

## Международный мониторинг безопасности вакцин

\*М. А. Дармостукова<sup>1</sup>, И. И. Снегирева<sup>1</sup>, Н. Ю. Вельц<sup>1</sup>, А. С. Казаков<sup>1,2</sup>, Р. Н. Аляутдин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»,  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

**Резюме.** Вопрос безопасности вакцин является важным аспектом массовой иммунизации населения, так как нежелательные реакции, возникшие после вакцинации, приводят к снижению уровня доверия к программам иммунизации. Целью работы явился анализ информации о результатах мониторинга побочных проявлений после иммунизации вакцинами, которые входят в национальные прививочные календари США, Европейского союза, Японии, Китая, Южной Кореи, Индии. Особое внимание в работе уделено к тем вакцинам, которые не включены в календарь прививок, но представлены в Российской Федерации. Мониторинг информации в Европейском союзе, Японии и США позволил опровергнуть связь вакцинации против вируса папилломы человека с развитием аутоиммунных заболеваний. Мониторинг побочных проявлений после вакцинации ротавирусной вакциной I поколения в США, Европейском союзе и Индии позволил установить связь с развитием инвагинации кишечника и ограничить использование этой вакцины и рекомендовать вакцину II поколения. При противогриппозной вакцинации было выявлено поствакцинальное осложнение — нарколепсия, а при анализе осложнений менингококковой вакцинации — синдром Гийена–Барре. Также была проанализирована информация о различных осложнениях, связанных с вакцинацией против вирусного японского энцефалита, которая входит в национальные календари вакцинации стран Азии и Тихоокеанского региона — Китая, Индии, Японии, Южной Кореи. К основным осложнениям, зарегистрированным в Китае после введения вакцины против японского энцефалита в национальный прививочный календарь, относятся фебрильные судороги, тромбоцитопеническая пурпура, энцефалит и менингит. Проблемы безопасности вакцин, включенных в национальные календари вакцинации стран Европейского союза, США и Азиатско-Тихоокеанского региона, касаются в первую очередь вакцин, которые относительно недавно появились на фармацевтическом рынке.

**Ключевые слова:** вакцины; фармаконадзор вакцин; побочные проявления после иммунизации; ПППИ; VAERS; ротавирусная вакцина; нарколепсия; вакцина против вируса папилломы человека; вакцина против вируса японского энцефалита

**Для цитирования:** Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Вельц НЮ, Казаков АС, Аляутдин РН. Международный мониторинг безопасности вакцин. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):6–14. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-6-14>

\***Контактное лицо:** Дармостукова Мария Андреевна; [Darmostukova@expmed.ru](mailto:Darmostukova@expmed.ru)

## Vaccine Safety International Monitoring

\*M. A. Darmostukova<sup>1</sup>, I. I. Snegireva<sup>1</sup>, N. Yu. Velts<sup>1</sup>,  
A. S. Kazakov<sup>1,2</sup>, R. N. Alyautdin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

**Abstract.** Vaccine safety is an important aspect of mass immunization of the population. Adverse reactions that occur following vaccination result in a decrease in public confidence. The aim of this research was to identify information on the development of adverse events after immunization with vaccines included into the national vaccination calendars of the USA, European Union (EU), Japan, China, South Korea and India. Particular attention was paid to vaccines that are not included in the vaccination calendar, but are presented in the Russian Federation. During monitoring of vaccination against human papillomavirus information in

the European Union, Japan and the United States, according the possible connection with development of autoimmune diseases was refuted. Monitoring of adverse events after vaccination with rotavirus vaccine I generation in the USA, EU and India, allowed to establish a link with the development of intestine invagination and limit the use of this medicinal product in favor of vaccine II generation. After starting vaccination against influenza was detected narcolepsy as a complication of this procedure; and when analyzing the complications of meningococcal vaccination Guillain — Barre syndrome was detected. We also analyzed information on various complications associated with vaccination against Japanese viral encephalitis, which was included into the national vaccination calendar of countries in Asia and the Pacific region — China, India, Japan, and South Korea. The main complications registered in the PRC after the introduction of Japanese encephalitis vaccine into the national vaccination calendar included: febrile seizures, thrombocytopenic purpura, encephalitis and meningitis. The main safety concerns about vaccines included into the national vaccination calendars of EU countries, the USA and the Asia-Pacific region concern vaccines that have recently appeared on the pharmaceutical market.

