

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.371.036:616.36-002-022:578.891

*Хотова Т.Ю., Снегирева И.И., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Озерецковский Н.А.,
Шалунова Н.В., Романов Б.К.*

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В ДЛЯ ИММУНИЗАЦИИ ВЗРОСЛЫХ

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

♦ В статье обобщены материалы ВОЗ, положения нормативных документов, данные научной литературы ряда зарубежных стран и России в отношении взаимозаменяемости вакцин против вирусного гепатита В для иммунизации взрослого населения. Проведенный анализ данных зарубежных и российских исследований показал сопоставимость вакцины против вирусного гепатита В разных производителей по параметрам иммунологической, профилактической и эпидемиологической эффективности, что позволяет предположить возможность их равноценной замены.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; вакцина против вирусного гепатита В; равноценная замена; вакцинация.

Для цитирования: Хотова Т.Ю., Снегирева И.И., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Озерецковский Н.А., Шалунова Н.В., Романов Б.К. Взаимозаменяемость вакцин против вирусного гепатита В для иммунизации взрослых. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22 (2): 85—90. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-2-85-90.

Для корреспонденции: Хотова Татьяна Юрьевна, научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП «Научный центр экспертизы безопасности лекарственных средств» Минздрава России, 127051, Москва, E-mail: hotova@expmed.ru

Khotova T.Yu., Snegireva I.I., Darmostukova M.A., Zatolochina K.E., Ozeretskovskiy N.A., Shalunova N.V., Romanov B.K.

THE INTERCHANGEABILITY OF VACCINES AGAINST VIRAL HEPATITIS B FOR IMMUNIZATION OF ADULTS

The research center of examination of means of medical application of Minzdrav of Russia, 127051 Moscow, Russia

♦ The article summarizes the WHO materials, regulations of normative documents, scientific publications' data from certain foreign countries and Russia concerning interchangeability of vaccines against viral hepatitis B for immunization of adult population. The implemented analysis of data of foreign and Russian studies demonstrated compatibility of vaccine against viral hepatitis B from different manufacturers by parameters of immunological, preventive and epidemiological effectiveness that permits assuming possibility of their equivalent substitute.

Keywords: interchangeability; vaccine; viral hepatitis B; equivalent substitute; vaccination.

For citation: Khotova T.Yu., Snegireva I.I., Darmostukova M.A., Zatolochina K.E., Ozeretskovskiy N.A., Shalunova N.V., Romanov B.K. The interchangeability of vaccines against viral hepatitis B for immunization of adults. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal) 2016; 22(2): 85—90. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-2-85-90.

For correspondence: Tatyana Yu. Khotova, research scientist of Department of Safety of Biological Medicinal Products «Center of Expertise of Drug Safety», Moscow, Russia, E-mail: hotova@expmed.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 10.12.15

Accepted 22. 12.15

Разнообразие вакцин, применяемых для профилактики одних и тех же инфекционных болезней, необходимость повторных ревакцинаций, а также обстоятельства, связанные с отсутствием вакцины конкретного производителя, миграцией вакцинируемого населения, заменой поставщиков препаратов, принятием административных решений об отзыве или приостановке использования препаратов, диктуют необходимость решения вопроса о взаимозаменяемости вакцин однонаправленного действия разных производителей [1, 2].

В зарубежных официальных руководящих документах по иммунопрофилактике термином «взаимозаменяемость» (interchangeability) обозначают практику перехода от вакцины одного производителя к препарату аналогичного назначения другого производителя. Согласно основным принципам взаимозаменяемости вакцин в Канаде (директива Health Canada), для взаимозаменяемых

вакцин должны быть установлены одинаковые показания к применению с учетом возрастных ограничений, перечень медицинских противопоказаний, схемы применения, состав антигенов, показатели безопасности, реактогенности, иммуногенности и эффективности [3].

В соответствии с законодательством Российской Федерации взаимозаменяемый лекарственный препарат — это препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референсного лекарственного препарата, имеющий эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [4]. В данном определении не проводится четкой грани между критериями взаимозаменяемости для химических и иммунобиологических препаратов, которые принципиально различаются по происхожде-

нию, механизму действия и способности вызывать иммунные реакции [5].

