

*Республиканская научно-практическая конференция  
«Актуальные вопросы иммунопрофилактики населения»*



**Комбинированные вакцины -  
реальная возможность  
расширения Национального  
календаря прививок**

***Романенко В.В.***

*Кафедра педиатрии и неонатологии ФПК и  
ПП Уральского государственного  
медицинского университета, д.м.н*

**Уфа 23 апреля 2015 г.**

Выступление осуществляется при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн.  
Информация, включенная в презентацию, отражает мнение автора и может не совпадать с позицией ГлаксоСмитКляйн.  
Компания ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

# Новая парадигма развития здравоохранения



*Приоритеты смещаются от лечения заболеваний - к их предотвращению и поддержанию здоровья*

## Современная система здравоохранения

**Профилактика**

**Здоровье**

**Лечение**

**Б о л е з н ь**

## Система здравоохранения будущего

**Профилактика**

**З д о р о в ь е**

**Лечение**

**Болезнь**

**За последнее столетие  
продолжительность жизни человека  
увеличилась на 30 лет, из них на 25 лет  
– благодаря активной иммунизации  
населения**



**Эксперты ВОЗ**

**Медицинское  
научное сообщество**

**Достижения науки и  
практики**



**65 сессия Всемирной ассамблеи  
здравоохранения (ВАЗ) в мае 2012  
года официально объявила новое  
десятилетие – **десятилетием  
вакцин.****



- **Всего 46 заболеваний контролируемых вакцинами.**

- **В мире разработано более 100 различных вакцин. (12 в 90-е годы XX столетия).**

- **Ежегодно умирает от инфекционной патологии более 12 млн. детей.**

- **4 млн. от инфекций контролируемых вакцинами.**

---

**С помощью новых вакцин в ближайшие  
5-15 лет можно будет предотвратить  
гибель 8 млн. детей в год.**

**На стадиях экспериментальной  
разработки и клинических испытаний  
находятся вакцины против более 60 видов  
заболеваний**

## **Число случаев управляемых инфекций и заболеваемость в России (на 100 000 населения)**

	<b>Исходный год</b>	<b>2008</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
<b>Полиомиелит</b>	<b>154 (0,1) 1995</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>5(0,00)</b>
<b>Дифтерия</b>	<b>40 тыс. (26,8) 1994</b>	<b>51 (0,04)</b>	<b>2 (0,00)</b>	<b>2 (0,00)</b>
<b>Корь</b>	<b>75 тыс. (50,3) 1993</b>	<b>27 (0,02)</b>	<b>2323 (1,62)</b>	<b>4690 (3,28)</b>
<b>Паротит</b>	<b>145 тыс.(99) 1998</b>	<b>1 537 (1,08)</b>	<b>283 (0,2)</b>	<b>254 (0,2)</b>
<b>Коклюш</b>	<b>48 тыс. (32,9) 1994</b>	<b>4 066 (2,86)</b>	<b>4521(3,16)</b>	<b>4678(3,3)</b>
<b>Краснуха</b>	<b>575 тыс. (396) 2001</b>	<b>9 680 (6,79)</b>	<b>172 (0,12)</b>	<b>54 (0,04)</b>
<b>Гепатит В</b>	<b>62 тыс. (42,5) 2000</b>	<b>5 750 (4,04)</b>	<b>1904 (1,33)</b>	<b>1822 (1,27)</b>
<b>Туберкулез 0-14</b>	<b>4 938 (18,3) 1999</b>	<b>3 085 (14,65)</b>	<b>3251 (14,79)</b>	<b>3012 (13,38)</b>

*(Данные Федерального центра гигиены и эпидемиологии, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека).*

# Что есть ? Календарь ...?

Плановая вакцинация детей, подростков и взрослых предусматривает соблюдение определенных сроков и схем, совокупность которых представлена в Национальном календаре профилактических прививок



# Календарь прививок определяется:

- Общими рекомендациями ВОЗ, региональных комитетов
- Эпидемической ситуацией в стране/ регионе, возрастным распределением и тяжестью инфекционных заболеваний
- Наличием безопасных вакцинных препаратов, их эффективностью (продолжительность поствакцинального иммунитета и необходимость ревакцинаций), экономической целесообразностью
- Возрастной иммунологической характеристикой, т. е. способности детей/ взрослых определенного возраста к активной выработке антител

## **Календари прививок промышленных стран**

- Ежегодно модифицируются
- Дифференцированы – для детей, подростков, взрослых, групп риска
- Основаны на рекомендациях ВОЗ, региональных (EUVAC.NET, GPI), национальных (CDC, AAR) комитетов экспертов
- Используют вакцины разных производителей
- Направлены на улучшение качества жизни (включают вакцинацию против инфекций, угрожающих жизни и здоровью, даже при высоких экономических затратах)
- Предусматривают различные формы финансового обеспечения

## Статья 4. Государственная политика в области иммунопрофилактики

- 2. В области иммунопрофилактики государство гарантирует:
- **доступность** для граждан профилактических прививок;
- **бесплатное** проведение профилактических прививок, включенных в национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения;
- **разработку и реализацию** федеральных целевых программ и **региональных программ;**
- **использование** для осуществления иммунопрофилактики **эффективных иммунобиологических лекарственных препаратов;**

## **Обоснования для создания регионального календаря прививок**

- **«Вакцинозависимость» современного общества, отказ от вакцинации повлечет за собой рост заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний**
- **Интенсификация жизни, требующая от населения и общества значительных усилий по сохранению здоровья и благополучия**
- **Признание государством необходимости срочных мер по улучшению качества и продолжительности жизни населения**

## Этапы реализации регионального календаря прививок

- ◎ Программа *массовой* иммунизации против клещевого энцефалита – с 1995 г.
- ◎ Программа иммунизации *профессиональных групп риска* против гепатита В – с 1995 г.
- ◎ Программа *плановой* иммунизации детей против краснухи – с 1997 г.
- ◎ Программа *массовой* иммунизации детей и подростков против гепатита В – с 1999 г.
- ◎ Программа иммунизации *профессиональных групп риска* против гепатита А – с 2000 г.
- ◎ Программа *плановой* иммунизации детей против полиомиелита инаktivированной вакциной – с 2000 г.
- ◎ Программа *массовой* иммунизации *профессиональных, социально-возрастных групп риска* против гриппа – с 2002 г.
- ◎ Программа *плановой* иммунизации детей против гепатита А – с 2003 г. (дети 6-и летнего возраста); с 2008г. (дети в возрасте 20 месяцев).



# РЕГИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

	ГЕПАТИТ В	ТУБЕРКУЛЕЗ	ПНЕЙМО- КОККОВАЯ инфекция	ДИФТЕРИЯ	КОКЛЮШ	СТОЛБНЯК	ПОЛИОМИЕЛИТ	РОТАВИРУСНАЯ инфекция	ТЕТРАНИИЧНАЯ (СДНБ) инфекция	КОРЬ	КРАСЛУХА	Эпидемический ПАРОТИТ	ВЕТРЯНАЯ ОСПА	ГЕПАТИТ А	РАК ШЕЙКИ МАТКИ	КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ	ГРИПП
НОВОРОЖДЕННЫЕ первые 24 часа	ВАКЦИНАЦИЯ 1																
НОВОРОЖДЕННЫЕ первые 3-7 дней		ВАКЦИНАЦИЯ 2															
2 МЕСЯЦА			ВАКЦИНАЦИЯ 4														
3 МЕСЯЦА	ВАКЦИНАЦИЯ 2			ВАКЦИНАЦИЯ 1	ВАКЦИНАЦИЯ 1	ВАКЦИНАЦИЯ 1	ВАКЦИНАЦИЯ 6	ВАКЦИНАЦИЯ 7									
4,5 МЕСЯЦА				ВАКЦИНАЦИЯ 2	ВАКЦИНАЦИЯ 2	ВАКЦИНАЦИЯ 2	ВАКЦИНАЦИЯ 6	ВАКЦИНАЦИЯ 2									
6 МЕСЯЦЕВ	ВАКЦИНАЦИЯ 3			ВАКЦИНАЦИЯ 1	ВАКЦИНАЦИЯ 3	ВАКЦИНАЦИЯ 3	ВАКЦИНАЦИЯ 6										
7 МЕСЯЦЕВ									ВАКЦИНАЦИЯ 8								
8 МЕСЯЦЕВ									ВАКЦИНАЦИЯ 2								
12 МЕСЯЦЕВ										ВАКЦИНАЦИЯ 9	ВАКЦИНАЦИЯ	ВАКЦИНАЦИЯ	ВАКЦИНАЦИЯ 9				
15 МЕСЯЦЕВ																ВАКЦИНАЦИЯ 11	
18 МЕСЯЦЕВ				РЕВАКЦИНАЦИЯ 1	РЕВАКЦИНАЦИЯ 1	РЕВАКЦИНАЦИЯ 1	РЕВАКЦИНАЦИЯ 6	РЕВАКЦИНАЦИЯ 7									ВАКЦИНАЦИЯ 12
20 МЕСЯЦЕВ														ВАКЦИНАЦИЯ 1			
26 МЕСЯЦЕВ														ВАКЦИНАЦИЯ 2			
6 ЛЕТ				РЕВАКЦИНАЦИЯ 5	РЕВАКЦИНАЦИЯ 5	РЕВАКЦИНАЦИЯ 5				ВАКЦИНАЦИЯ 10	РЕВАКЦИНАЦИЯ	РЕВАКЦИНАЦИЯ					
7 ЛЕТ		20-й день МГУ РЕВАКЦИНАЦИЯ 1															ВАКЦИНАЦИЯ 13
13 ЛЕТ дети																	
14 ЛЕТ		20-й день МГУ РЕВАКЦИНАЦИЯ 2		РЕВАКЦИНАЦИЯ 2		РЕВАКЦИНАЦИЯ 2	РЕВАКЦИНАЦИЯ 6									РЕВАКЦИНАЦИЯ 14	
1 год - 17 лет по желанию, не бесплатно, в форме прививочного сертификата										ВАКЦИНАЦИЯ 15	ВАКЦИНАЦИЯ по схеме						
взрослые старше 18 лет по желанию, не бесплатно, в форме прививочного сертификата	ВАКЦИНАЦИЯ			РЕВАКЦИНАЦИЯ по 18 лет		РЕВАКЦИНАЦИЯ по 18 лет				ВАКЦИНАЦИЯ 16	ВАКЦИНАЦИЯ			РЕВАКЦИНАЦИЯ 17	ВАКЦИНАЦИЯ по схеме	ВАКЦИНАЦИЯ 18	ВАКЦИНАЦИЯ

## КАК ПРАВИЛЬНО ПОСТАВИТЬ ПРИВИВКУ?

**1**

**ПОДГОТОВКА  
К ВАКЦИНАЦИИ:**  
Осмотр у врача-педиатра.  
Подготовить ответы на вопросы врача о переносимости и имеющихся заболеваниях, наличии аллергических реакций, опыте и проявлении предыдущих прививок, индивидуальных особенностях (непереносимость, родовых травм и пр.) Вашего ребенка.

**2**

**НЕПОСРЕДСТВЕННО  
ПЕРЕД ВАКЦИНАЦИЕЙ:**  
Измерить температуру и исключить острые состояния.

**3**

**ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ:**  
30 минут – обязательное наблюдение врача.  
Уход: 30 минут после вакцинации, обязательно расскажите врачу – возможные реакции на введенную вакцину и симптомы, на которые надо обратить внимание в ближайшие дни, — что нужно делать в случае обращения в экстренные службы.

Дополнительно введено 6 новых прививок в Региональный календарь профилактических прививок

# Основы успеха реализации регионального календаря профилактических прививок



## **Вектор развития календаря профилактических прививок**

<b>Региональный</b>	<b>Национальный</b>
<b>Корь: ревакцинация в 6 лет 1981 г.</b>	<b>Корь: ревакцинация 1986 г.</b>
<b>Гепатит В: 1994 г.</b>	<b>Гепатит В: 2001 г.</b>
<b>Грипп: 1998 г.</b>	<b>Грипп: 2007 г.</b>
<b>Краснуха: вакцинация 1998 г.</b>	<b>Краснуха: 2007 г.</b>
<b>Полиомиелит: ввели инактивированную вакцину в 2004 г.</b>	<b>Полиомиелит: 2007 г.</b>
<b>Гемофильная инфекция: 2008 г.</b>	<b>Гемофильная инфекция: 2011 г.</b>

**Необходимо желание медиков заниматься вакцинопрофилактикой**



# Вектор развития календаря профилактических прививок

**Региональные  
календари**

**Свердловская область  
Москва  
Московская область  
Ленинградская область  
Челябинская область  
Удмуртия  
Пермский край  
Тюменская область**



**Национальный календарь  
профилактических  
прививок  
Российской Федерации**



Приказ Минздрава России  
от 21.03.2014 г. №125/н

«Об утверждении Национального календаря  
профилактических прививок и календаря  
прививок по эпидемическим показаниям»,  
***предусматривающий вакцинацию  
против 12 инфекций***

## **НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК**

<b>Возраст, контингент</b>	<b>Наименование прививки</b>
<b>Новорожденные (в первые 12 часов жизни)</b>	<b>Первая вакцинация против гепатита В (V1)</b>
<b>Новорожденные (3-7 дней)</b>	<b>Вакцинация против туберкулеза (V)</b>
<b>1 месяц</b>	<b>Вторая вакцинация против гепатита В</b>
<b>2 месяца</b>	Третья вакцинация против гепатита В3 (дети из групп риска) <b>Первая вакцинация против пневмококковой инфекции</b>
<b>3 месяца</b>	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита (V1) Первая вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)
<b>4,5 месяца</b>	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита (V2) Вторая вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска) <b>Вторая вакцинация против пневмококковой инфекции</b>
<b>6 месяцев</b>	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита (V3) Третья вакцинация против гепатита В (V3) Третья вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)