**Key words:** vaccines; vaccine pharmacovigilance; adverse events following immunization; AEFI; VAERS; rotavirus vaccine; narcolepsy; human papillomavirus vaccine; Japanese encephalitis virus vaccine

---

**For citation:** Darmostukova MA, Snegireva II, Vel'ts NYu, Kazakov AS, Alyautdin RN. Vaccine safety international monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(1):6–14. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-6-14>

\*Corresponding author: Mariya A. Darmostukova; [Darmostukova@expmed.ru](mailto:Darmostukova@expmed.ru)

В настоящее время вакцинация является самым массовым медицинским вмешательством и проводится здоровым людям, в том числе детям<sup>1</sup>. В связи с этим медицинское сообщество и пациенты предъявляют высокие требования к препаратам, используемым при иммунизации населения. Эффективность и безопасность вакцин детально изучаются еще на дорегистрационном этапе, однако только на пострегистрационном этапе при использовании в широкой популяции можно выявить редкие нежелательные реакции (НР) [1, 2]. Вместе с тем вакцины способны вызывать НР, которые, с одной стороны, зависят от свойств препарата, с другой — от состояния физиологических систем и генетических особенностей человека. Многолетний мировой опыт вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний свидетельствует, что не существует вакцин, введение которых не приводило бы к развитию реакций и осложнений [3, 4]. В связи с этим очевидна необходимость системы контроля за безопасностью вакцин в пострегистрационном периоде, т.е. фармаконадзор вакцин. Фармаконадзор вакцин является важным вкладом в оценку их безопасности и способствует поддержке доверия населения к программам иммунизации, поэтому существует необходимость проведения специального наблюде-

ния за побочными проявлениями после иммунизации (ПППИ).

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), побочное проявление после иммунизации — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, которое возникает после иммунизации, но не обязательно имеет причинно-следственную связь с использованием вакцины<sup>2</sup>. Как ПППИ может рассматриваться любое нарушение состояния здоровья, симптом или заболевание, а также отклонения в результатах лабораторного исследования. Причиной развития ПППИ могут быть не только антигенные компоненты, но и вспомогательные вещества, включая консерванты, адъюванты, а также производственные примеси. Даже незначительные изменения в производственном процессе могут оказать влияние на качество, эффективность и безопасность вакцин.

Вакцинопрофилактика является государственной политикой обеспечения общественного здоровья во всем мире, в том числе в Российской Федерации<sup>3</sup>. Различия в национальных календарях профилактических прививок обусловлены не только экономическими факторами, но также климатическими, культурными и эпидемиологическими особенностями.

---

<sup>1</sup> Миронов АН. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.

<sup>2</sup> Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance; 2012.

<sup>3</sup> Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

Целью исследования является анализ информации о результатах мониторинга побочных проявлений после иммунизации вакцинами, включенными в национальные календари вакцинации в США, странах Европейского союза (ЕС) и Азиатско-Тихоокеанского региона. Для достижения поставленной цели нами были сформулированы следующие задачи: провести сравнительную оценку организации мониторинга ПППИ и выявить различия в политике мониторинга в США, ЕС, Японии, Китае, Южной Корее, Индии.

В США с 1990 г. существует специальная программа мониторинга безопасности вакцин (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS), работа которой регулируется Центром по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) и Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Цель этой программы состоит в сборе и систематизации спонтанных сообщений о неблагоприятных событиях после введения любой вакцины, зарегистрированной в США. Аналогичная система действует и в странах ЕС — Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control), который на основании информации о ПППИ проводит дополнительный мониторинг безопасности вакцин [5–7].

Одним из классических примеров выявления новых НР является установленное VAERS увеличение количества сообщений о развитии инвагинации кишечника после прививки зарегистрированной ротавирусной вакциной, которая входит в национальные прививочные календари США и стран ЕС. На сегодняшний день вопрос о включении ротавирусной вакцины в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации остается открытым. Оборот первой разработанной ротавирусной вакцины был приостановлен в 1999 г. после обнаружения ассоциации с инвагинацией кишечника [8, 9]. Вакцины II поколения RotaTeq® (RV5) и Rotarix® (RV1) рекомендованы ВОЗ в качестве рутинной иммунизации.

