidemic process of pertussis: missed opportunities and new prospects. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2017;(4):83–6 (In Russ.)]
31. Антонова НА, Ерицян КЮ. Систематический обзор эмпирических исследований факторов отказа от вакцинации. *Гигиена и санитария*. 2018;97(7):664–70. [Antonova NA, Yeritsyan KYu. The systematic review of empirical research of factors of refusal from vaccination. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2018;97(7):664–70 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-664-670>
32. Самодова ОВ, Кригер ЕА, Шишко ЛА. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы и возможности. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):18–21. [Samodova OV, Kriger EA, Shishko LA. Pertussis vaccination: challenges and opportunities. *Infeksionnyye bolezni = Infectious Diseases*. 2019;17(4):18–21 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-4-18-21>
33. Начарова ЕП, Харит СМ, Лобзин ЮВ, Брико НИ. Принципы мониторинга неблагоприятных событий после вакцинации в России и в мире. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;(1):86–96. [Nacharova EP, Kharit SM, Lobzin YuV, Briko NI. Principles of monitoring of adverse events after vaccination in Russian Federation and the world. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;(1):86–96 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-1-86-96>
34. Лопушов ДВ, Фазулзянова ИМ, Трифонов ВА. Организация и результаты мониторинга нежелательных поствакцинальных явлений в Республике Татарстан. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(5):98–103. [Lopushov DV, Fazulzyanova IM, Trifonov VA. The organization and results of the monitoring of unwanted events after vaccination in the Republic of Tatarstan. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(5):98–103 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-98-103>
35. Лопушов ДВ, Шайхразиева НД, Фазулзянова ИМ. Совершенствование мониторинга нежелательных явлений в поствакцинальном периоде в республике Татарстан. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017;19(9):158–62. [Lopushov DV, Shaykhrazieva ND, Fazulzyanova IM. Improved monitoring of adverse events in postvaccination period in the republic of Tatarstan. *Zhurnal nauchnykh statey "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke" = The Journal of Scientific Articles "Health and Education Millennium"*. 2017;19(9):158–62 (In Russ.)]
36. Коновалова ЕП, Соколова МО, Сердюк СВ. Значение агрессивности фармакологических препаратов в развитии постинъекционных осложнений. В кн.: *Молодежный научный форум: Естественные и медицинские науки: электронный сборник статей по материалам XXXII студенческой международной заочной научно-практической конференции*. 2016;3(31):40–7. [Konovalova EP, Sokolova MO, Serdyuk SV. The importance of the aggressiveness of pharmacological drugs in the development of post-injection complications. In: *Youth scientific forum: Natural and medical sciences: an electronic collection of articles based on the materials of the XXXII student international correspondence scientific and practical conference*. 2016;3(31):40–7 (In Russ.)]
37. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Da Silva FT. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019;4:39. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>
38. Ураков АЛ, Уракова НА, Козлова ТС. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011;(1):105–8. [Urakov AL, Urakova NA, Kozlova TS. Local toxicity of medicines as the indicator of their probable aggression at local application. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2011;(1):105–8 (In Russ.)]
39. Стрелков НС, Уракова НА. Фармацевтическая агрессия лекарств при инъекциях. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(3):96–100. [Strelkov NS, Urakova NA. Pharmaceutical drugs aggression with injections. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2013;8(3):96–100 (In Russ.)]
40. Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Бондарев ВП, Волкова РА, Лонская НИ, Лебединская ЕВ и др. Вакцины с адьювантами. Доклинические исследования. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;(1):15–20. [Avdeeva ZH, Alpatova NA, Bondarev VP, Volkova RA, Lonskaya NI, Lebedinskaya EV, et al. Vaccines with adjuvants. Preclinical studies. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIO-preparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(1):15–20 (In Russ.)]
41. Ураков АЛ, Уракова НА, Альес МЮ, Никитюк ДБ, Гуревич КГ, Ловцова ЛВ и др. Физико-химическая активность растворов как составная часть механизма местного дей-