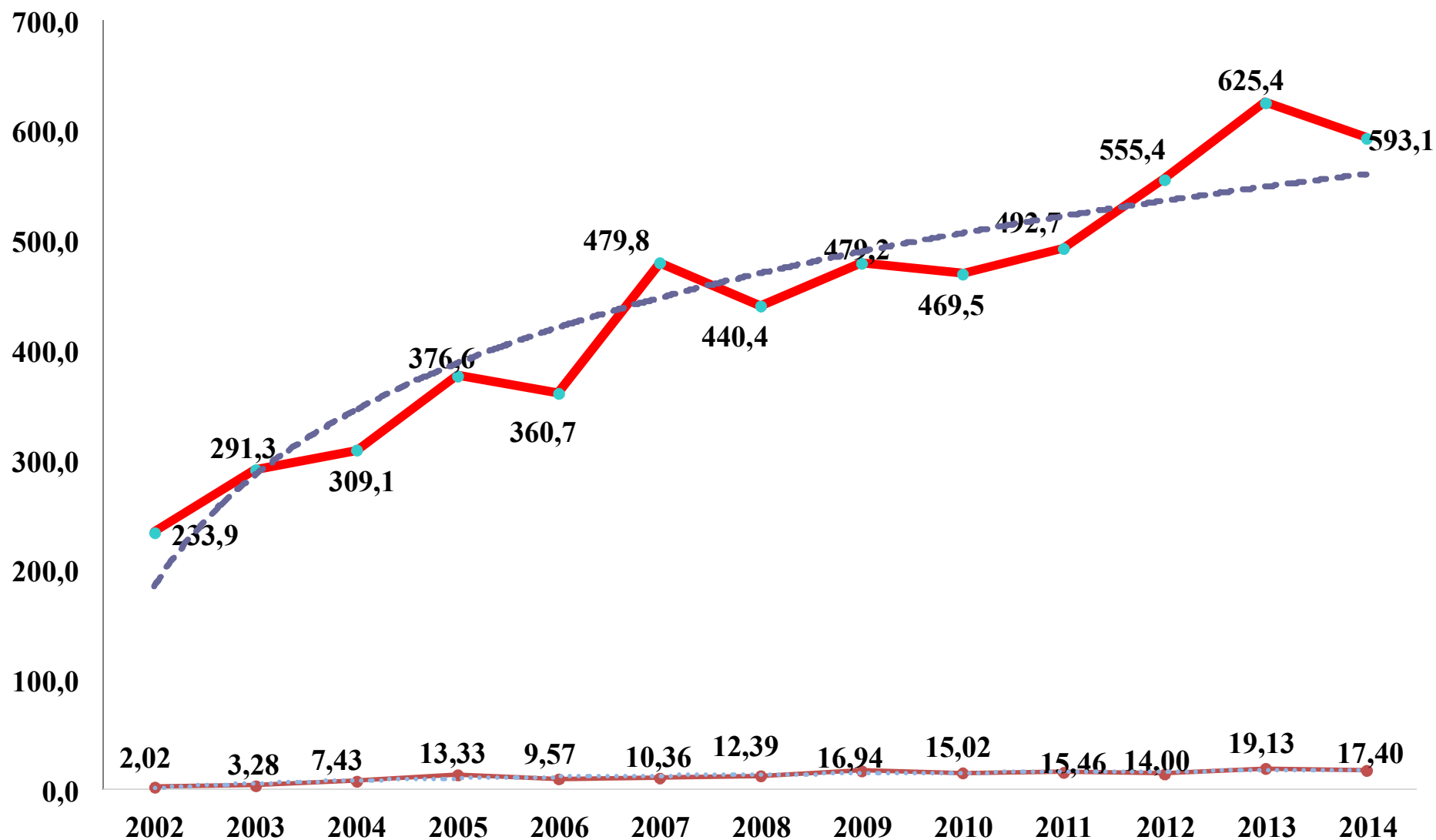
## **НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК**

<b>Возраст, контингент</b>	<b>Наименование прививки</b>
<b>12 месяцев</b>	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита Четвертая вакцинация против гепатита В (группы риска)
<b>15 месяцев</b>	<b>Ревакцинация против пневмококковой инфекции</b>
<b>18 месяцев</b>	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита Первая ревакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)
<b>20 месяцев</b>	Вторая ревакцинация против полиомиелита
<b>6 лет</b>	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
<b>6-7 лет</b>	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка Ревакцинация против туберкулеза
<b>14 лет</b>	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка Третья ревакцинация против полиомиелита

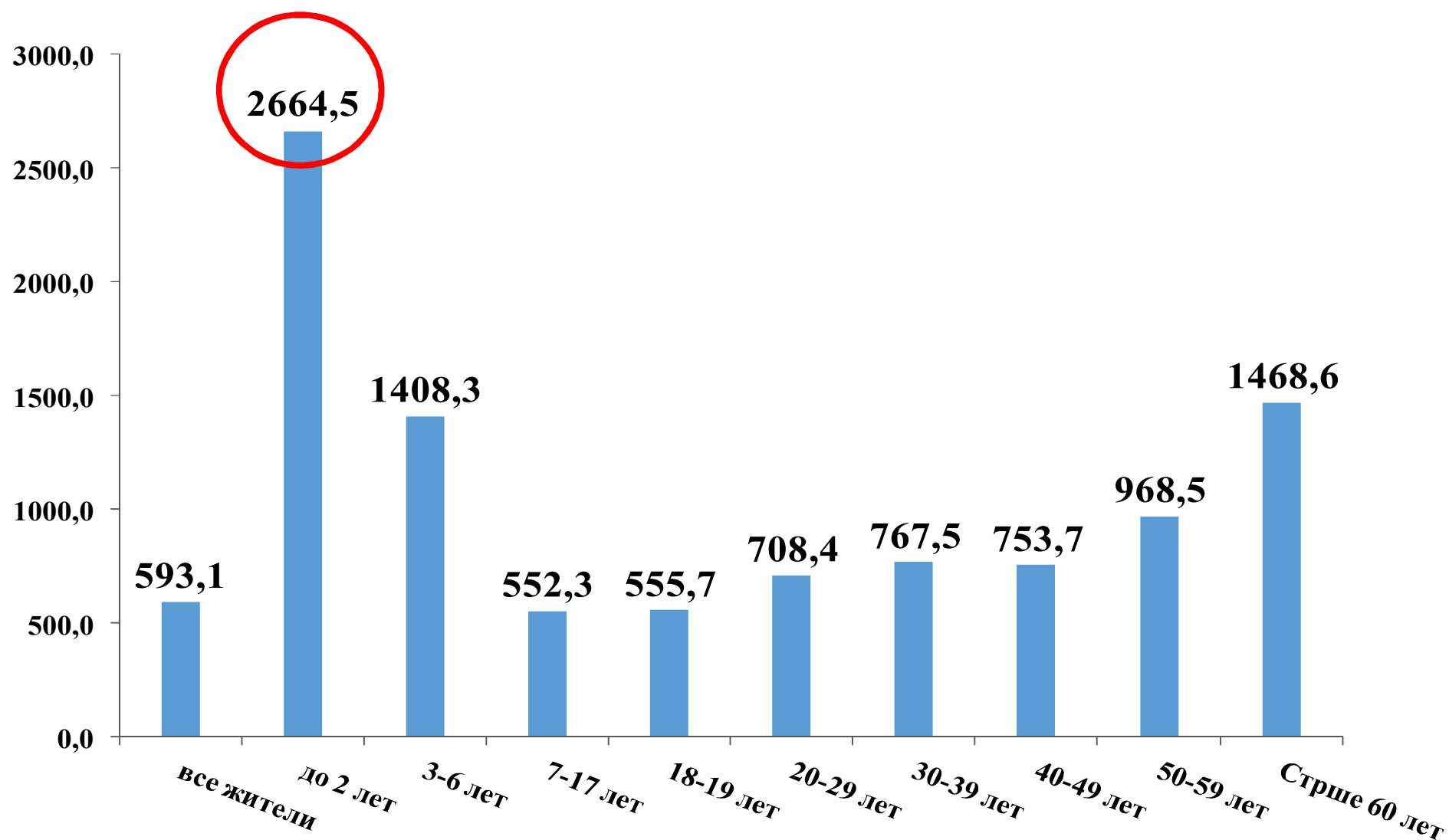
# Опасность пневмококковой инфекции явно недооценивается

- Одна из наиболее распространенных бактериальных инфекций человека (ВОЗ)
  - в среднем **1,6 миллионов** смертей в год, из них 0,7-1,1млн.дети
  - Более **40%** смертей детей 0- 5 лет вызваны пневмококками
- *S. pneumoniae* является наиболее частой причиной пневмонии у взрослых, в т.ч. в России, Европе и США (внебольничная пневмония - до 76% от этиологически расшифрованных случаев среди взрослых пациентов и до 94% — у детей)
- Основная причина бактериальных инфекций среднего уха, синуситов, которыми болеет практически каждый ребенок, часто повторно (*Str. pneumoniae* вызывает отит в 30—50% случаев, а синусит — в 40—60%)

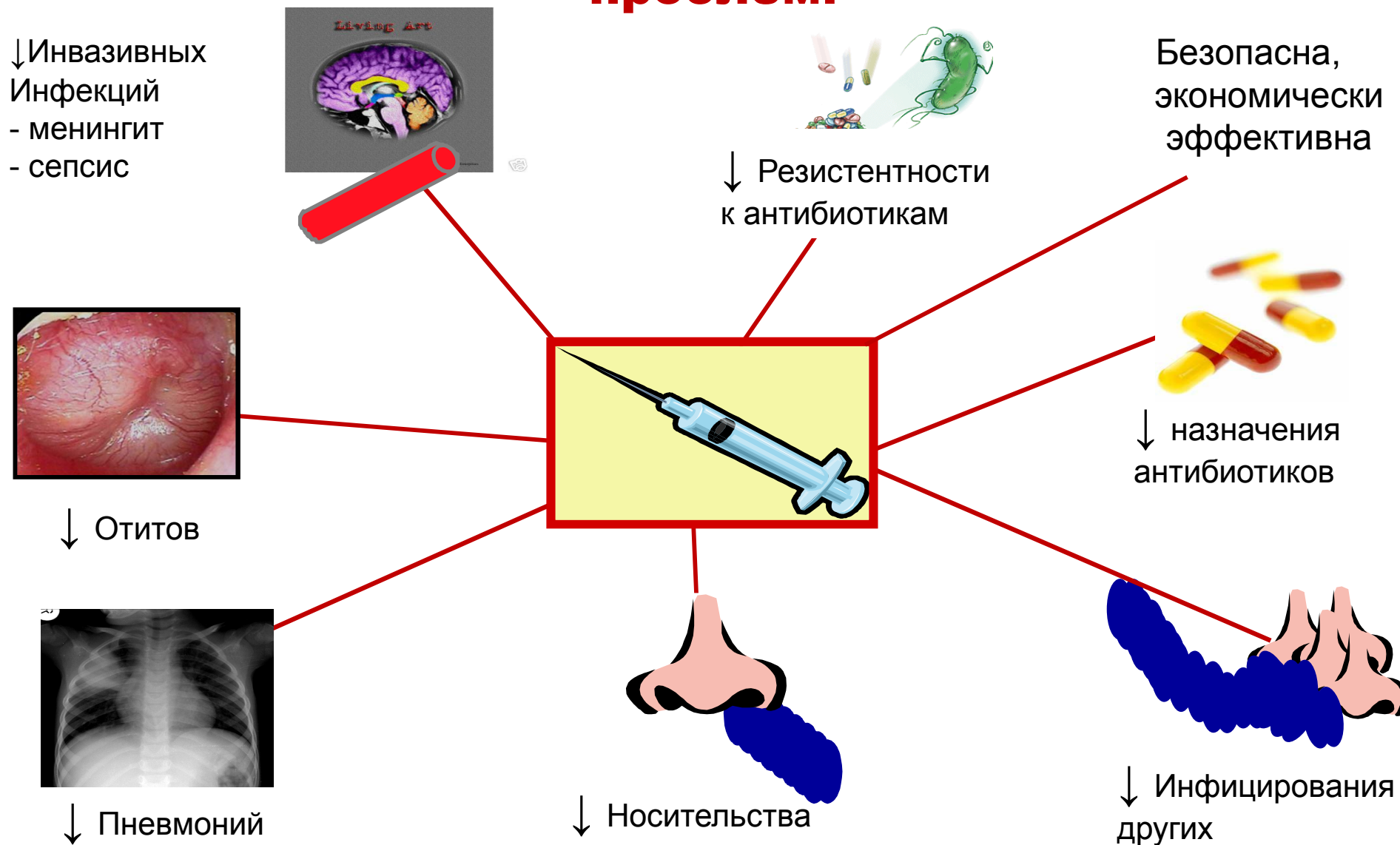
# Многолетняя динамика заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний в Свердловской области (показатель на 100 тыс. населения)



**Заболеваемость пневмонией в различных возрастных группах в Свердловской области за 2014 год  
(показатель на 100 тыс. населения)**

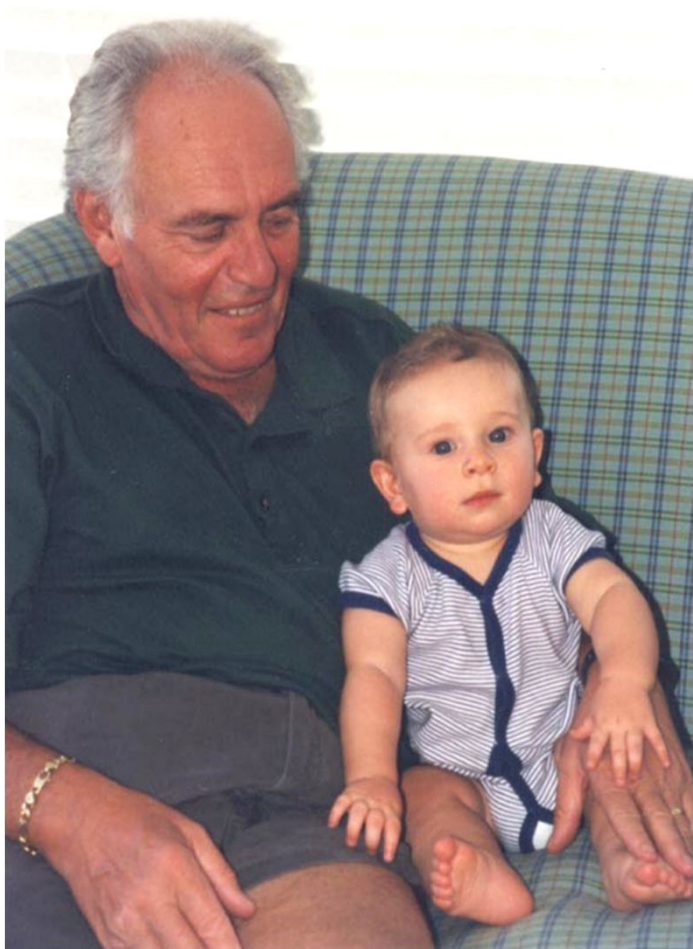


# Вакцинация может ПРЕДОТВРАТИТЬ много проблем!





# Эффект непрямой популяционной защиты



В результате внедрения  
национальных программ  
**универсальной иммунизации детей**