Для обобщения информации о риске развития инвагинации, ассоциированной с применением ротавирусных вакцин, исследователями был проведен метаанализ опубликованной до мая 2017 года информации на основании баз данных MEDLINE, PubMed, EMBASE и Google Scholar [10]. При этом оценивалась взаимосвязь между применением ротавирусной вакцины и последующим развитием инвагинации кишечника как после приема первой дозы, так и после приема всех доз. В результате были получены данные о повышенном риске инвагинации в течение первых 7 дней после приема первой дозы вакцины и после приема всех доз ротавирусной вакцины. Во второй части этого исследования были проанализированы сообщения типа «случай-контроль», что позволило выявить повышенный риск инвагинации после первой дозы вакцины и, реже, после приема всех доз. Результаты этого метаанализа показывают, что применение ротавирусной вакцины связано с повышенным риском развития инвагинации, главным образом наблюдаемой после применения первой дозы вакцины.

После введения в гражданский оборот на территории стран ЕС пероральной вакцины для профилактики ротавирусной инфекции I поколения также стали появляться отдельные спонтанные сообщения о развитии инвагинации кишечника у детей, получивших эту вакцину. Было установлено, что частота инвагинаций кишечника составляла 11–21 случай на 100 000 вакцинаций [11, 12]. Такие выводы привели к ограничению использования этой вакцины в Европе. В настоящее время для вакцинации используется ротавирусная вакцина II поколения, пострестрационные исследования по безопасности которой показали, что нет достоверной причинно-следственной связи между вакцинацией и развитием данной НР<sup>4</sup> [13].

Интерес вызывает тот факт, что аналогичные проблемы вакцинации против ротавирусной инфекции исследуются и в Индии, где плотность населения, особенности климата и культурных обычаев значительно отличаются от экономически развитых стран Запада. В этой стране действует программа бесплатной вакцинации, скоординированная с ВОЗ, и применяются вакцины против ротавирусной инфекции I и II поко-

<sup>4</sup> Recommendation for rotavirus vaccination standards for infants in Germany. Bundesgesundheitsbl. 2013;56(7):955. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1776-4>

лений. V. Kalaiselvan и соавт. (2017) провели ретроспективное исследование сообщений о ПППИ после применения этих вакцин в 2011–2015 гг. и установили, что в редких случаях применение ротавирусной вакцины может приводить к развитию кишечной непроходимости [14].

В 2009 г. после возникновения эпидемии гриппа типа H1N1 профилактическая иммунизация против этого вируса была включена в национальный календарь прививок по всему миру, в том числе в Российской Федерации. После этого стали появляться сообщения о развитии нарколепсии у пациентов, которым вводили вакцины против вируса гриппа H1N1 [15, 16]. Метаанализ, проведенный на основании результатов нескольких клинических исследований в ЕС, наглядно продемонстрировал, что существовала достоверная причинно-следственная связь между вакцинацией и развитием нарколепсии у почти 200 детей из Швеции и Финляндии. Отдельные случаи отмечались также в Великобритании, Ирландии и Нидерландах. Частота развития нарколепсии, ассоциированной с вакциной против гриппа H1N1, составила 1 случай на 15 000 вакцинаций. Исследователи пришли к выводу, что гемагглютинин вируса H1N1 содержит участок из 13 аминокислот, схожий с гипокретинном — нейропептидом, который поддерживает состояние бодрствования. В результате формирования иммунитета против вируса H1N1 вырабатываются антитела против собственного гипокретина, уменьшение количества которого приводит к развитию нарколепсии [17]. На сегодняшний день в Российской Федерации нарколепсия как побочное проявление после иммунизации не описана в инструкциях по медицинскому применению вакцин против вируса гриппа H1N1.

В странах ЕС, Японии и США распространена вакцинация детей и подростков женского пола против вируса папилломы человека (ВПЧ). Однако после увеличения частоты вакцинации против ВПЧ появилась настороженность в обществе, связанная с предположением, что вакцинация против ВПЧ может быть триггерным механизмом аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки, синдрома Гийена–Барре [18, 19]. С целью изучения взаимосвязи вакцинации и развития аутоиммунных заболеваний L. Grimaldi-Bensouda и соавт. (2017)

провели в Европе проспективное исследование на пациентках 11–25 лет, где изучали частоту развития таких аутоиммунных заболеваний, как центральная демиелинизация, рассеянный склероз, болезнь соединительной ткани, сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Была проведена оценка результатов вакцинации 1869 пациенток. Исследователи пришли к выводу, что нет достоверной связи между вакцинацией против ВПЧ и развитием аутоиммунных заболеваний [20].