- вия лекарств. *Фармация*. 2019;68(6):42–9. [Urakov AL, Urakova NA, Alyes MYu, Nikityuk DB, Gurevich KG, Lovtsova LV, et al. Physicochemical activity of solutions as an integral part of the mechanism of local drug action. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2019;68(6):42–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-06-08>
42. Vargas KM, Koil A, Dehority W. Recurrent sterile abscesses after immunization with aluminum-adjuvant based vaccines. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(6):733–7. <https://doi.org/10.1177/0009922817728702>
43. Klein NP, Edwards KM, Sparks RC, Dekker CL, Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. Recurrent sterile abscesses following aluminium adjuvant-containing vaccines. *BMJ Case Rep*. 2009;2009:bcr09.2008.0951. <https://doi.org/10.1136/bcr.09.2008.0951>
44. Keith LS, Jones DE, Chou CH. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*. 2002;20 Suppl 3:S13–7. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00165-2](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00165-2)
45. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):597–613. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.004>
46. Lauren CT, Belsito DV, Morel KD, LaRussa P. Case report of subcutaneous nodules and sterile abscesses due to delayed type hypersensitivity to aluminum-containing vaccines. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20141690. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1690>
47. McFarland G, La Joie E, Thomas P, Lyons-Weiler J. Acute exposure and chronic retention of aluminum in three vaccine schedules and effects of genetic and environmental variation. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;58:126444. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126444>
48. Igboke IO, Igwenagu E, Igboke NA. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol*. 2019;12(2):45–70. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>
49. Lyons-Weiler J, Ricketson R. Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;48:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.02.025>
50. Lehman HK, Faden HS, Fang YV, Ballow M. A case of recurrent sterile abscesses following vaccination: delayed hypersensitivity to aluminum. *J Pediatr*. 2008;152(1):133–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.08.039>
51. Tan NWH, Pan WJ, Yunus HHBM, Tan WC, Lim KBL. Post-vaccination abscesses requiring surgical drainage in a tertiary children's hospital in Singapore. *J Pediatr Infect Dis*. 2010;5(2):139–47. <https://doi.org/10.3233/JPI-2010-0239>
52. Lauren CT, Belsito DV, Morel KD, LaRussa P. Case report of subcutaneous nodules and sterile abscesses due to delayed type hypersensitivity to aluminum-containing vaccines. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20141690. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1690>
53. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A, Gente Lidholm A. Contact allergy to aluminium induced by commonly used pediatric vaccines. *Clin Transl Med*. 2017;6(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0129-y>
54. Антипов ОН, Михеева ИВ, Мельникова АА, Чекалина КИ. Проблемы организации непрерывного контроля температурного режима при хранении и транспортировании вакцин. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;(4):70–3. [Antipov ON, Mikheeva IV, Melnikova AA, Chekalina KI. The problems of monitoring temperature control of storage and transportation of vaccines. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;(4):70–3 (In Russ.)]
55. Акимкин ВГ, Чернова ОЭ. Гнойно-воспалительные постинъекционные осложнения, связанные с введением медицинских иммунобиологических препаратов. В кн.: *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение). Четвертый конгресс педиатров-инфекционистов России*. Москва, 14–16 декабря 2005 года. Специальная литература; 2005. С. 192–3. [Akimkin VG, Chernova OE. Purulent-inflammatory post-injection complications associated with the introduction of medical immunobiological drugs. In: *Topical issues of infectious pathology in children (diagnosis and treatment). IV Congress of Pediatric Infectious Diseases of Russia*. Moscow, December 14–16, 2005. Spetsial'naya literatura; 2005. P. 192–3 (In Russ.)]
56. Мовсесянц АА. Безопасность иммунизации: риски, связанные с вакциной. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2009;19(5):33–6. [Movsesyants AA. Immunization safety: vaccine risks. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2009;19(5):33–6 (In Russ.)]
57. Гилмуллина ФС, Загидуллина АИ, Гайфуллина ГР, Родыгина ЖА. Организация прививочного дела: потенциальные риски. *Практическая медицина*. 2019;17(8):8–10. [Gilmullina FS, Zagidullina AI, Gayfullina GR, Rodygina ZhA. Organization of vaccination: potential risks. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2019;17(8):8–10 (In Russ.)] <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-8-8-10>
58. Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Колышкина ЕД. Оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины по показателям иммуногенной активности и специфической безопасности с использованием карт Шухарта. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(4):243–8. [Alekseeva IA, Perylgina OV, Kolyshkina ED. Estimation of consistency of production of the pertussis component of DTP vaccine in terms of immunogenic activity and specific safety using Shewhart charts. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(4):243–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-243-248>
59. Перельгина ОВ, Алексеева ИА. Безопасность комбинированных вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(6):62–9. [Perylgina OV, Alekseeva IA. Safety of combination vaccines with whole cell pertussis component. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):62–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-6-62-69>
60. Kohl KS, Walop W, Gidudu J, Ball L, Halperin S, Hammer SJ, et al. Induration at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25(31):5839–57. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.062>
61. Чернова ОЭ, Жукова ЭВ, Мартыанова НМ. Постинъекционные осложнения. Микробиологический пейзаж. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005;(6):44–8. [Chernova OE, Zhukova EV, Martyanova NM. Post-injection complications. Microbiological landscape. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2005;(6):44–8 (In Russ.)]
62. Ураков АЛ, Стрелков НС, Уракова НА, Бендерская ЕЮ. Физико-химические и биофизические факторы постинъекционной агрессивности растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы предотвращения некрозов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010;(1):20–4. [Urakov AL, Strelkov NS, Urakova NA, Benderskaya EYu. Physico-chemical and biophysical factors of post-injection aggression of the drug solutions in infiltrated tissues and methods of necrosis prevention. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2010;(1):20–4 (In Russ.)]
63. Козлова ТС, Кононова СА. Локальные постинъекционные осложнения: причины возникновения, их тепловизионная оценка. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2013;13(4):21–5. [Kozlova TS, Kononova SA. Local postinjection complications: causes and their evaluation thermal imaging. *Problemy ekspertizy v meditsine = Medical Examination Problems*. 2013;13(4):21–5 (In Russ.)]
64. Витер ВИ, Козлова ТС, Поздеев АР. Ранняя диагностика постинъекционных осложнений после внутримышечных введений лекарственных препаратов. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2012;12(3–4):29–31. [Viter VI, Kozlova TS, Pozdeev AR. Early diagnostics of postinjection complications after intramuscular introductions of medical products. *Prob-*