**55% снижение** заболеваемости  
**пневмококковой инфекций у**  
**взрослых**, не получавших прививок

за счет снижения распространения  
инфекции в семьях и популяции в целом

**= Эффект непрямого  
популяционного  
иммунитета\***

\*Эффект документально подтвержден на июль 2008г. в США, Канаде и Австралии

# Сравнение полисахаридных и конъюгированных вакцин

- **Не** эффективна у детей до 2 лет
- **Не** влияет на носительство *S.pneumoniae*
- **Не** приводит к популяционному иммунитету
- Бустер – **мало эффективен**

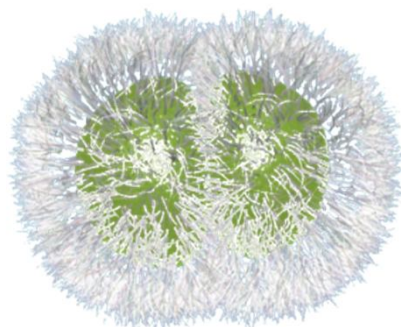
- Т-зависимые
- Могут применяться с периода новорожденности
- Иницируют формирование клеток памяти
- Выражен бустер-эффект
- Эффективны у лиц с **иммунодефицитными** состояниями

## Полисахаридные вакцины

Основной антиген, защищающий от заболеваний, вызываемых *S. pneumoniae*



*Streptococcus pneumoniae*



Полисахаридная вакцина, **конъюгированная** с белком-носителем

Улучшенный иммунный ответ у детей младшего возраста

# Пневмококковые вакцины

PCV7 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

2001

Белок носитель  
- CRM<sub>197</sub> дифтерии



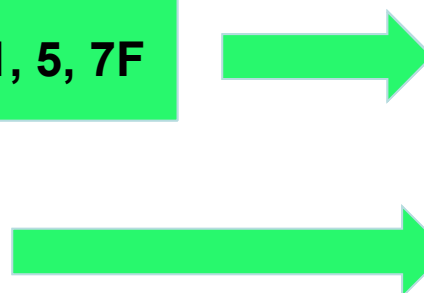
Защита от основных  
серотипов  
пневмококка

Снижение риска  
острых средних  
отитов на **6-7%**

**ПКВ 10  
PHiD-CV10** 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F **1, 5, 7F**

2009

Белок носитель –  
протеин Д  
нетипируемой  
гемофильной палочки



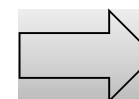
**Увеличивает защиту** от  
самых распространенных  
серотипов пневмококка (до  
90%)

**Дополнительная защита**  
от инфекций верхних  
дыхательных путей  
и **снижение риска**  
**острых средних отитов**  
на **34%**

PCV13 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 1, 5, 7F **3, 6A, 19A**

2010

Белок носитель  
- CRM<sub>197</sub> дифтерии



Увеличивает защиту от  
самых  
распространенных  
серотипов пневмококка  
(до 90%)

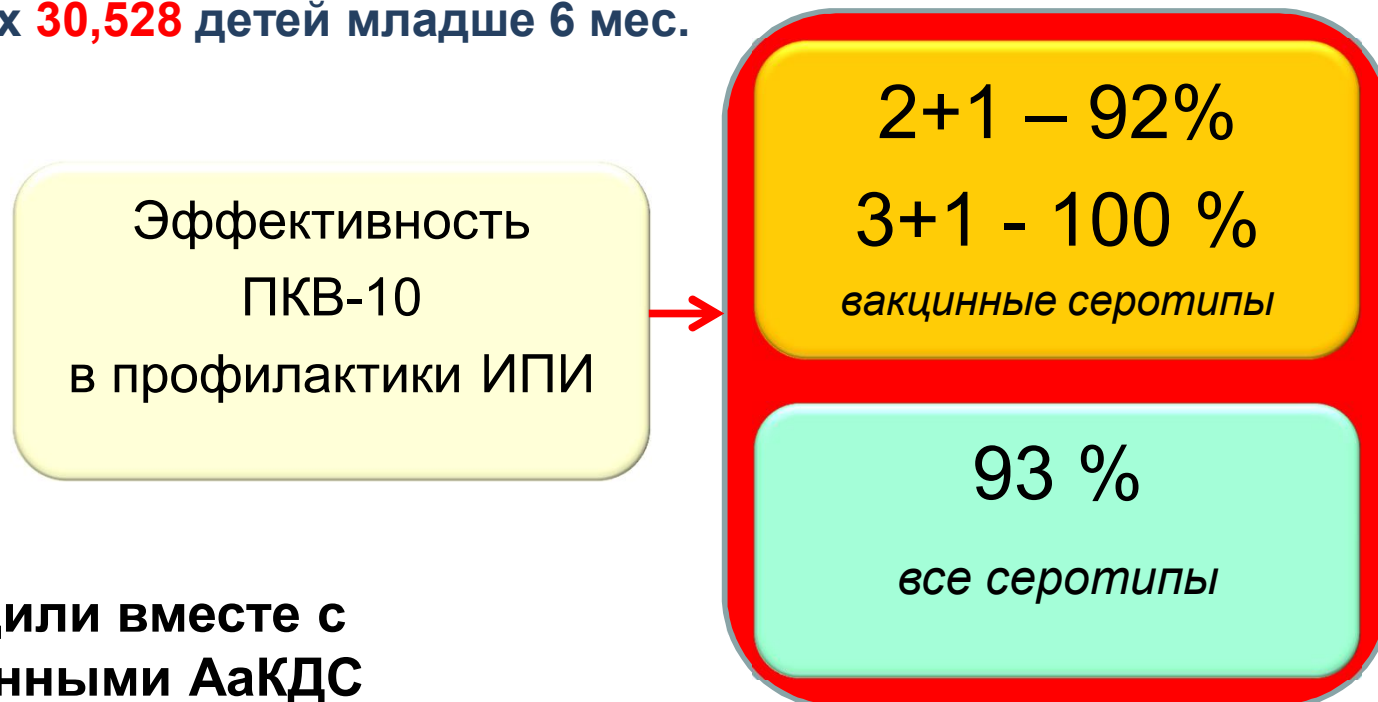
Снижение риска острых  
средних отитов на **6-7%**

# Широкомасштабное исследование эффективности ПКВ-10 в реальной практике, проведенное в Финляндии\*



- Рандомизированное двойное слепое исследование фаза III/IV у детей младше 19 мес.

Включено **47 369** детей для оценки эффективности в отношении ИПИ  
– Из них **30,528** детей младше 6 мес.



**ПКВ-10 вводили вместе с  
комбинированными АаКДС**

\*Arto A Palmu et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. Lancet 2013; 381: 214–22

# Эффективность в профилактике носительства пневмококков\*



Снижение на **36%**  
носительства пневмококков у  
детей, получивших полный курс  
вакцинации ПКВ 10 (3+1)

Примечание: охват первой прививкой ~ 90% для первой дозы

\*Andrade A, *et al.* WSPID 2011, Melbourne, Australia, Abstract 670.

**Пилотный проект по оценке влияния  
вакцинации на заболеваемость  
пневмококковой инфекцией детей до 5  
лет в четырех муниципалитетах  
Свердловской области**

**(Асбестовский ГО, Качканарский ГО, Полевской ГО,  
г. Ревда)**

# Пилотный проект по оценке влияния вакцинации на заболеваемость пневмококковой инфекцией детей до 5 лет в четырех МО Свердловской области

	6 нед.-6 мес.		7-11 мес.		12-23 мес.		2-5 лет		Привито	Охват
	V (3прив)	Охват (%)	V (3прив)	Охват (%)	V (2прив)	Охват (%)	V (2прив)	Охват (%)		
Качканар	23	10,9	70	26,9	270	56,3	1072	60,1	1435	52,5
Асбест	380	89,2	364	98,4	786	86,5	1348	38,4	2878	55,1
Полевско й	36	8,6	289	56,3	777	76,6	2478	64,4	3580	61,8
Ревда	24	6,5	194	49,1	536	69,5	2310	99,9	3064	79,6
Др. города*							7350	7,9	7350	5,03

**В проекта привито вакциной Синфлорикс 18307  
детей**

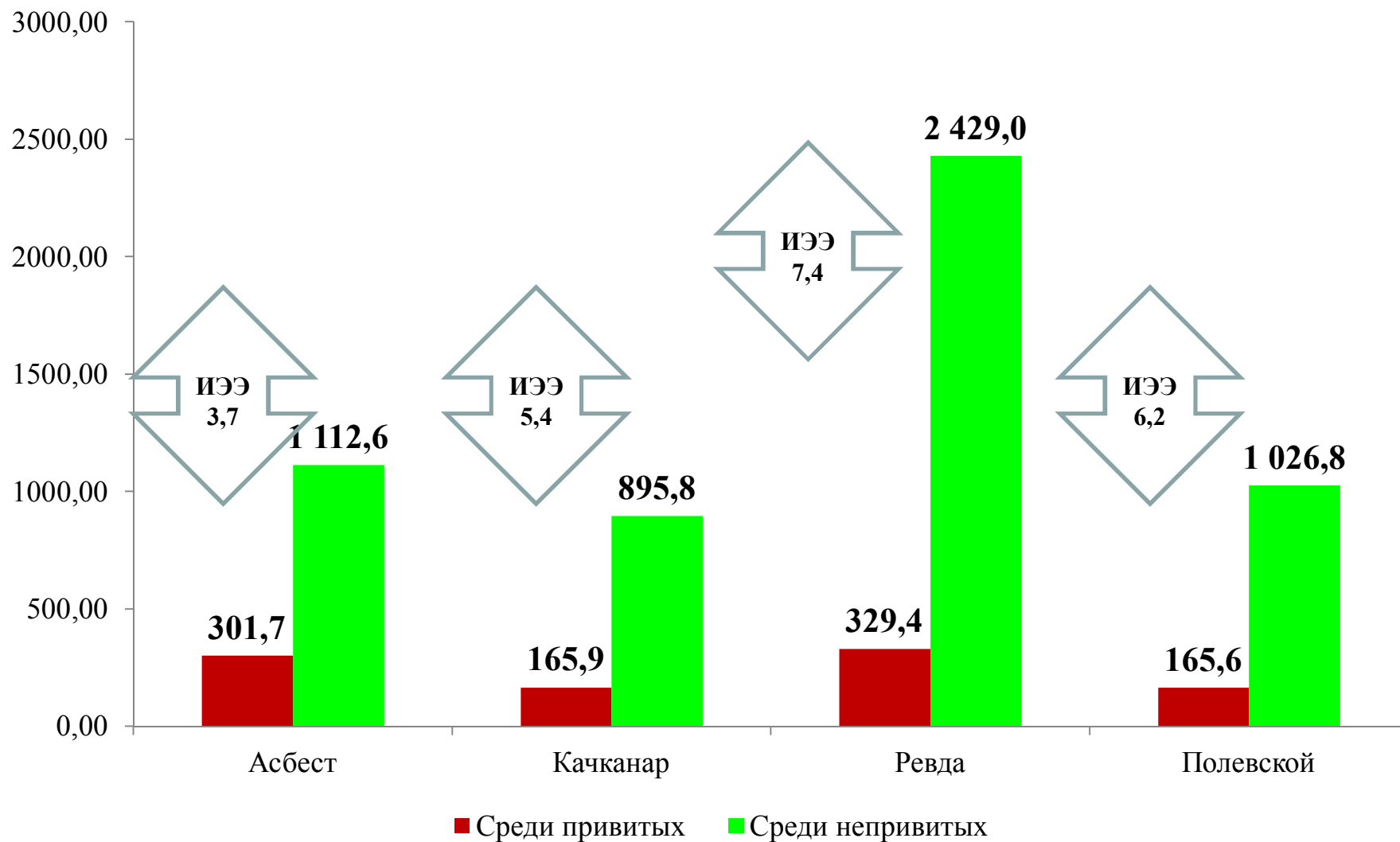
\* В.Пышма, Кушва, В.Тура, Первоуральск, Алапаевск, Каменск-Уральский, Красноуфимск, Ачит, Шаля, Тугулым, Екатеринбург

**В рамках пилотного проекта зарегистрированы  
поствакцинальные нежелательные явления в городах:  
Асбест, Красноуфимск и Екатеринбург  
(всего в этих городах использовано 9750 доз)**