В настоящее время в России отсутствуют какие-либо нормативные положения о взаимозаменяемости вакцин. Несмотря на то что вакцины разных производителей могут иметь одинаковое назначение, при их производстве применяются различные технологии. Кроме того, препараты могут различаться по составу антигенов или их количественному содержанию, а в качестве вспомогательных веществ используются разные адъюванты, конъюгирующие белки, стабилизаторы и консерванты. Все вышеописанные факторы влияют на взаимозаменяемость вакцин, которая подразумевает равную возможность применения вакцин аналогичного назначения, выпускаемых разными производителями, или продолжение курса прививок у конкретного лица препаратом другого производителя [1].

Понятие взаимозаменяемости применимо только в отношении вакцин, не различающихся по показателям эффективности (иммунологической, профилактической, эпидемиологической) и безопасности, курс иммунизации которыми включает несколько введений препарата. К таким препаратам можно отнести вакцину для профилактики вирусного гепатита В (ВГВ).

Безопасные и эффективные рекомбинантные вакцины для профилактики гепатита В стали доступны для использования с 1986 г. По состоянию на 2013 г. вакцинация против ВГВ внедрена в 183 из 193 стран — членов ВОЗ [6]. В РФ иммунизация против ВГВ проводится с 1996 г. Действующим национальным календарем профилактических прививок предусмотрена иммунизация всех новорожденных, ранее не привитых детей в возрасте от 1 года до 18 лет и взрослых в возрасте от 18 до 55 лет [7].

Классическая схема иммунизации против ВГВ взрослых, рекомендованная национальным календарем профилактических прививок, включает введение 3 доз вакцин с разными интервалами на протяжении 6 мес (0—1—6) [7]. В связи с такой продолжительностью курса вакцинации существует вероятность утраты сведений о наименовании препарата, примененного в на-

чале иммунизации. Кроме того, с учетом особенностей организации закупок иммунобиологических препаратов за счет средств государственного бюджета ранее введенный препарат может быть в дальнейшем недоступен. В этих условиях особую важность приобретает возможность замены вакцины для профилактики ВГВ одного производителя на препарат другого производителя. При этом как медицинский работник, так и вакцинируемый должны быть уверены в отсутствии отрицательных последствий подобной замены.

В настоящее время в РФ зарегистрировано 7 моновалентных вакцин от разных производителей для профилактики ВГВ, предназначенных для иммунизации взрослого населения [8]. Характеристика препаратов представлена в таблице.

Вопрос взаимозаменяемости вакцин против ВГВ разных производителей также актуален, если учесть возможный пересмотр национального календаря и введение ревакцинации против гепатита В для отдельных категорий взрослого населения, в частности медицинских работников. Приведенные в научных публикациях результаты исследований длительности сохранения защитного титра антител после проведенного курса вакцинации против ВГВ позволяют сделать вывод о необходимости серологического скрининга медицинских работников и ревакцинации [9, 10]. В одном из таких исследований, проведенном в Магаданской области, установлено, что среди медицинских работников, иммунизированных против ВГВ более 8 лет назад, выявлено до 50% серонегативных лиц. Подобные результаты получены при изучении напряженности и длительности поствакцинального иммунитета к ВГВ у 361 медицинского работника одной из больниц Москвы. Через 2—5 лет после иммунизации 24,7% медицинского персонала не имели защитного титра антител к вирусу гепатита В, через 6—7 и 8—15 лет защитный титр антител отсутствовал соответственно у 30 и 34,8% привитых. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего наблюдения за привитыми и возможном включении ревакцинации в схему иммунизации против ВГВ

Моновалентные вакцины против вирусного гепатита В для взрослого населения, зарегистрированные в России