По поводу взаимосвязи развития синдрома Гийена–Барре, аутоиммунного заболевания, характеризующегося полирадикуллопатией после перенесенной инфекции, с вакцинацией против ВПЧ мнения исследователей расходятся. В некоторых исследованиях показана высокая частота развития синдрома Гийена–Барре у пациенток, получивших данную вакцину; в других, наоборот, не было зарегистрировано ни одного случая развития данного состояния [21, 22]. По этой причине Европейский центр по контролю заболеваний проводит дополнительный мониторинг и анализ вакцины против ВПЧ.

Некоторые авторы пытались установить, связано ли развитие синдрома Гийена–Барре с вакцинацией против менингококковой инфекции. После регистрации первой менингококковой вакцины в системе VAERS появились сообщения о развитии синдрома Гийена–Барре у пациентов в поствакцинальном периоде с частотой 0,66 случая на 1 млн введений менингококковой вакцины. Для определения частоты этого осложнения было проведено ретроспективное когортное исследование с участием 12 млн граждан США, в котором наличие значимой связи между развитием синдрома Гийена–Барре и применением менингококковой вакцины не подтвердилось [23–25].

Как уже указывалось выше, программы вакцинации во всем мире являются частью государственной политики в области здравоохранения. В КНР бесплатная вакцинация является государственной программой, а также существует Система мониторинга информации о национальной программе иммунизации (China surveillance system of information on national immunization program, CSSINIP), в которой регистрируются НР после иммунизации.

В 2018 г. в международных средствах массовой информации (СМИ) была опубликована информация о выявлении некачественных вакцин для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка в Китае. Было установлено, что препараты для проведения массовой вакцинации детей в КНР были произведены с нарушением технологии, а в некоторых случаях были изменены сроки годности. После введения некачественных препаратов развитие ПППИ было зарегистрировано у 350 детей, также было зафиксировано 2 летальных случая [26]. Но информация о структуре ПППИ недоступна в связи с жесткой государственной цензурой, ограничивающей распространение данных о ПППИ в СМИ и в сети Интернет. На сегодняшний день в КНР наблюдается кризис доверия к вакцинации по бесплатным государственным программам в связи с тем, что подобные некачественные вакцины выявлялись и ранее — в 2010 и 2013 годах [27].

На основании информации, которая имеется в CSSINIP, было установлено, что основной процент НР связан с коревой вакциной и вакцинами против коклюша, дифтерии и столбняка, а основные ПППИ — лихорадка и различные аллергические реакции [28].

В КНР сохраняется вакцинация живыми пероральными вакцинами для профилактики полиомиелита, применение которых

не рекомендовано ВОЗ, так как может приводить к серьезному поствакцинальному осложнению — вакциноассоциированному полиомиелиту. В 2018 г. W. Wu и соавт. опубликованы результаты анализа 157 случаев развития вакциноассоциированного полиомиелита в период 2010–2015 гг. Все случаи были связаны с применением трехвалентной оральной полиовакцины (ОПВ) у детей [29].

Представляет интерес спектр НР после иммунизации вакциной против вируса японского энцефалита (применяют живую аттенуированную и инактивированные вакцины), которая входит в национальные календари вакцинации стран Азии и Тихоокеанского региона: Китая, Индии, Японии, Южной Кореи (рис. 1). Вирус японского энцефалита — это флавивирус, специфическим переносчиком которого являются комары. К тому же роду относятся вирусы денге, желтой лихорадки и лихорадки Западного Нила. Заболевание может протекать в тяжелой форме с высокой температурой тела, головной болью, ригидностью затылочных мышц, дезориентацией, комой, судорогами, спастическим параличом и возможной смертью, летальность достигает 30%. У реконвалесцентов в 20–30% случаев встречаются когнитивные, поведенческие и неврологические нарушения. Лечение симптоматическое, специфического лечения не существует, поэто-