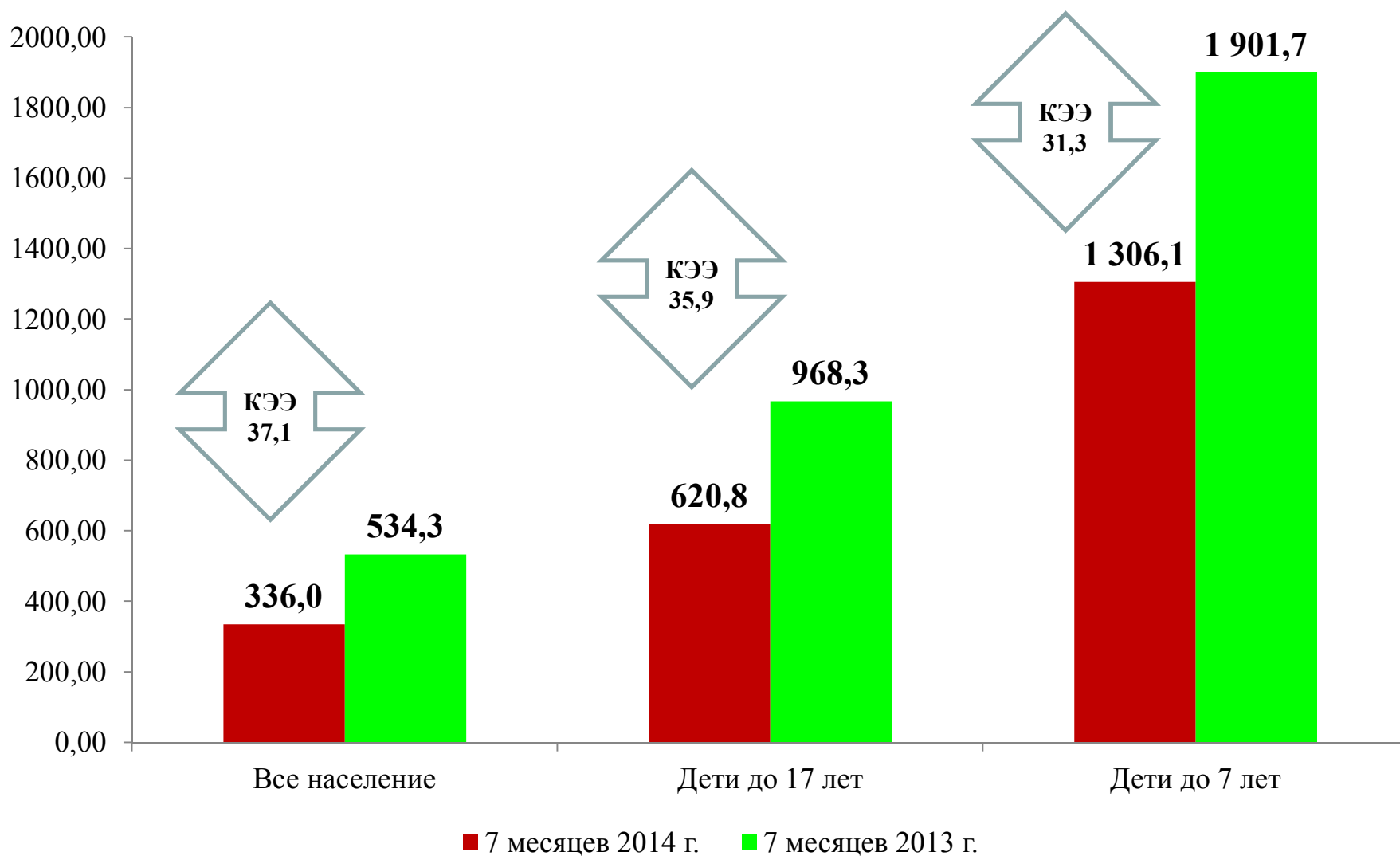
Характер осложнения	Возраст				Итого
	6 нед.- 6 мес.	7-11 мес.	12-23 мес.	2-5 лет	
Раздражительность			2	2	4 (3,9%)
Боль в месте инъекции			2	3	5 (4,9%)
Покраснение в месте инъекции		5	7	35	47 (45,6%)
Припухлость в месте инъекции		1	3	9	13 (12,6%)
Лихорадка		3	2	26	31 (30,1%)
Уплотнение и геморрагия в месте инъекции			2	1	3 (2,9%)
Другие					
<b>Итого</b>		<b>9 (8,3%)</b>	<b>18 (17,5%)</b>	<b>76 (73,8%)</b>	<b>103 (1,1%)</b>



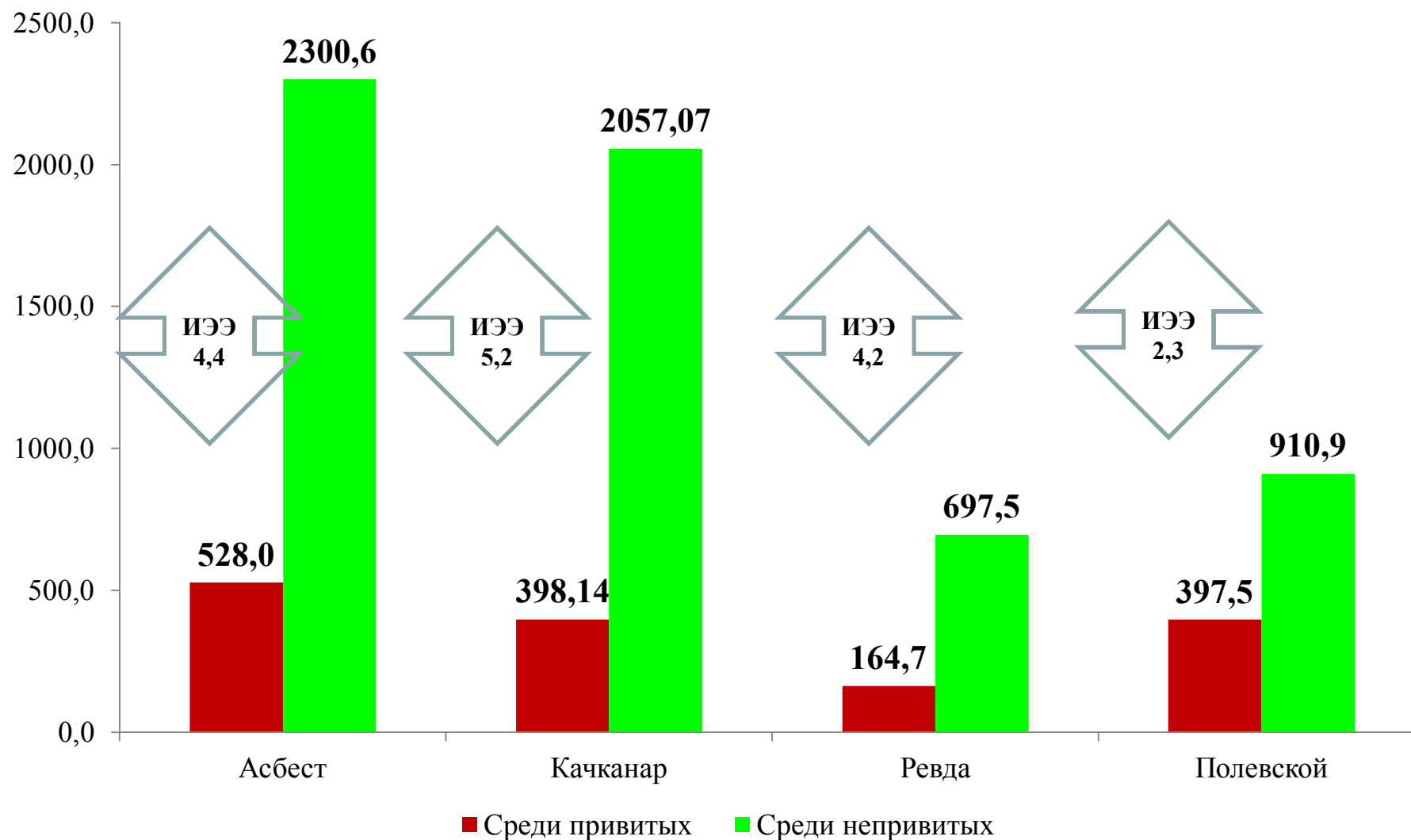
# Заболееваемость пневмоний среди детей до 6 лет за 7 мес. 2014 года



# Популяционный эффект вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в г. Асбест



# Заболееваемость отитами среди детей до 6 лет за 7 мес. 2014 года



Расширение сферы иммунопрофилактики  
привело к появлению большого числа вакцин  
с доказанной эффективностью.

Возможно ли их применение в виде моновакцин?

**НЕТ!**

Выход есть?

**СОЗДАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН!**

## **РПИ ВОЗ определяет идеологию современной вакцинопрофилактики:**

- + Вакцинопрофилактика в XXI веке будет ориентирована на постепенное расширение числа контролируемых инфекций,
- + Создание комбинированных вакцин (уменьшение числа инокуляций, сокращение визитов в медицинские учреждения, упрощение календаря профилактических прививок, снижение затрат на вакцинацию).

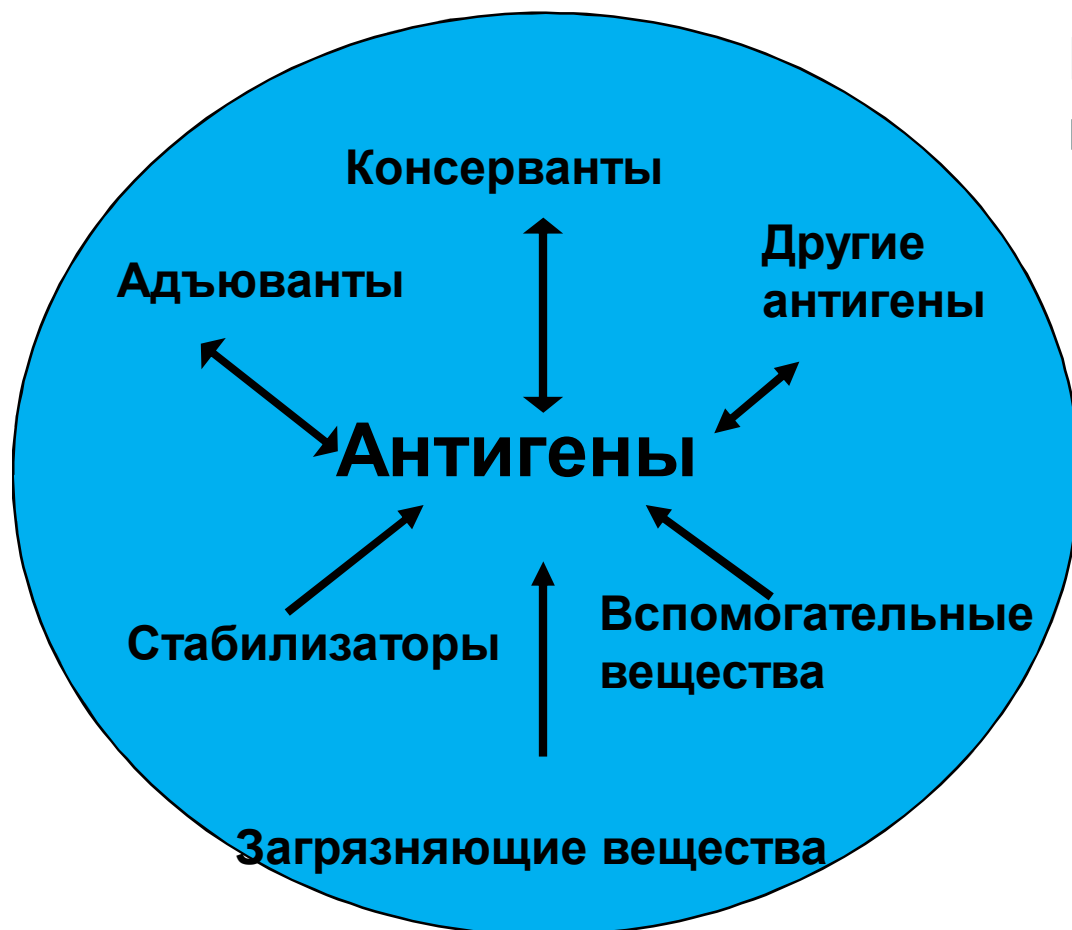
**В первые два года жизни ребенку  
делают около 18-20 уколов**



# Сравнительная характеристика инъекционной нагрузки в национальных календарях России, странах Европы и США у детей первых 2 лет жизни

Страны	число инфекций	инф.		1-2 года		дети до 2 лет (всего)	
		все	гр.риска	все	гр.риска	все	гр.риска
Россия	11 инфекций	туберкулез дифтерия коклюш столбняк гепатит В полиомиелит, гемоф.инф.	то же	дифтерия коклюш столбняк полиомиелит корь эп.паротит краснуха, гемоф.	то же		
		10 инъекций	11	4 инъекции	5	14 инъекций	16
Европа	13-14 инфекций	туберкулез дифтерия коклюш столбняк гепатит В полиомиелит ХИБ пневмо	то же	дифтерия коклюш столбняк полиомиелит корь эп.паротит краснуха ветряная оспа менингокок. инф. пневмокок. инф	то же		
		6 инъекций	7	5 инъекций	5	11 инъекций	12
США	15 инфекций	дифтерия коклюш столбняк гепатит В полиомиелит ХИБ пневмо	то же	дифтерия коклюш столбняк полиомиелит корь эп.паротит краснуха ветряная оспа менингокок. инф. пневмокок. инф ВГА	то же		
		7 инъекций	7	6 инъекций	6	13 инъекций	13

# Потенциальные барьеры на пути создания комбинированных вакцин



## Возможные отрицательные последствия

- Снижение иммуногенности
- Повышение реактогенности
- Укорочение срока годности
- Сложность производства



**Комби-вакцины - это не только удобство для врача, но и повышение комплаентности для родителей:**

- ✓ **снижение инъекционной нагрузки**
- ✓ **уменьшение количества визитов**
- ✓ **высокая эффективность**
- ✓ **низкая реактогенность**
- ✓ **отсутствие консервантов**
- ✓ **гибкие схемы**

***Комбинированные поливалентные вакцины  
– неперемнное условие внедрения новых  
вакцин***

# «ТРЕБОВАНИЯ ПО ОХВАТУ ВАКЦИНАЦИЕЙ...» нормативная база

- Приказ Минздравсоцразвития России №283 от 19 апреля 2007 г. «Критерии оценки эффективности работы врача – педиатра участкового».
- п. 4.1 Оценка профилактической работы врачей-педиатров участковых по следующим показателям:
- «полнота охвата профилактическими прививками детей в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.
- Полнота охвата профилактическими прививками детей должна составлять не менее 95% от общего числа детей подлежащих прививкам...»