Наименование препарата	Активный компонент, доза	Субтип HBsAg	Вспомогательные компоненты
Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «Комбиотех», Россия	HBsAg, 20 мкг/мл	ay и/или ad	Без консерванта/мертиолят* (консервант) — 0,05 мг, алюминия гидроксид (адъювант) — 0,5 мг
Регевак® В — вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая, ЗАО «Биннофарм», Россия	HBsAg, 20 мкг/мл	ay	Без консерванта/мертиолят* (консервант) — 0,05 мг, алюминия гидроксид (адъювант) — 0,5 мг
Вакцина против гепатита В рекомбинантная (рДНК), «Серум Инститьют оф Индия Лтд.», Индия	HBsAg, 20 мкг/мл	ad	Тиомерсал (консервант) — 0,05 мг, алюминия гидроксид (адъювант) — 0,5 мг
Шанвак-В — вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая адсорбированная, «Шанта Биотекникс Лимитед», Индия	HBsAg, 20 мкг/мл	ad	Тиомерсал (консервант) — 0,05 мг, алюминия гидроксид (адъювант) — 0,5 мг
Эбербиоак HB — вакцина для профилактики ВГВ рекомбинантная, АО «Эбер Биотек», Куба	HBsAg, 20 мкг/мл	ad	Тиомерсал (консервант) — 0,05 мг, алюминия гидроксид (адъювант) — 0,5 мг
Энджерикс® В/Engerix® В — вакцина против гепатита В рекомбинантная, «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А.», Бельгия	HBsAg, 20 мкг/мл	ad	Без консерванта, алюминия гидроксид (адъювант) — 0,5 мг
Эувакс В — вакцина для профилактики гепатита В рекомбинантная, «ЭлДжи Лайф Саенсис Лтд.», Корея	HBsAg, 20 мкг/мл	ad	Тиомерсал (консервант) — 0,004 в/о %, алюминия гидроксид (адъювант) — 0,5 мг

Примечание. * В инструкциях по применению российских препаратов используется термин «мертиолят», в инструкциях по применению зарубежных препаратов — «тиомерсал».

[11, 12]. В РФ большинство медицинских работников иммунизированы против гепатита В более 10 лет назад вакцинами, применение которых на сегодняшний день может быть ограничено. Для обеспечения эффективной защиты данного контингента против ВГВ особую важность приобретает возможность замены вакцины.

Более чем 30-летний мировой опыт применения рекомбинантных гепатитных В-вакцин показал возможность их взаимозаменяемости (равноценной замены). В соответствии с позицией ВОЗ по данному вопросу все вакцины против ВГВ, производимые в мире, являются иммунологически сопоставимыми и могут быть взаимозаменяемыми [13]. Того же мнения придерживаются регулирующие органы здравоохранения ряда стран, которые включают информацию о взаимозаменяемости вакцин против ВГВ в руководящие документы и рекомендации по иммунопрофилактике.

Так, в соответствии с руководством Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), а также рекомендациями по иммунизации Консультативного комитета по проблемам вакцинации (ACIP) все зарегистрированные в США вакцины против ВГВ взаимозаменяемы. Применение вакцин разных производителей в течение одного курса вакцинации не влияет на показатели иммунологической эффективности. Сроки иммунизации не должны быть нарушены вследствие того, что производитель введенной ранее вакцины неизвестен или препарат определенного производителя оказывается недоступным [14—16]. При этом каждая вакцина должна вводиться в строгом соответствии с инструкцией по применению.

Согласно указаниям, содержащимся в руководствах Великобритании (Green Book) и Канады (Canadian Immunization Guide) по иммунизации, для завершения курса иммунизации или ревакцинации против ВГВ могут быть использованы вакцины разных производителей при условии их применения в рекомендуемых производителями дозах и в соответствии с утвержденными схемами введения [3, 17].

Руководством Австралии по иммунизации (Australian Immunization Handbook) не рекомендовано применение вакцин против ВГВ разных производителей в течение курса иммунизации. В то же время подобная замена допускается в том случае, когда наименование ранее введенной вакцины неизвестно [18].

В нормативных документах РФ по иммунизации отсутствуют указания о взаимозаменяемости вакцин против ВГВ. Тем не менее в руководствах и научных публикациях по вакцинопрофилактике инфекционных болезней имеются разделы, касающиеся взаимозаменяемости зарегистрированных на территории России вакцин против ВГВ [19—21]. В инструкциях по применению вакцин для профилактики ВГВ Энджерикс® В/Engerix® В и Шанвак-В указано, что эти препараты могут использоваться для завершения курса вакцинации, начатого другими вакцинами, а также для ревакцинации [8].