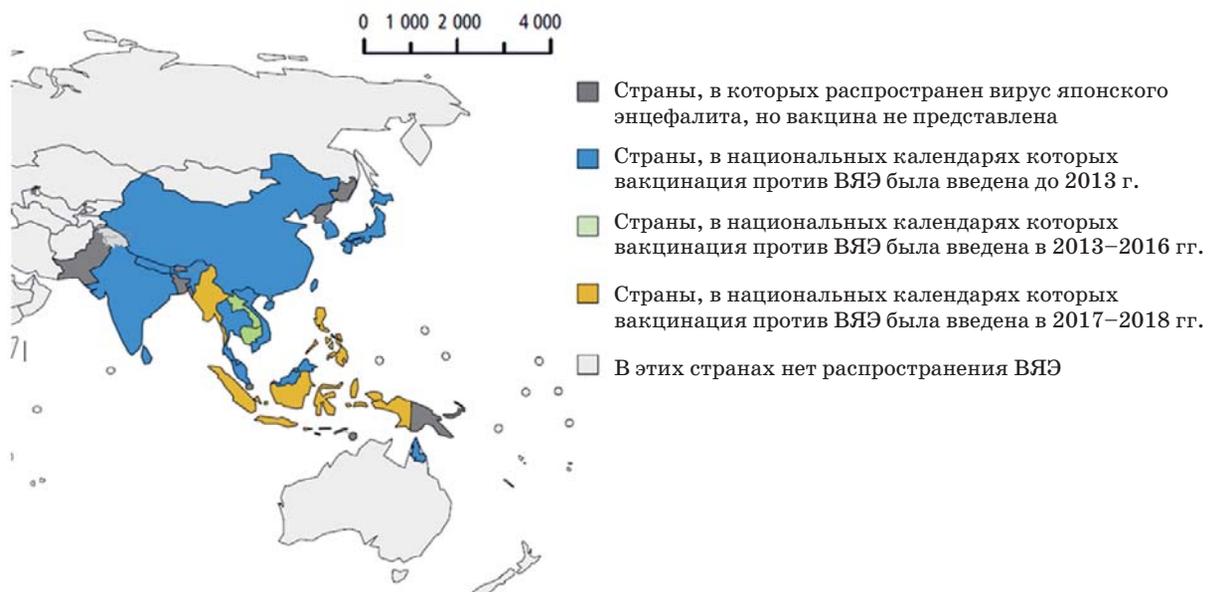


Рис. 1. Районы распространения вируса японского энцефалита (ВЯЭ) и вакцинации против японского энцефалита [31]

Fig. 1. Areas of the spread of Japanese encephalitis virus and vaccination [31]

му ВОЗ рекомендует включать вакцинацию против японского энцефалита в национальные программы иммунизации во всех районах, где это заболевание признается проблемой общественного здравоохранения<sup>5</sup>. К основным осложнениям, зарегистрированным в КНР после введения вакцины против японского энцефалита в национальный прививочный календарь, относятся фебрильные судороги, тромбоцитопеническая пурпура, энцефалит и менингит [30].

В Южной Корее в исследование по безопасности применения вакцин против японского энцефалита, которое провели Woo Young Kim и соавт. (2009), было включено 425 детей, и только у 20 детей наблюдались реакции в месте введения. Серьезных общих реакций зарегистрировано не было [32].

Японская система фармаконадзора изучает безопасность иммунизации детей в Японии против опаротитной вакциной, так как были зарегистрированы случаи развития асептического менингита у детей старше 3 лет, совпавшие по времени с вакцинацией. В ходе проспективного когортного исследования оценивали последствия иммунизации 21 465 детей до 18 лет, которым проводили вакцинацию японской опаротитной вакциной следующим возрастным группам: до 1 года, 2 лет, 3–4 лет, 5 лет и старше. В результате были зарегистрированы 10 случаев асептического менингита, 551 случай воспаления слюнных желез, 844 случая лихорадки, 669 случаев тошноты, 757 — головной боли, 29 — судорог. Совокупная заболеваемость асептическим менингитом увеличивалась с возрастом (0,016, 0,021, 0,066 и 0,096 % соответственно). Статистически значимое различие наблюдалось при вакцинации детей до 3 лет и детей старше 3 лет (0,078 % против 0,018 %, OR 4,35 (95 % ДИ 1,05–18,2),  $p = 0,04$ ). Исследователи пришли к выводу, что снизить риск развития асептического менингита у детей возможно при условии ранней вакцинации против опаротита (в возрасте до 3 лет) [33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ информации о результатах мониторинга побочных проявлений после иммунизации вакцинами, включенными в национальные календари вакцинации