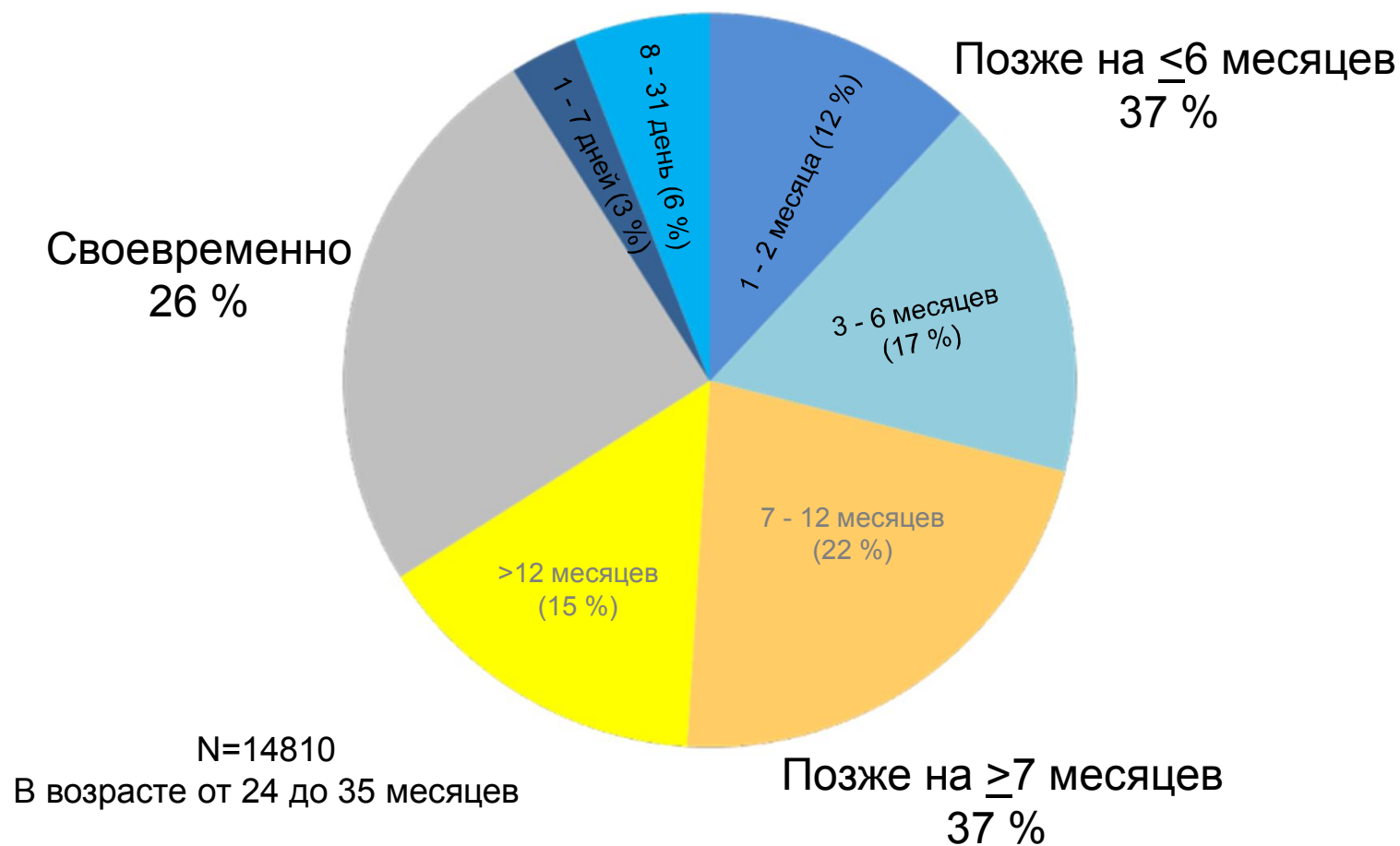
## Своевременность и высокий охват вакцинацией – реальность или проблема?

В России достигнут высокий процент (95% и выше) охвата детей основными прививками

Однако, эту цифру надо уменьшить - реальный охват, видимо, ниже, что выяснилось при:

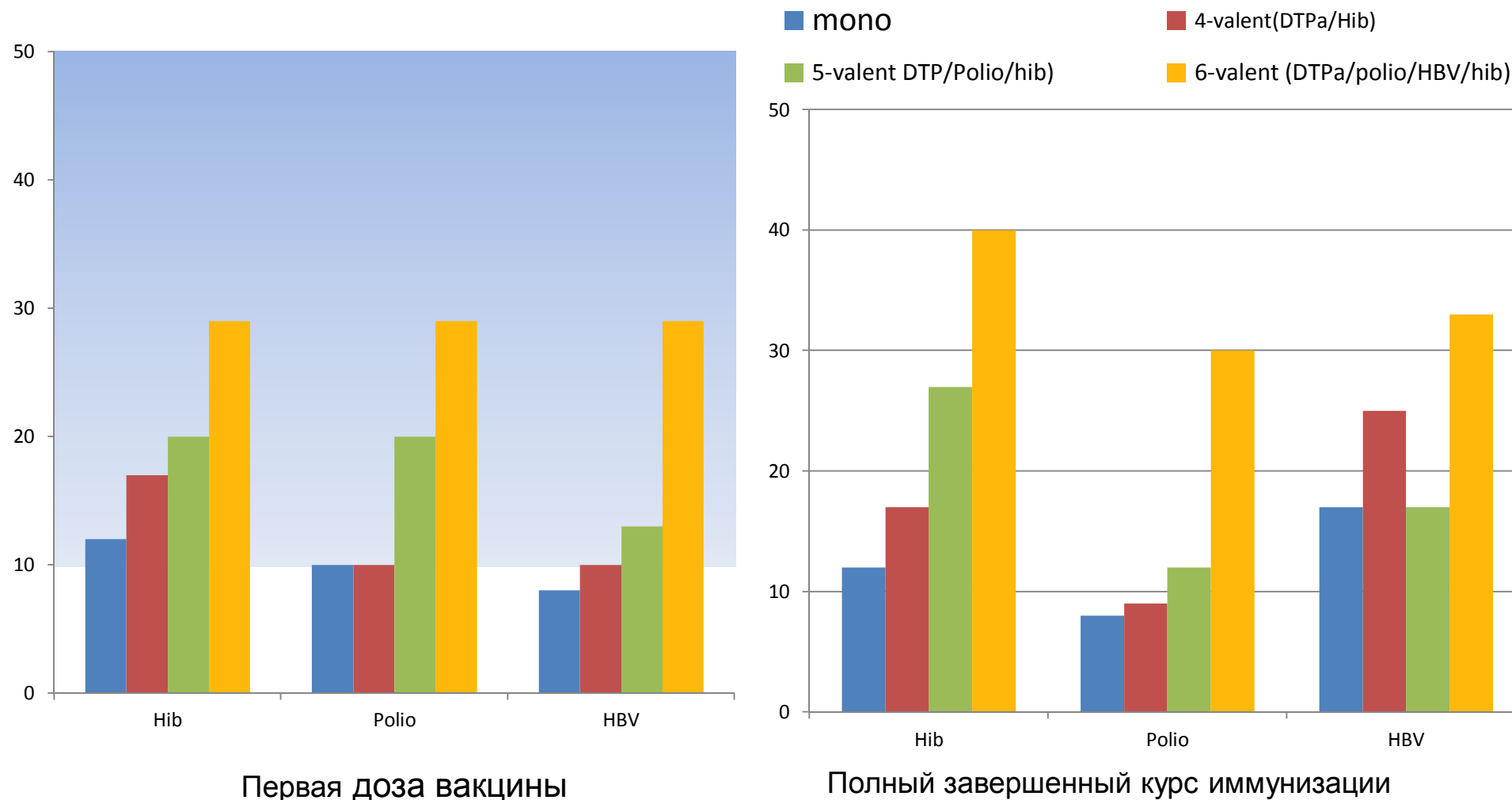
- анализе заболеваемости **корью в 2009-2012 гг.** – среди заболевших было много лиц с «документально подтвержденными» прививками
- анализе заболеваний **полиомиелитом во время заноса из Таджикистана** – болели только не привитые, но у части также были отметки о прививках
- изучении **заболеваемости коклюшем** – сохранением ее на относительно высоком уровне при очень высоких цифрах

# Данные о своевременности проведения вакцинации детей ( на примере США )



# Гекса-аАКДС вакцина\* - своевременность вакцинации

% детей (n=2701) в Германии (1996–2003 г. р.) вакцинированных вовремя<sup>1</sup>



1. Kalies H, Grote V, Verstraeten T, et al. The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:507–12

# **Без комбинированных вакцин трудно расширять Календарь**

В России производится всего 2 комбинированные вакцины БубоКок – АКДС + ВГВ и Дивакцина – корь-паротит

## **Зарубежные комбинированные вакцины:**

Приорикс, MMR-II – корь + краснуха + паротит

Приорикс-тетра – корь+краснуха+паротит+ветряная оспа (лицензируется)

## **Вакцины включают бесклоточный коклюшный компонент – АаКДС:**

Инфанрикс/Хиберикс в 1 шприце – АаКДС + ХИБ (ИПВ и ВГВ)

Тетраксим - АаКДС + ИПВ

Пентаксим - АаКДС + ИПВ + ХИБ (ВГВ)

Инфанрикс - Гекса - АаКДС + ИПВ + ХИБ + ВГВ

Инфанрикс Пента - АаКДС + ХИБ + ВГВ

Инфанрикс – ИПВ– Хиб (лицензируется)

**Использование комбинированных вакцин позволяет расширить Календарь  
без увеличения числа инъекций**

# Имеется ли риск антигенной перегрузки у детей младшего возраста?

- Иммунная система ребенка может замещать 2 миллиарда CD4<sup>+</sup> Т-клеток за сутки
- Использование комбинированных вакцин снижает антигенную нагрузку

# Ослабляют ли комбинированные вакцины иммунную систему ребенка?

- Протективный иммунитет у новорожденных развивается в течение нескольких дней, с возраста 1 мес. ответ не отличается от такового у более старших <sup>1</sup>
- Теоретически, иммунная система способна отвечать одновременно на 10 000 000 вакцинных антигенов, введенных одновременно <sup>2</sup>
- Не отмечено повышение риска последующего инфицирования у вакцинированных детей по сравнению с невакцинированными <sup>3,4</sup>

1. Siegrist *Vaccine* 2001;19:3331–46

2. Offit *et al. Pediatrics* 2002;109:124–9

3. Black *et al. Am J Dis Child* 1991;145:746–9

4. Otto *et al. J Infect* 2000;41:172–5



# Введение комбинированных АаКДС-вакцин снижает антигенную нагрузку

1960 год			1980 год			2015 год	
Вакцина	Белки		Вакцина	Белки		Вакцина	Белки/ полисахариды
Дифтерия	1	АаКДС	Дифтерия	1	Гексавакцина	Дифтерия	1
Столбняк	1		Столбняк	1		Столбняк	1
Коклюш	3000		Коклюш	3000		Коклюш	3
Полиомиелит	15		Полио	15		Полио	15
						ХиБ	2
						Гепатит В	1
Натуральная оспа	200					Пневмококки	14
			Корь	10		Корь	10
			Паротит	9		Паротит	9
			Краснуха	5		Краснуха	5
Всего	3217		Всего	3041		Всего	56

# Гексавалентная вакцина

## 1 инъекция = 6 вакцин



**СНИЖЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ НАГРУЗКИ: с 18 до 7 у  
детей первых 2-х лет жизни**



## **Насколько эффективны и безопасны прививки, проводимые согласно существующим календарям?**

- Ряд родителей считает, что прививки в более позднем возрасте «лучше» (безопаснее ?, эффективнее ?...?), и не прививают детей своевременно (таких в США – около 50%)

R. Sears The vaccine book NY Little Brown, 2007

**Это заблуждение – прививки детей 1-го полугодия проходят более гладко, т.к. в этом возрасте меньше интеркурентных инфекций**

- Современные календари предусматривают до 25 инъекций (в США 24 до возраста 2 лет), часто до 5 инъекций сразу. Детальное исследование Ин-том Медицины США, признало его безопасным (IOM,. 2013)

**Это число, тем не менее, желательно сократить, и в этом помогает Гекса вакцина, без которой дальнейшее расширение Календаря затруднительно**

Institute of Medicine. Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies. 2013

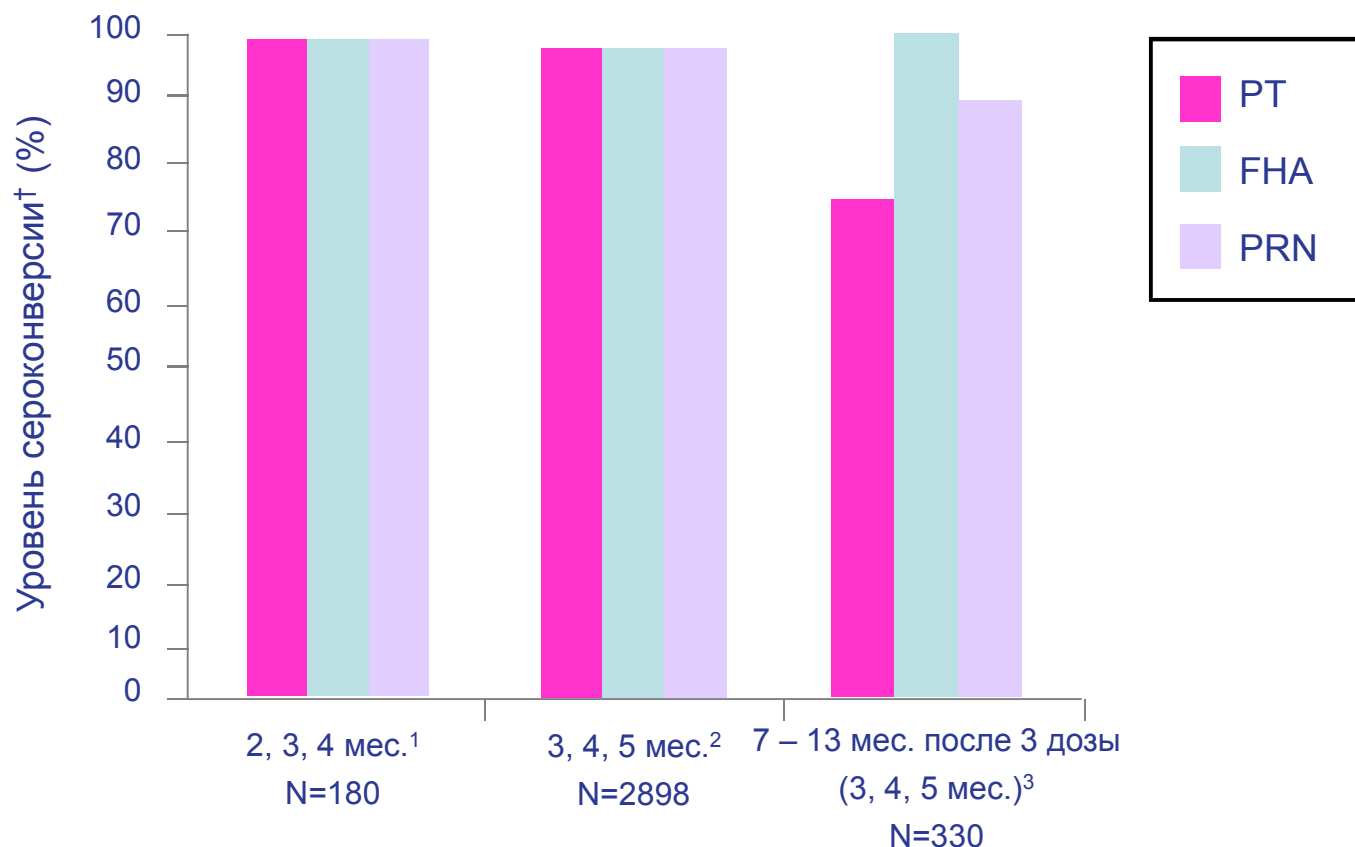
## Место Гексавакцины\* в Национальном календаре