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

Исследования иммунологической эффективности вакцинации против ВГВ, проводимой с использованием препаратов разных производителей, основаны на сравнительной оценке уровней антител к поверхностному антигену ВГВ (анти-HBsAg) после законченного курса иммунизации. При гепатите В протективным считается уровень антител в сыворотке крови 10 МЕ/л и более, который должен определяться не менее чем у 90% иммунизированных по классической схеме 0—1—6 мес [22].

Так, в проведенном в Италии исследовании была оценена иммунологическая эффективность вакцинации в группах добровольцев. Одна группа (480 человек) получила полный курс вакцинации против ВГВ с использованием рекомбинантных вакцин разных производителей — Recombivax HB и Engerix-B, а другая (160 человек) была привита только одним видом вакцины. Результаты исследования показали отсутствие различий напряженности иммунитета против ВГВ между сравниваемыми группами [23]. Взаимозаменяемость двух вышеуказанных вакцин — Engerix-B и Recombivax HB — подтверждена результатами другого исследования, в которое были включены 48 взрослых здоровых добровольцев, иммунизированных против ВГВ трехкратно, при этом первые две вакцинации проводились препаратом Recombivax HB. Перед третьей прививкой вакцинируемые были рандомизированы и завершали курс препаратом Recombivax HB или Engerix-B. После законченной иммунизации в обеих группах определялся защитный титр анти-HBsAg более чем у 90% привитых. Это позволило сделать вывод о том, что схемы иммунизации с использованием вакцин одного или разных производителей обеспечивают равноценную защиту против ВГВ [24].

Исследование, проведенное в 2012—2014 гг. в Польше, впервые продемонстрировало взаимозаменяемость трех рекомбинантных вакцин против ВГВ разных производителей, различающихся дозой и субтипом HBsAg. В исследование были включены здоровые взрослые добровольцы ($n = 51$) в возрасте 35—60 лет, распределенные на 2 группы случайным образом и получившие полный курс вакцинации. При этом основная группа была иммунизирована препаратами разных производителей: 1-я доза — вакциной HepavaxGen, 2-я доза — вакциной HBVaxPRO, 3-я доза — вакциной Engerix-B. В контрольной группе вакцинация была проведена препаратом одного наименования — Engerix-B. В обеих группах наблюдалось увеличение концентрации анти-HBsAg, значительно превышающее минимальный защитный уровень. Статистически значимых различий в концентрации анти-HBsAg у привитых 2 групп выявлено не было. Несмотря на ограниченное количество привитых в исследовании, авторами сделан вывод о взаимозаменяемости трех вакцин против ВГВ [25].

В Австралии с целью оценки иммунологической эффективности 2 рекомбинантных вакцин против гепатита В (Engerix-B и Recombivax HB/HB-Vax II) были проанализированы результаты 181 клинического исследования, включающие данные о 32 904 вакцинированных, из которых 24 277 были привиты Engerix-B и 8627 — Recombivax HB/HB-Vax II. Показатель серопротекции у привитых вакциной Engerix-B составил 95,8%, у привитых вакциной Recombivax HB/HB-Vax II — 94,3%. В группах медицинских работников показатели серопротекции у привитых вакцинами Engerix-B и Recombivax HB/HB-Vax II составили 94,5 и 92,2% соответственно.

Результаты проведенного анализа дали основание заключить, что для программ массовой иммунизации населения против ВГВ может одинаково эффективно использоваться как вакцина Engerix-B, так и вакцина Recombivax HB/HB-Vax II [26].

В РФ также проводились исследования по изучению иммунологической эффективности моновалентных вакцин для профилактики ВГВ разных производителей, результаты этих исследований отражены в научных публикациях [10, 27, 28].