в США, странах ЕС и Азиатско-Тихоокеанского региона. При сравнительной оценке организации мониторинга ПППИ было выявлено, что методы наблюдения в США, ЕС и Японии отличаются от методов в Индии, КНР, Южной Корее. Мониторинг информации в ЕС, Японии и США позволил опровергнуть возможную связь вакцинации против вируса папилломы человека с развитием аутоиммунных заболеваний. Мониторинг побочных проявлений после вакцинации ротавирусной вакциной I поколения в США, ЕС и Индии позволил установить связь с развитием инвагинации кишечника и ограничить использование этого препарата в пользу вакцины II поколения. При противогриппозной вакцинации в странах ЕС было выявлено поствакцинальное осложнение — нарколепсия. Для Российской Федерации данная информация является актуальной, так как проводится ежегодная массовая вакцинация против гриппа, в том числе вакцинами иностранного производства.

При анализе осложнений менингококковой вакцинации показано, что развитие синдрома Гийена–Барре является дискуссионным вопросом. Поэтому специалистам в области здравоохранения следует обращать внимание на проявления полинейропатии при вакцинации против менингококковой инфекции, включенной в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации.

Была установлена связь вакцинации против вирусного японского энцефалита с развитием фебрильных судорог, тромбоцитопенической пурпуры, энцефалита и менингита.

Основные проблемы безопасности вакцин, включенных в национальные календари вакцинации стран ЕС, США и Азиатско-Тихоокеанского региона, касаются вакцин, которые относительно недавно появились на фармацевтическом рынке, и, следовательно, причинно-следственная связь между вакцинацией и осложнением подлежит дополнительному изучению.

Немаловажную роль играет также эпидемиология заболеваемости, по этой причине мониторинг осложнений вакцинации против вируса японского энцефалита в странах Азиатско-Тихоокеанского региона имеет приоритетное значение.

<sup>5</sup> Японский энцефалит. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>

Изучение побочных проявлений после иммунизации той или иной вакциной подтверждает необходимость усовершенствования существующих систем мониторинга, в том числе с использованием международного опыта. Тщательный эпидемиологический надзор за безопасностью вакцин остается ключевым компонентом для всех программ иммунизации. Повышение информированности специалистов о последствиях вакцинации позволит регулировать процессы вакцинации в определенных популяционных группах, снизить частоту побочных проявлений после иммунизации и повысить уровень доверия населения к массовой вакцинации.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Бондарев ВП, Волкова РА, Лонская НИ, Лебединская ЕВ и др. Вакцины с адъювантами. Доклинические исследования. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;(1):15–20. [Avdeeva ZI, Alpatova NA, Bondarev VP, Volkova RA, Lonskaya NI, Lebedinskaya EV, et al. Vaccines with adjuvants. Preclinical studies. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(1):15–20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2015-1-15-20>
2. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Adverse drug reactions and safety controls*. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
3. Медуницин НВ. *Вакцинология*. М.: Триада-Х; 2004. [Medunitsin NV. *Vaccinology*. Moscow: Triada-X; 2004 (In Russ.)]
4. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):3–8. [Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccines interchangeability. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):3–8 (In Russ.)]
5. Rosenthal S, Chen R. The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health*. 1995;85(12):1706–9.
6. Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Livengood JR, Orenstein WA, Hinman AR. Monitoring system for adverse events following immunization. *Vaccine*. 1987;5(3):169–74. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(87\)90094-6](https://doi.org/10.1016/0264-410X(87)90094-6)
7. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for safety after immunisation: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) — United States, 1991–2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003;52(1):1–24.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination — United States, February 1, 2006 — February 15, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(10):218–22.
9. Haber P, Patel M, Izurieta HS, Baggs J, Gargiullo P, Weintraub E, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics*. 2008;121(6):1206–12. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3793>
10. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2017;35(33):4276–86. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.064>
11. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001;344(8):564–72. <https://doi.org/10.1056/NEJM20010223440804>
12. Murphy TV, Smith PJ, Gargiullo PM, Schwartz B. The first rotavirus vaccine and intussusception: epidemiological studies and policy decisions. *J Infect Dis*. 2003;187(8):1309–13. <https://doi.org/10.1086/374420>
13. Koch J, Wiese-Posselt M, Renschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(7):957–84. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1777-3>
14. Kalaiselvan V, Thota P, Kumar V, Rathore MS, Thota A, Singh GN. Risk of intussusception with rotavirus vaccine. *Indian J Pediatr*. 2017;84(2):97–100. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2230-z>
15. Winstone AM, Stellitano L, Verity C, Andrews N, Miller E, Stowe J, Shneerson J. Clinical features of narcolepsy in children vaccinated with AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine in England. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(11):1117–23. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12522>

16. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Samson C, Hviid A, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A (H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine*. 2013;31(8):1246–54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.015>
17. Johansen K, Brasseur D, MacDonald N, Nohynek H, Vandeputte J, Wood D, et al. Where are we in our understanding of the association between narcolepsy and one of the 2009 adjuvanted influenza A (H1N1) vaccines? *Biologicals*. 2016;44(4):276–80. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.04.007>
18. Ito H, Noda K, Hirai K, Ukichi T, Furuya K, Kurosaka D. A case of systemic lupus erythematosus (SLE) following Human papillomavirus (HPV) vaccination. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2016;39(2):145–9. <https://doi.org/10.2177/jsci.39.145>
19. Inokuma Y, Sato Y, Masuda S. Adverse event reporting patterns of marketing authorization holders, healthcare professionals and patients in Japan: lessons learnt from the human papilloma virus vaccine. *Pharm Med*. 2018;32(2):123–129. <https://doi.org/10.1007/s40290-018-0230-1>
20. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. 2017;79:84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.01.005>
21. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006–2009. *Vaccine*. 2011;29(5):886–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.020>
22. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. 2014;275(4):398–408. <https://doi.org/10.1111/joim.12155>
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine — United States, June 2005 — September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(43):1177.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine — United States, October 2005 — February 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(13):364–6.
25. Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, Chan KA, Cochran T, Funch DP, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(12):1350–8. <https://doi.org/10.1002/pds.3321>
26. Yuan X. China's vaccine production scare. *Lancet*. 2018;392(10145):371. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31725-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31725-2)
27. Qian Zhecheng. China panics over substandard vaccine scandal. *Sixth Tone*. 2018.
28. Ye Y, Wang CS, Ma YT, Lu MX, Zhang XX, Zhang YY, Guo WS. Surveillance of adverse events following immunization in Henan Province, China between 2010–2011. *CJCP*. 2013;15(6):466–71.
29. Wu W, Wang H, Li K, Pekka Nuorti J, Liu D, Xu D, et al. Recipient vaccine-associated paralytic poliomyelitis in China, 2010–2015. *Vaccine*. 2018;36(9):1209–13. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.019>
30. Wu W, Liu D, Li K, Nuorti JP, Nohynek HM, Xu D, et al. Post-marketing safety surveillance for inactivated and live-attenuated Japanese encephalitis vaccines in China, 2008–2013. *Vaccine*. 2017;35(29):3666–71. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.021>
31. Heffelfinger JD, Li X, Batmunkh N, Grabovac V, Diorditsa S, Liyanage JB, et al. Japanese encephalitis: surveillance and immunization in Asia and the Western Pacific, 2016. *Weekly Epidemiological Record*. 2017;92(23):323–31.
32. Boo Young Kim, Dong Hyun Kim, Hun Jae Lee, Soo Kyung Jung, Xiao Shan Li, Un Yeong Go, et al. Investigation on the frequency and severity of common adverse reactions of Japanese encephalitis vaccines. *Korean J Pediatr Infect Dis*. 2009;16(2):183–90. <https://doi.org/10.14776/kjpid.2009.16.2.183>
33. Muta H, Nagai T, Ito Y, Ihara T, Nakayama T. Effect of age on the incidence of aseptic meningitis following immunization with monovalent mumps vaccine. *Vaccine*. 2015;33(45):6049–53. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.068>

## ОБ АВТОРАХ

**Дармостукова Мария Андреевна**, старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

**Снегирева Ирина Илларионовна**, канд. мед. наук, начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

**Вельц Наталья Юрьевна**, канд. биол. наук, доцент, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

**Казakov Александр Сергеевич**, канд. мед. наук, ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

**Алыутдин Ренад Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

*Статья поступила 22.01.2019*  
*После доработки 18.02.2019*  
*Принята к печати 22.02.2019*

## AUTHORS

**Mariya A. Darmostukova**, Senior Analyst of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

**Irina I. Snegireva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

**Nataliya Y. Velts**, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor, Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

**Alexander S. Kazakov**, Cand. Sci. (Med.), Leading Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Assoc. prof. of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

**Renad N. Alyautdin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

*Article was received 22 January 2019*  
*Revised 18 February 2019*  
*Accepted for publication 22 February 2019*