Возраст, мес									
0	1	2	3	4,5	6	12	15	18	20
С использованием АКДС, <b>19-20</b> инъекций									
ВГВ БЦЖ	ВГВ	ПКВ	АКДС ИПВ Хиб	ПКВ, АКДС ИПВ, Хиб	Бубо-Кок, (АКДС, ВГВ) ОПВ, Хиб	Корь– Паротит Красну- ха	ПКВ	АКДС Хиб ОПВ	ОПВ
2	1	1	3	4	3-4	2	1	2	
С использованием комбинированных вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом, <b>11</b> инъекций									
ВГВ БЦЖ	-	<b>Гекса</b> ПКВ	-	<b>Гекса</b> ПКВ	<b>Гекса</b>	Корь- Паротит- Краснуха	ПКВ	Инфан рикс +Хибе рикс ОПВ	ОПВ
2		2		2	<b>1</b>	2	1	1	

# Эффективность ГЕКСА-АаКДС ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ВАКЦИНАЦИИ не отличается от монопрепаратов:

Антитела	Серопротективный титр/ концентрация	% пациентов, у которых выявлены антитела в защитной концентрации
Анти-D	$\geq 0,1$ МЕ/мл <sup>†</sup>	100
Анти-T	$\geq 0,1$ МЕ/мл <sup>†</sup>	100
Анти-HBs	$\geq 10$ мМЕ/мл	97,5
Анти-полио 1	Разведение $\geq 1:8$	100
Анти-полио 2	Разведение $\geq 1:8$	96,9
Анти-полио 3	Разведение $\geq 1:8$	100
Анти-PRP <small>† По данным ELISA</small>	$\geq 0,15$ мкг/мл	100

# Гекса-АаКДС вакцина\* в профилактике коклюша



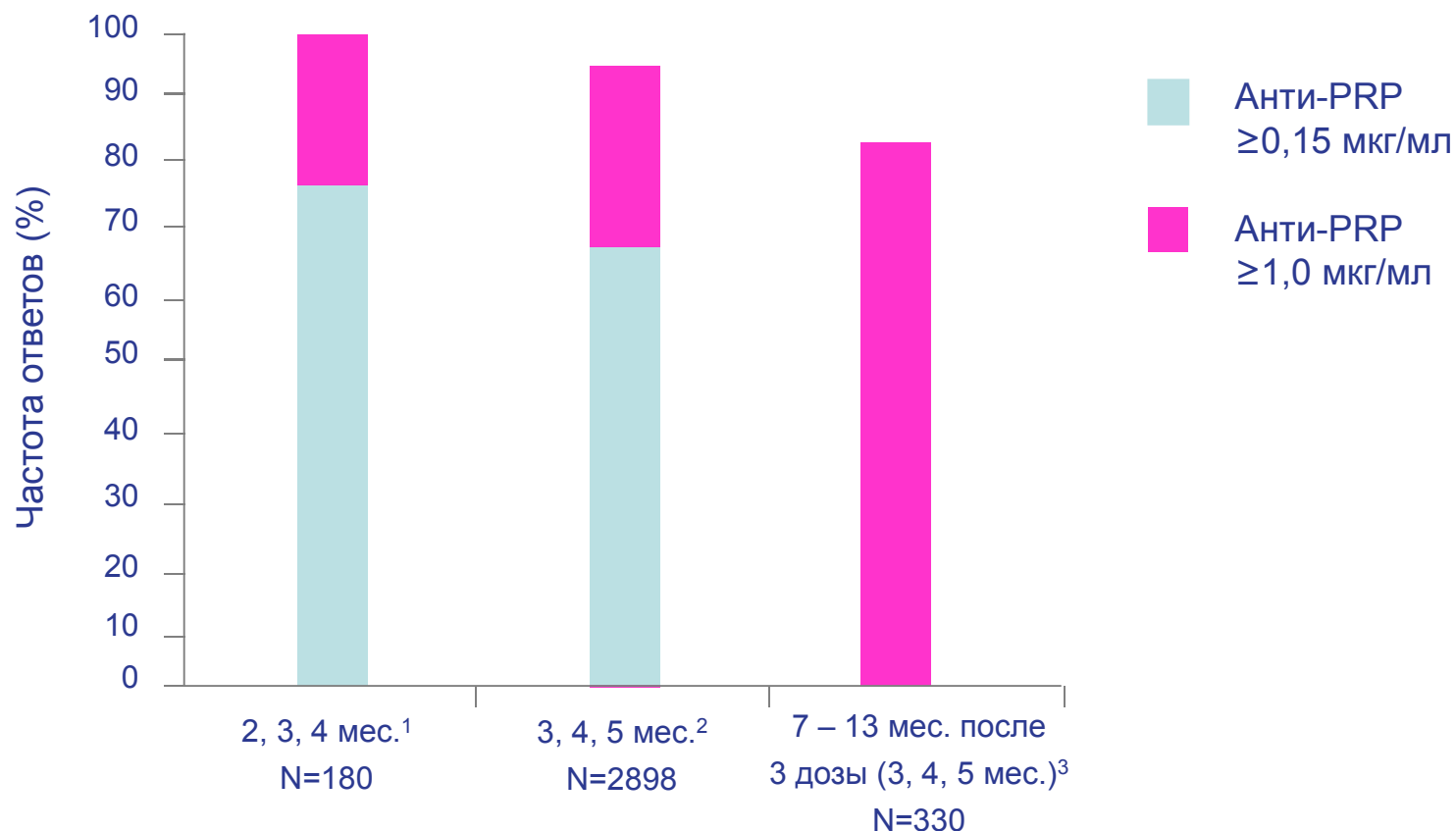
†Титр  $\geq 5$  ME/мл, если изначально пациент был серонегативным, или, если пациент серопозитивным,  $\geq$  исходного титра

1. Schmitt et al. J Pediatr 2000;137:304–13. 2. Zepp et al. Vaccine 2004;22:2226–33.

Инфанрикс Гекса \* (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной) - зарегистрированная торговая марка компании ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.

За дополнительной информацией обращайтесь: ГлаксоСмитКляйн, Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

# Гекса-АаКДС вакцина \* в профилактике ХИБ-инфекции



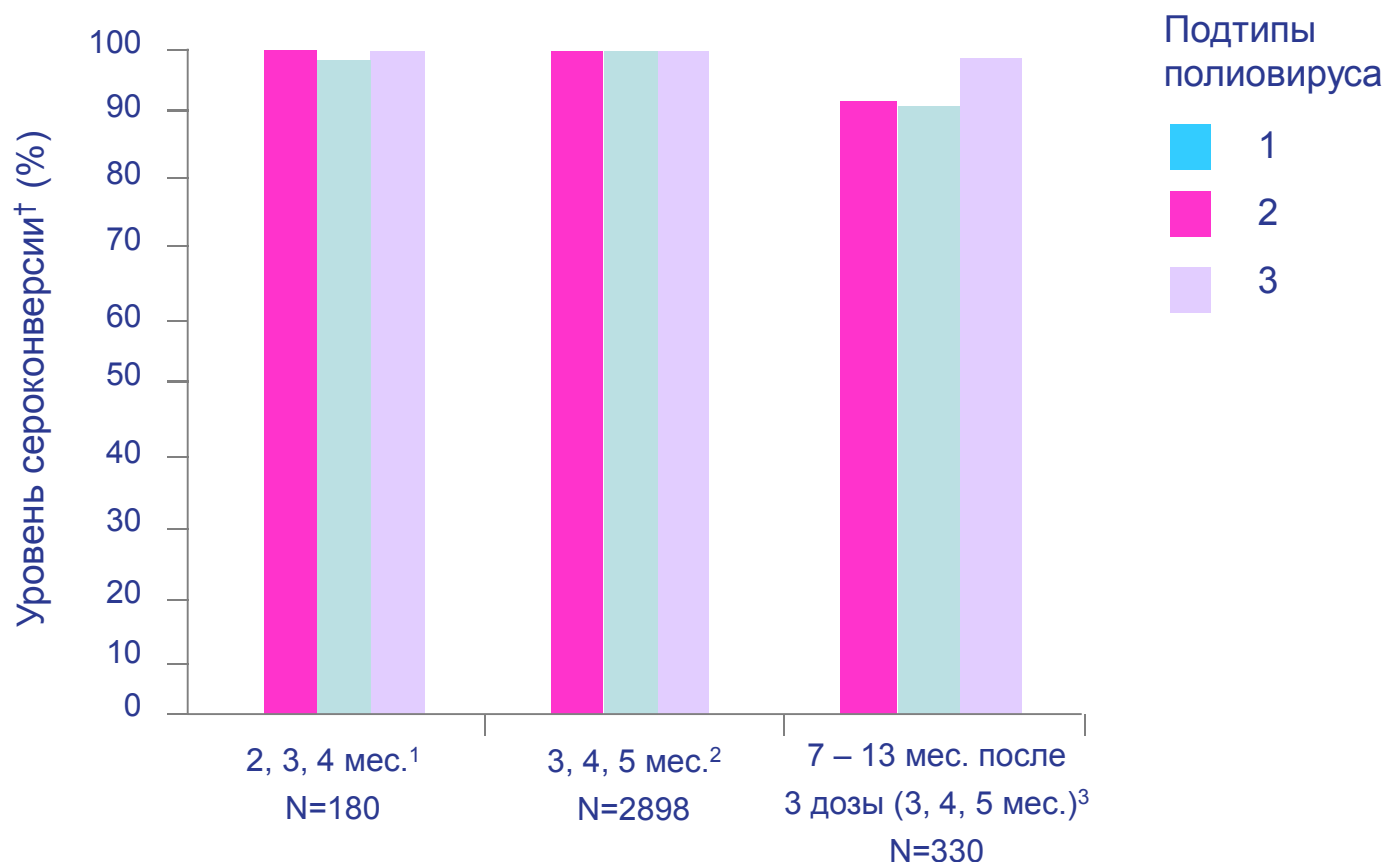
1. Schmitt et al. J Pediatr 2000;137:304–13. 2. Zepp et al. Vaccine 2004;22:2226–33.

Инфанрикс Гекса \* (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae тип b конъюгированной, адсорбированной) - зарегистрированная торговая марка компании ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.

За дополнительной информацией обращайтесь: ГлаксоСмитКляйн, Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01



# Гекса-аАКДС вакцина\* в профилактике полиомиелита



† Разведение  $\geq 1:8$

1. Schmitt et al. J Pediatr 2000;137:304–13. 2. Zepp et al. Vaccine 2004;22:2226–33.)

Инфанрикс Гекса \* (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной) - зарегистрированная торговая марка компании ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.

За дополнительной информацией обращайтесь: ГлаксоСмитКляйн, Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

# **Эффективность и безопасность одновременного введения Гекса-аАКДС вакцины\* с другими календарными и внекалендарными вакцинами**

---

Инфанрикс Гекса \* (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплекте с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной) - зарегистрированная торговая марка компании ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.  
За дополнительной информацией обращайтесь: ГлаксоСмитКляйн, Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

## **Комбинированные поливалентные вакцины – непременное условие внедрения новых вакцин**

**Совместное введение гексавакцины вместе с  
конъюгированными пневмококковыми и  
менингококковыми вакцинами**

**При этом возникает 3 проблемы:**

- 1. Иммуногенность компонентов гексавакцины при ее введении с другими вакцинами**
- 2. Иммуногенность других вакцин при введении вместе с гексавакциной**
- 3. Реактогенность при введении комбинированной и конъюгированной вакцины**