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

В ходе контролируемых полевых клинических испытаний, проводимых в Смоленской области в период с 1991 по 1996 г., оценивали эффективность, реактогенность и безопасность 4 рекомбинантных вакцин против ВГВ: вакцины против гепатита В рекомбинантной дрожжевой (ЗАО НПК «Комбиотех», Россия), Rec-HBsAg (Куба), Энджерикс® В/Engerix® В (Бельгия), HB-Vax II (США). Результаты исследований показали высокую иммунологическую эффективность всех 4 вакцин разных производителей: защитные титры антител после законченного курса иммунизации выявлялись более чем у 95% привитых [27].

В Санкт-Петербурге был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных обследования 214 медицинских работников, трехкратно вакцинированных против ВГВ. Защитные титры антител к поверхностному антигену ВГВ обнаружены у 79,43% сотрудников медицинских организаций, привитых вакцинами Энджерикс® В/Engerix® В, вакциной против гепатита В рекомбинантной (рДНК), Эувакс В, Регевак® В, Шанвак-В. Исследование не выявило достоверных различий в напряженности иммунитета у медработников, привитых вакцинами разных производителей [10].

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

Принимая во внимание, что эффективность вакцинации оценивается по нескольким параметрам (иммунологическая, профилактическая и эпидемиологическая эффективность), использование для подтверждения взаимозаменяемости вакцин только показателей иммунологической эффективности является недостаточным. Важное значение имеет также оценка профилактиче-

ской эффективности вакцинации против ВГВ с учетом серологического разнообразия вируса.

В качестве активного компонента во всех зарегистрированных в РФ рекомбинантных вакцинах для профилактики ВГВ используется поверхностный белок вируса гепатита В — HBsAg. В состав HBsAg входит несколько антигенных детерминант: а — общая группоспецифическая детерминанта, которая в основном «отвечает» за развитие иммунитета у привитых и лиц, перенесших ГВ, у или d — 2 субтипоспецифические детерминанты, г или w — добавочные (минорные) детерминанты. В настоящее время известно 10 субтипов HBsAg, различающихся по сочетанию антигенных детерминант: ауw1, ауw2, ауw3, ауw4, адw, адw2, адw4, адr, адrq+, адrq-. Перечисленные субтипы можно разбить на 2 основные группы, различающиеся второй взаимоисключающей антигенной детерминантой: субтипом ау и субтипом ад. Серологическая гетерогенность и включение в состав вакцины HBsAg конкретного субтипа определяет ее серотипоспецифичность [21, 22, 29]. Все зарегистрированные в России зарубежные вакцины против ВГВ имеют в своем составе субтип ад HBsAg, отечественные вакцины — субтип ау HBsAg [8, 22].

Для разных территорий земного шара характерно преобладание того или иного субтипа вируса гепатита В. Проведенное в РФ в 2009 г. исследование показало, что во всех регионах страны, кроме Якутии (Республика Саха), доминирующим является субтип ау, частота выявления которого колеблется от 75 до 100%. В Якутии доминирует серотип ад — 62,5% [22, 30].

Возникает вопрос, являются ли взаимозаменяемыми моновалентные вакцины против ВГВ, в качестве активного компонента которых используется HBsAg разных субтипов ау или ад, и должна ли стратегия выбора вакцин для массовой иммунизации против гепатита В учитывать антигенное разнообразие вируса на территории России. Необходимость изучения возможности замены вакцин против ВГВ одного производителя на однопользовательный препарат другого производителя с учетом серотипоспецифичности вакцин без снижения их протективной способности отражена в зарубежных исследованиях.

Так, в европейском исследовании было установлено, что способность к связыванию иммунных антител к адw-, ауw- и адr-субтипам HBsAg с гетерологичными субтипами антигенов была намного ниже способности к связыванию с гомологичными субтипами антигенов в иммуноферментном анализе. Для связывания с поверхностным антигеном гетерогенных субтипов вируса гепатита В требуется увеличение концентрации анти-HBsAg до значений, в 2—3 раза превышающих минимальный защитный титр антител, — 10 МЕ/л. Таким образом, есть основания считать, что защитный потенциал вакцины на основе определенного субтипа HBsAg в отношении гомо- и гетерологичных субтипов вирусных HBsAg может значительно различаться [31].