- lemy ekspertizy v meditsine = *Medical Examination Problems*. 2012;12(3–4):29–31 (In Russ.)]
65. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, McDermott K, Wolan PC, Brakke D, Charboneau JW. Determination of deltoid fat pad thickness. Implications for needle length in adult immunization. *JAMA*. 1997;277(21):1709–11.
66. Рами А. Анатомические вариации седалищного нерва. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018;3(3):16–9. [Rami A. Anatomical variations of the sciatic nerve. *Aktual'nyye problemy meditsiny i biologii* = *Actual Problems of Medicine and Biology*. 2018;3(3):16–9 (In Russ.)]
67. Харит СМ, Лакоткина ЕА, Черняева ТВ, Воронина ОЛ, Начарова ЕП. Дифференциальный диагноз поствакцинальных осложнений. *Трудный пациент*. 2006;4(2-1):17–22. [Kharit SM, Lakotkina EA, Chernyaeva TV, Voronina OL, Nacharova EP. Differential diagnosis of post-vaccination complications. *Trudnyy patsient* = *Difficult patient*. 2006;4(2-1):17–22 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Терешкина Наталья Васильевна, канд. мед. наук. *Nataliya V. Tereshkina*. Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>

Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук. *Irina I. Snegireva*. Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Дармостукова Мария Андреевна. *Maria A. Darmostukova*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Статья поступила 25.08.2020

После доработки 26.01.2021

Принята к печати 01.03.2021

Article was received 25 August 2020

Revised 26 January 2021

Accepted for publication 1 March 2021