# Гекса-аАКДС вакцина\*: одновременное введение с другими вакцинами - выводы

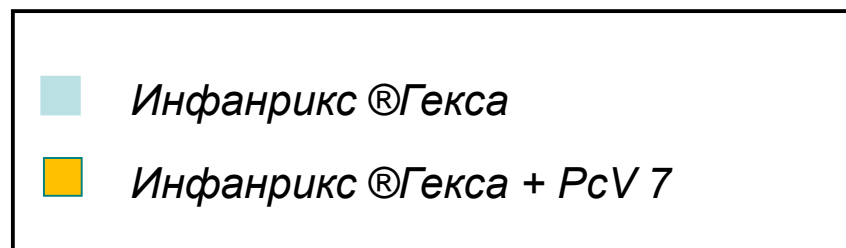
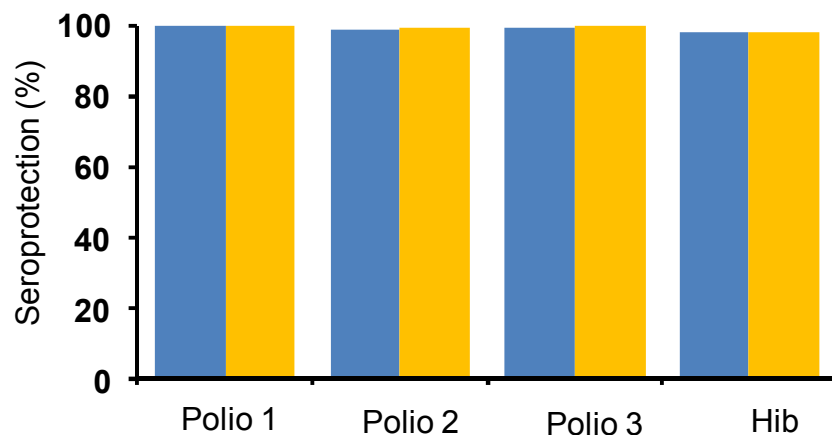
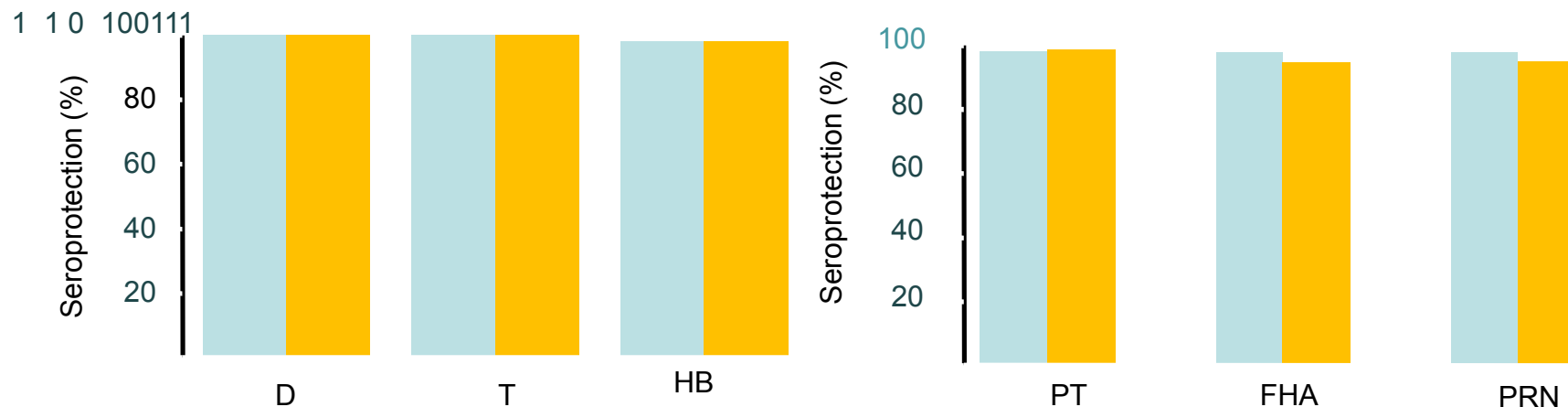
- Клинические данные продемонстрировали, что Гекса-аАКДС вакцина\* может безопасно и эффективно вводиться одновременно с другими вакцинами:
  - пневмококковыми ( ПКВ)
  - вакцинами для профилактики кори, краснухи, паротита и ветряной оспы
  - менингококковыми конъюгированными вакцинами (MenC-CRM и MenC-TT)

---

Инфанрикс Гекса \* (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной) - зарегистрированная торговая марка компании ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.

За дополнительной информацией обращайтесь: ГлаксоСмитКляйн, Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

# Серопозитивность к антигенам гекса-аАКДС после ее введения с ПКВ 7

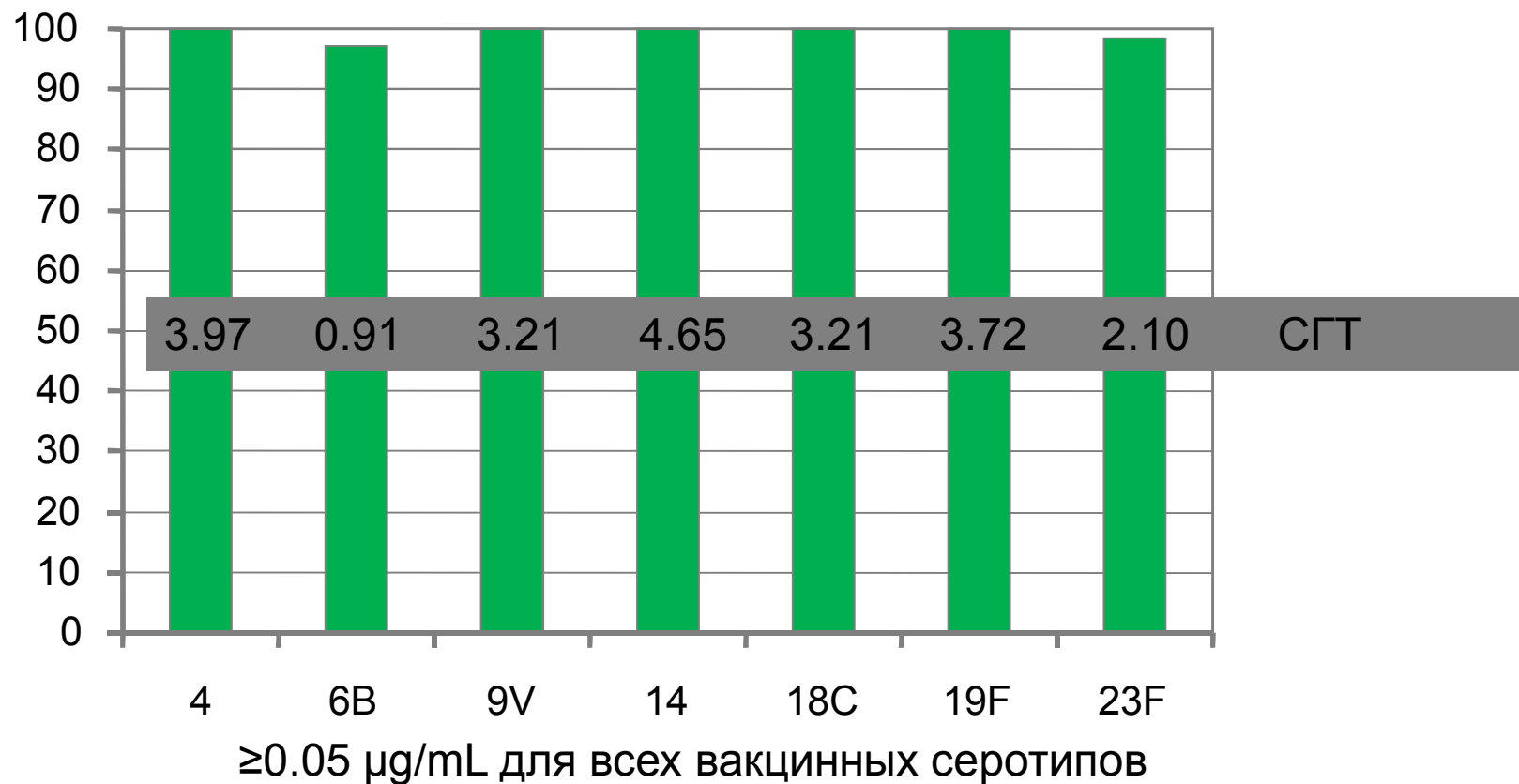


Tichmann-Schumann et al. PIDJ 2005;24:70–7

Превенар – зарегистрированная марка компании Wyeth

# Серопозитивность к пневмококковым антигенам после введения гекса-аАКДС + ПКВ7

Серозащита (%)



# Одновременное введение с вакциной ПКВ 10<sup>®</sup> (выводы)

- Иммуногенность сохраняется по всем 6 компонентам
- Формируется эффект иммунологической памяти
- Эффективность сопоставима с отдельным введением соответствующих моновакцин

## Гекса-аАКДС + ротавирусная вакцина

Гекса-аАКДС + 2 дозы ротавирусной вакцины или  
плацебо: 1216 детей в возрасте 2-4 месяцев

- Ответ на ротавакцину был высоким – антитела класса а к ротавирусу через 1-2 месяца имели 86,5% детей
- Совместное введение *Гекса-аАКДС* и ротавакцины – не изменило ответа на антигены *Гекса-аАКДС* :
- Процент сероконверсии был:
  - *Гекса-аАКДС* + Рота : 92.3–99.3%
  - *Гекса-аАКДС* + плацебо: 90.8%–100%



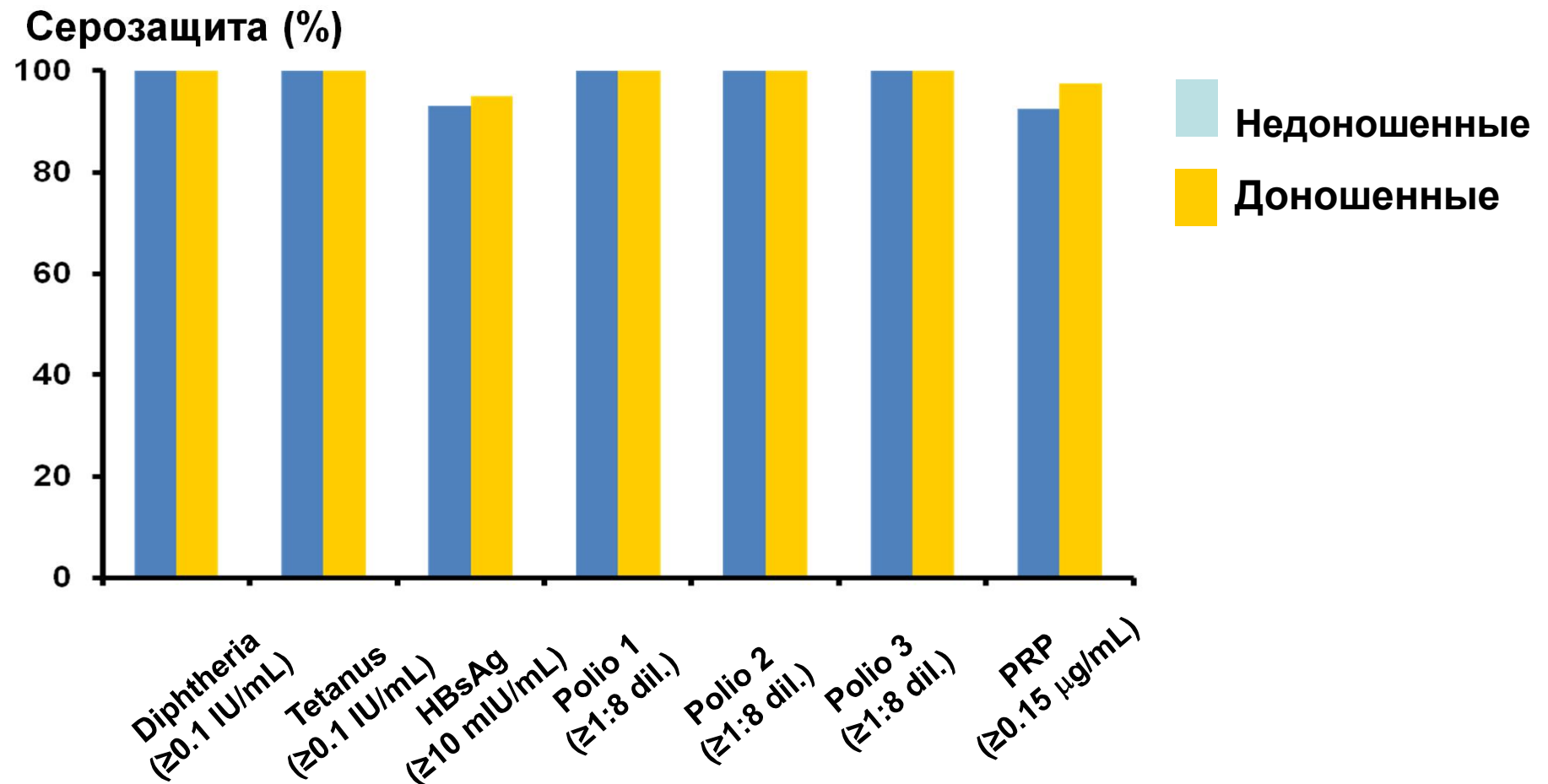
## ЧТО еще сказать о плюсах гексавакцины ?

- **Иммуногенность у недоношенных:**

*Введение вакцины по схеме 2-4-6 мес давало выраженный ответ, но с меньшими титрами, чем у доношенных детей.*

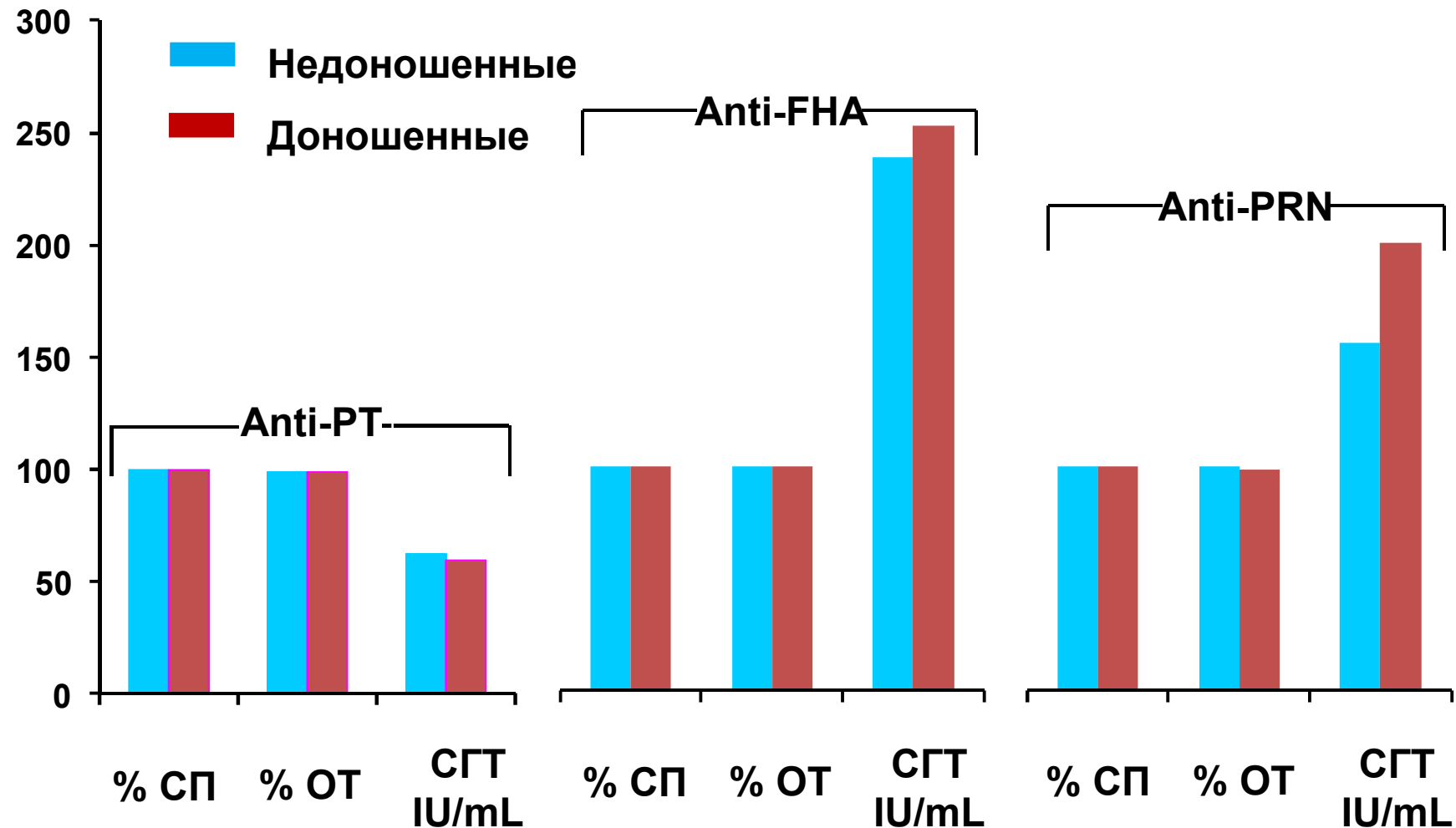
*При введении бустерной дозы на 2-м году титры практически уравниваются и сохраняются длительно, а в возрасте 4 лет нет различий между недоношенными и доношенными*