Другие результаты были получены в исследовании, проведенном в Узбекистане в 2008 г. Оценивали показатели профилактической эффективности вакцинации против ВГВ путем сравнения встречаемости HBsAg в группе детей, иммунизированных рекомбинантными вакцинами против ВГВ двух различных производителей, содержащими адw2- и адr-субтипы HBsAg, с аналогичным показателем в группе неиммунизированных детей. Установлено, что в группе вакцинированных де-

тей не выявлено ни одного носителя HBsAg, при этом среди непривитых детей встречаемость HBsAg составила 11%. Таким образом, обе вакцины оказались одинаково эффективными, при том что на территории превалирует вирус гепатита В гетерологичных субтипов ауw2 и ауw3. Это свидетельствует о профилактической эффективности вакцин, содержащих разные субтипы HBsAg. Вакцины на основе рекомбинантного HBsAg определенного субтипа также эффективны против вируса гепатита В с HBsAg других субтипов, т. е. вакцины против ВГВ взаимозаменяемы, независимо от используемого в их составе субтипа поверхностного антигена [29, 32].

В основе оценки эпидемиологической эффективности вакцин против ВГВ лежит снижение показателей заболеваемости населения гепатитом В в результате массовой иммунизации. В РФ в связи с введением масштабных программ вакцинации показатель заболеваемости острым гепатитом В снизился с 43,8 на 100 000 населения в 1999 г. до 1,3 на 100 000 в 2014 г., т. е. за последние 15 лет заболеваемость уменьшилась в 33 раза [29, 33].

С учетом того, что в течение 20-летнего периода иммунизации населения против ВГВ в России применялись вакцины разных производителей, достигнутое стойкое снижение заболеваемости гепатитом В свидетельствует об их эпидемиологической эффективности и также подтверждает их взаимозаменяемость.

В нормативных документах по вакцинопрофилактике в РФ отсутствуют специальные указания относительно взаимозаменяемости вакцин против ВГВ.

В соответствии с позицией ВОЗ и нормативными документами зарубежных стран все зарегистрированные вакцины против ВГВ являются взаимозаменяемыми. Вакцины против ВГВ разных производителей имеют равную возможность применения для иммунизации подлежащих контингентов, а также могут быть использованы для завершения курса вакцинации, начатого препаратом другого производителя, и ревакцинации при необходимости.

Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований иммунологической, профилактической и эпидемиологической эффективности вакцин против ВГВ позволяют сделать заключение о возможности их равноценной замены.

Таким образом, лицензированные рекомбинантные вакцины против ВГВ, предназначенные для иммунизации взрослых, могут применяться как взаимозаменяемые препараты. Указание на взаимозаменяемость гепатитных В-вакцин при иммунизации взрослых рекомендуется включить в тексты инструкций по медицинскому применению препаратов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2—3, 13—18, 23—26, 31—32 см. References)

1. Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Дармостукова М.А., Хотова Т.Ю., Аляутдин Р.Н., Озерецковский Н.А. и др. Взаимозаменяемость вакцин. *Успехи современного естествознания*. 2015; (8): 43—7.
4. *Федеральный закон от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»*. М.; 2014.
5. Борзова М. Взаимозаменяемость биологических препаратов: фантазия или реальность? *Ремедиум*. 2014; (9): 6—13.

6. ВОЗ. Центр СМИ. Гепатит В. *Информационный бюллетень*. 2015; 204. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>.
7. *Приказ Минздрава РФ от 21.03.2014 г. №125н. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям*. М.; 2014.
8. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
9. Шульгина Н.И., Стасенко В.Л. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета к гепатиту В у лиц декретированных групп. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; (1): 68—73.
10. Калинина З.П., Дарьина М.Г., Мовчан К.Н., Мамичева О.Ю., Гагаркина И.Б., Аверина Т.Я. и др. О поствакцинальном иммунитете против вирусного гепатита В у медицинских работников Санкт-Петербурга. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5 (1): 89—92.
11. Лукина З.И., Рубцова А.А., Корсунская С.А., Саухат В.Р. Динамика заболеваемости вирусным гепатитом В на территории Магаданской области: Материалы X съезда всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2 (1—2): 450.
12. Асратян А.А., Мусина Е.Е., Новикова Ю.Б., Шуляк Ю.А., Демидович Л.И., Котова И.Ю. и др. Оценка напряженности и длительности поствакцинального иммунитета против гепатита В у медицинского персонала крупной наркологической больницы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; (3): 64—9.
19. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. *Иммунопрофилактика — 2014: Справочник*. 12-е издание. М.: ПедиатрЪ; 2014.
20. Зуева Л.П., ред. *Вакцинопрофилактика в учреждениях здравоохранения*. СПб.; 2004.
21. Озерецковский Н.А., Шалунова Н.В., Петручук Е.М., Индикова И.Н. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; (2): 87—95.
22. Медуницын Н.В., ред. *Медицинские иммунологические препараты. Справочник. Том 1*. М.: Гелла-принт; 2010.
27. Титов И.А. *Характеристика вакцин против гепатита «В» и их использование в календаре прививок: Дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 1998.
28. Кузин С.Н. Опыт применения вакцины «Эувакс В» для профилактики гепатита В. *Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики*. 2001; (3). Available at: <http://medi.ru/doc/15b1504.htm>.
29. Мануйлов В.А. *Генетическое разнообразие вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири: Дис. ... канд. биол. наук*. Кольцово; 2015.
30. Клушкина В.В. *Оценка влияния массовой вакцинации против гепатита В на генетическое разнообразие вируса гепатита В, заболеваемость и неблагоприятные исходы инфекции: Дис. ... канд. мед. наук*. М.; 2013.
33. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». Available at: http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf.

REFERENCES

1. Snegireva I.I., Zatolochina K.E., Darmostukova M.A., Khotova T. Yu., Alyautdin R.N., Ozeretskovskiy N.A. et al. Vaccine interchangeability. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; (8): 43—7. (in Russian)
2. Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediat. Infect. Dis. J.* 2001; 20 (11, Suppl.): S23—9.
3. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Part 1 Key Immunization Information 2013. Principles of Vaccine Interchangeability. 2013. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-06-eng.php>.
4. *The Federal law 22.12.2014 № 429-FZ. On amending the Federal law «On circulation of medicinal products»*. Moscow; 2014. (in Russian)
5. Borzova M. Interchangeable biologic drugs: fancy or reality? *Remedium*. 2014; (9): 6—13. (in Russian)
6. WHO. Media centre. Hepatitis B. *Fact sheet*. 2015; 204. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>. (in Russian)