# Иммуногенность гексавакцины у доношенных и недоношенных детей

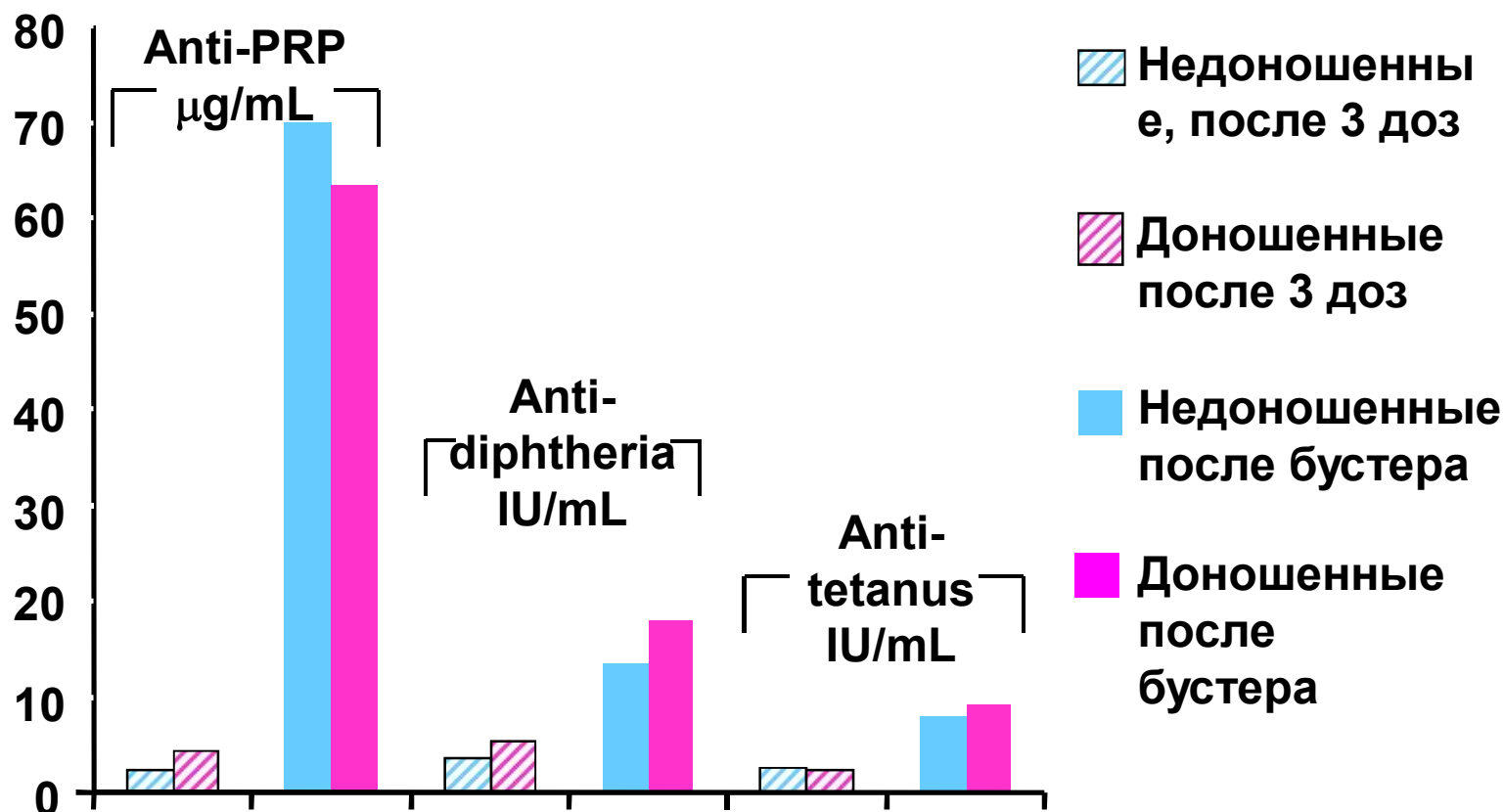


Вакцинация по схеме 2-4-6 мес, уровни после 3-й дозы

# **Серопозитивность, % ответивших на гексавакцину и СГТ к коклюшным антигенам у доношенных и недоношенных детей**



## СГТ к дифтерии, столбняку и Хиб (PRP) ДО и ПОСЛЕ бустера гексавакциной



1. Omeñaca *et al.* *Pediatrics* 2005;116:1292–8
2. D'Angio CT, Meniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae* and polio immunizations. *Pediatrics* 1995;96:18–22
3. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, *et al.* Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:525–9

## **ЧТО надо знать о реактогенностигексавакцины?**

**Низкая частота неблагоприятных событий (0.7-5.9 на 100 тыс доз), сопоставимая с таковой при введении других вакцин, содержащих коклюшный компонент.**

**Чаще всего:**

**повышение T тела (5.9 на 100 тыс доз) и местная эритема (2.1 на 100 тыс доз), выраженные местные и общие реакции менее, чем в 1% случаев**

# **Основные результаты оценки реактогенности <sup>1</sup> (исследование в Германии)**

- **Частые нежелательные явления**
  - **Выраженные местные реакции ( $\geq 20$  мм) – 0,6 %**
  - **Высокая лихорадка ( $\geq 39,5$  °C) – 0,08 %**
- **Серьезные нежелательные явления**
  - **153 случая (0,23 %)**
  - **Все случаи разрешились выздоровлением**

**Безопасность, основанная на введении  
более 67 000 доз вакцины <sup>1</sup>**

# Безопасность комбинированных вакцин

- лицензируется каждый компонент, из которого производят комбинированную вакцину
- *компоненты подбирают так, чтобы не снижать безопасность друг друга*
- проводится многоступенчатый контроль в сравнении с монокомпонентами
- *безопасность оценивается в эксперименте in vitro, in vivo, в клинических исследованиях*
- при изменении производства 1 составляющей – вновь оценивается безопасность и эффективность

## **Место Гексы-АаКДС\* в календаре на текущий момент:**

- Дети групп риска<sup>1</sup>, дети с отводами от цельноклеточной АКДС, в т.ч с реакциями на АцКДС
- Дети с нарушением графика прививок<sup>2</sup> (наверстывающая вакцинация)
- Все дети - нуждающиеся в профилактике календарных инфекций - выполнение требований по охвату вакцинацией<sup>3,4</sup>

**При проведении прививок вакцинами, оплачиваемыми из иных средств, нежели федеральные – применение Гексавакцин позволяет сократить как число инъекций, так и визитов в кабинет вакцинации**

1. Приказ 125-н Минздравсоцразвития России от 21 марта 2014г. N 51н
2. Информационное Письмо Роспотребнадзора от 18 мая 2007 г. N 0100/5137-07-3 Приложение N 2  
<http://83.rospotrebnadzor.ru/documents/ros/1022/>
3. Приказ Минздравсоцразвития №283 от 19 апреля 2007 г. «Критерии оценки эффективности работы врача – педиатра участкового» <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/127>
4. Сан.-эпид. правила СП 3.3.2367-08 «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней»  
<http://www.rg.ru/2008/07/04/bolezni-dok.html>

Инфанрикс Гекса \* (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной) - зарегистрированная торговая марка компании ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.

За дополнительной информацией обращайтесь: ГлаксоСмитКляйн, Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01



## *Место гексавакцины в Национальном календаре профилактических прививок России*

вариант	0 мес	1 мес	3 мес	4,5 мес	6 мес	18 мес
1	ВГВ	ВГВ	<b>Гекса★</b>	АКДС, ИПВ Хиб	<b>Гекса★</b>	АКДС, ИПВ Хиб
2	ВГВ	ВГВ	АКДС, ИПВ Хиб	АКДС, ИПВ Хиб	<b>Гекса</b>	<b>Гекса</b>
3	ВГВ		<b>Гекса</b>	АКДС, ИПВ Хиб	<b>Гекса</b>	АКДС, ИПВ, Хиб или <b>Гекса</b>
4	ВГВ		<b>Гекса</b>	АКДС, ИПВ Хиб	<b>Гекса</b>	<b>Гекса</b>
5			<b>Гекса</b>	<b>Гекса</b>	<b>Гекса</b>	АКДС, ИПВ, Хиб или <b>Гекса</b>
			Пневмо	Пневмо	Пневмо	

**★ Введение 4-й дозы ВГВ не таит в себе никакой опасности!**

# РЕКОМЕНДАЦИИ ААР

## *(Американская академия педиатрии)*

- Использование комбинированных вакцин, содержащих антигены, которые ребенок уже получил по возрасту полностью, возможно, если от дополнительной дозы конкретного антигена нет негативного эффекта и есть потенциальная польза.
- Дополнительные дозы ХИБ, гепатита В и многих живых вакцин безвредны. Введение повторных доз ХИБ вакцины, конъюгированной со столбнячным протеином не увеличивает риск побочных эффектов, но дополнительное введение самого столбнячного анатоксина проводят по строгим показаниям

# РЕКОМЕНДАЦИИ ААР

## *(Американская академия педиатрии)*

- Во всех случаях, когда защита от инфекции определяется антителами, вакцины взаимозаменяемы
- Вакцины разных фирм против ХИБ, гепатита В, А - взаимозаменяемы.
- Для первых трех введений бесклеточной коклюшной вакцины считается целесообразным использовать один и тот же препарат, но в США только 25% детей первых 2-х лет привиты одной и той же вакциной.

## **ПОЗИЦИЯ ВОЗ (октябрь 2010 г.)**

### **Взаимозаменяемость коклюшных вакцин**

- **“В принципе, в течение всего первичного курса следует применять один и тот же тип цельноклеточной или бесклеточной коклюшной вакцины.”\***
- **“Хотя данные по этому вопросу ограничены, маловероятно, что замена одной вакцины на другую может негативно повлиять на безопасность или иммуногенность”\***
- **“Следовательно, если тип вакцины, применявшейся ранее, недоступен, дальнейшую вакцинацию можно проводить любой цельноклеточной или бесклеточной вакциной”\***
- **ВОЗ признает, что все зарегистрированные бесклеточные коклюшные вакцины одинаково эффективны, это позволяет заменять одну вакцину на другую. Но если вакцина, с помощью которой курс вакцинации был начат, известна и доступна, то лучше продолжать курс той же вакциной**

# **Новые возможности вакцинопрофилактики**

- Новые календари прививок
- Новые группы для вакцинации
- Новые способы моделирования
- Новые заболевания - новые антигены
- Новые комбинации
- Новые способы доставки антигенов
- Новые адъюванты
- Новые технологии поиска таргетных молекул

# Перспективы развития вакцинопрофилактики

1. Оптимизация схем вакцинации против инфекций, уже включенных в Календарь
2. Комбинированные вакцины
3. Новые технологии создания вакцин и новые адъюванты
4. Расширение списка управляемых инфекций

## **Оптимизация схем вакцинации против инфекций, уже включенных в Календарь, и включение новых КОНТИНГЕТОВ**

- Однократная вакцинация против гепатита А
- Двукратная иммунизация против РШМ,  
расширение возраста
- Вакцинация беременных
- Вакцинация пожилых
- Ревакцинация против коклюша подростков и  
взрослых

# Вакцины ближайшего будущего

- **Комбинированные вакцины:**  
корь+паротит+краснуха+ВО, пентавакцина  
цАКДС+ГВ+Ніb, аАКДС+ГВ+Ніb, гексавакцины
- **Конъюгированные вакцины против**  
**менингококковой инфекции**
- **Вакцина против менингита В**
- **Вакцины для ревакцинации коклюша у подростков**  
**и взрослых**
- **Тканевая вакцина против клещевого энцефалита**
- **Вакцина против опоясывающего герпеса**
- **Инактивированная вакцина против туберкулеза**
- **Четырехвалентная вакцина против гриппа**



## **Расширение списка управляемых инфекций**

- **РС-вирусная инфекция**
- **гепатит С**
- **ВИЧ**
- **Дизентерия Флекснера**
- **Опоясывающий герпес**

## Перспективы развития вакцинопрофилактики до 2020-2030 г.г.

- **Увеличение числа детских инфекций, контролируемых в рамках национального календаря прививок**  
(за счет препаратов для профилактики гемофильной типа  $\beta$ , пневмококковой, менингококковой инфекции, вирусного гепатита А, ветряной оспы, ротавирусной инфекции и рака шейки матки).

Ожидается, что к 2025 г. в европейские календари будет входить 23-25 детских вакцин, в т.ч. против РС-инфекции, вируса парагриппа 1,2,3, аденовирусов типа 1,2,5,6,7, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр и болезни Лайма (сегодня в календаре США- вакцины против 15, а в странах Европы- против 12 инфекций).

***Спасибо за внимание***