7. Order of the Ministry of Health of 21.03.2014 №125n. On approval of the national immunization schedule and immunization schedule on epidemic indications. Moscow; 2014. (in Russian)
8. The State Register of Medicinal Products. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (in Russian)
9. Shul'gina N.I., Stasenko V.L. Assessment of duration and intensity of post-vaccination humoral immunity to hepatitis B patients decreed groups. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2011; (1): 68—73. (in Russian)
10. Kalinina Z.P., Dar'ina M.G., Movchan K.N., Mamicheva O.Yu., Gagarkina I.B., Averina T.Ya. et al. Duration of postvaccinal immunity against hepatitis B in health care workers in St. Petersburg. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5 (1): 89—92. (in Russian)
11. Lukina Z.I., Rubtsova A.A., Korsunskaya S.A., Saukhat V.R. Trends in the morbidity of viral hepatitis in the Magadan region: Proceedings of X Congress of Russian Scientific Society epidemiologists, microbiologists and parasitologists. *Infektsiya i immunitet*. 2012; 2 (1—2): 450. (in Russian)
12. Asratyan A.A., Musina E.E., Novikova Yu.B., Shulyak Yu.A., Demidovich L.I., Kotova I.Yu. et al. Evaluation of strength and duration of post-vaccination immunity against hepatitis B of medical personnel in a major narcological hospital. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2011; (3): 64—9. (in Russian)
13. WHO. Hepatitis B Vaccine. Position Paper WHO. *Weekly epidemiological record*. 2009; 84 (40): 405—20.
14. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2011; 60(RR02): 1—60. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>.
15. CDC. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2006; 55(RR16): 1—25. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a1.htm>.
16. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J., Kroger A., Wolfe S., eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. Chapter 10, Hepatitis B; p. 149—73. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>.
17. Public Health England. Immunization against Infectious Diseases. Salisbury D, Ramsay M, eds. 2013. Part 2: The diseases, vaccinations and vaccines. Chapter 10, Hepatitis B; p. 161—85. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263311/Green_Book_Chapter_18_v2_0.pdf.
18. Australian Immunization Handbook 10 ed. Part 4.5. Hepatitis B. 2015. Available at: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>.
19. Tatochenko V.K., Ozeretskovskiy N.A., Fedorov A.M. *Immunoprophylaxis — 2014: Handbook. [Immunoprofilaktika — 2014: Spravochnik]*. 12th ed. Moscow: Pediatr; 2014. (in Russian)
20. Zueva L.P., ed. *Vaccinal Prevention in Health Care. [Vaktsinoprofilaktika v uchrezhdeniyakh zdavookhraneniya]*. St. Petersburg; 2004. (in Russian)
21. Ozeretskovskiy N.A., Shalunova N.V., Petruchuk E.M., Indikova I.N. Vaccinal Prevention of Hepatitis B. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2015; (2): 87—95. (in Russian)
22. Medunitsyn N.V., ed. *Medical Immunobiological Products. Handbook. Vol. 1. [Meditsinskie immunologicheskie preparaty. Spravochnik. Tom 1]*. Moscow: Gella-print; 2010. (in Russian)
23. Piazza M., Abrescia N., Piccioletto L., Orlando R., Cerini R., Borgia G. et al. Demonstration of the interchangeability of 2 types of recombinant anti-hepatitis-B vaccine. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1993; 69 (4): 273—80.
24. Bush L.M., Moonsammy G.I., Boscia J.A. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine*. 1991; 9 (11): 807—9.
25. Rymer W., Zalewska M., Szymczak A., Zubkiewicz-Zarebska A., Knysz B. Interchangeability of 3 recombinant anti-HBV vaccines in primary schedule, irrespective of dose and HBsAg subtype: the first prospective, open-label, randomized study in healthy adult population. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2015; 125(9): 695—7. Available at: http://www.pamw.pl/sites/default/files/115_Rymer.pdf.
26. Coates T., Wilson R., Patrick G., Andre F., Watson V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin. Ther.* 2001; 23(3): 392—403.
27. Titov I.A. *Characteristics of Hepatitis B Vaccines and their Use in Immunization Schedule*. Diss. Moscow; 1998. (in Russian)
28. Kuzin S.N. Experience with vaccine «Euva B» for the prevention of hepatitis B. *Vaktsinatsiya. Novosti vaktsinoprofilaktiki*. 2001; (3). Available at: <http://medi.ru/doc/15b1504.htm>. (in Russian)
29. Manuylov V.A. *The Genetic Diversity of Hepatitis B in the Indigenous Populations of Siberia*. Diss. Kol'tsovo; 2015. (in Russian)
30. Klushkina V.V. *Assessment of Impact of Hepatitis B Vaccination on a Genetic Variety of Hepatitis B Virus, Morbidity and Adverse Outcomes of Infection*. Diss. Moscow; 2013. (in Russian)
31. Heijntink R.A., Bergen P., Melber K., Janowicz Z.A., Osterhaus A.D. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) derived from yeast cells (Hansenula polymorpha) used to establish an influence of antigenic subtype (adw2, adr, ayw3) in measuring the immune response after vaccination. *Vaccine*. 2002; 20 (17—18): 2191—6.
32. Avazova D., Kurbanov F., Tanaka Y., Sugiyama M., Radchenko I., Ruziev D. et al. Hepatitis B virus transmission pattern and vaccination efficiency in Uzbekistan. *J. Med. Virol.* 2008; 80 (2): 217—24.
33. The State Report «Sanitary-epidemiological welfare of Russian Federation population in 2014». Available at: http://www.rospotreb-nadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf. (in Russian)

Поступила 10.12.15
Принята к печати 22.12.15