

10.21518/2079-701X-2017-4-94-98

И.В. ФЕЛЬДБЛУМ¹, д.м.н., профессор, **К.А. СУББОТИНА**¹, к.м.н.,
Н.И. МАРКОВИЧ², д.м.н., **Н.В. ИСАЕВА**¹, д.м.н., **В.В. СЕМЕРИКОВ**², д.м.н.

¹ Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России

² Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН БУБО-М И БУБО-КОК

В НАЦИОНАЛЬНОМ КАЛЕНДАРЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

В работе представлены обобщенные результаты рандомизированных клинических и эпидемиологических полевых исследований по оценке реактогенности и иммуногенности отечественных комбинированных вакцин против дифтерии, коклюша, столбняка и гепатита В — Бубо-М Бубо-Кок, а также опыт использования их в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

Ключевые слова: комбинированные вакцины, дифтерия, коклюш, столбняк, гепатит В, Бубо-М, Бубо-Кок, реактогенность, иммуногенность, рекомендации к использованию.

I.V. FELDBLUM¹, MD, Prof., **K.A. SUBBOTINA**¹, MD, **N.I. MARKOVICH**², MD,
N.V. ISAIEVA¹, MD, **V.V. SEMERIKOV**², MD

¹ Perm State Medical University named after acad. E.A. Vagner, Russia's Ministry of Health

² Federal Scientific Center of Medical and Preventive Technology for Risk Management of Public Health, Perm

COMBINED VACCINES BUBO-M AND BUBO-COC IN THE NATIONAL VACCINATION SCHEDULE

The article summarizes the results of randomized clinical and epidemiological field studies to assess the reactogenicity and immunogenicity of the national combined vaccines against diphtheria, pertussis, tetanus and hepatitis B - Bubo-M and Bubo-Coc, and the experience of their use within the National Vaccination Schedule.

Keywords: combined vaccines, diphtheria, pertussis, tetanus, hepatitis B, Bubo-M, Bubo-Coc, reactogenicity, immunogenicity, recommendations for use.

В последние годы Национальный календарь профилактических прививок претерпел существенные изменения: увеличен спектр инфекций, включенных в календарь прививок (введены прививки против гемофильной и пневмококковой инфекций), расширены показания к использованию БЦЖ-М вакцины, отменена II ревакцинация против туберкулеза детям в 14 лет, для профилактики вакцин-ассоциированного полиомиелита первые 2 прививки проводят инактивированными полиомиелитными вакцинами, осуществлен переход с 3-валентной живой полиомиелитной вакцины на бивалентную, расширен список контингентов, подлежащих вакцинации против гриппа за счет включения детей с 6 месяцев, беременных и лиц, подлежащих призыву на военную службу.

В настоящее время Национальный календарь профилактических прививок России (редакция 2014 г.) включает прививки против 12 инфекций. При этом наибольшее число прививок приходится на детей раннего возраста. Дети до года, в соответствии с декретированными схемами иммунизации, должны получить 18 инъекций. При этом за

один визит в поликлинику ребенок порой должен получить до 4 инъекций одновременно.

Если учесть, что в Российской Федерации в установленном порядке зарегистрирован еще ряд зарубежных вакцин для иммунизации детей первого года жизни (против ветряной оспы, менингококковой инфекции), равная доступность к которым должна быть обеспечена каждому жителю нашей страны в рамках альтернативной иммунизации, а также иммунизации по эпидемическим показаниям против клещевого энцефалита детям 12 мес., в соответствии с приложением №2 к приказу 125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», число инъекций, которые должен получить ребенок до года может увеличиться до 21. С учетом вышеизложенного одним из направлений совершенствования Национального календаря профилактических прививок является постепенный переход на современные комбинированные вакцины.

Применение комбинированных вакцин позволит существенно сократить число инъекций, уменьшить стрес-

совую нагрузку для детей и их родителей, снизить число визитов в медицинские организации, сократить финансовую нагрузку на бюджет субъектов РФ (закупка материалов — шприцы, спирт, вата, контейнеры для сбора шприцов и др.) и увеличить охват детей профилактическими прививками.

В свете ряда постановлений Правительства РФ о приоритетной роли отечественной промышленности в обеспечении нужд населения лекарственными средствами отразно заметить, что значение отечественных иммунобиологических препаратов в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия России достаточно велико: Национальный календарь профилактических прививок России обеспечен отечественными вакцинами на 90%.

Вакцины сегодня входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых регулируется законодательством Российской Федерации. Мероприятия по созданию комбинированных вакцин нового поколения предусмотрены в ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу». В соответствии с индикаторами программы к 2020 г. должно быть обеспечено 100%-ное импортозамещение по вакцинам, диагностическим наборам и лечебным препаратам.

Это положение закреплено и в новой редакции Национального календаря профилактических прививок (редакция 2014 г.), где даны рекомендации по преимущественному использованию комбинированных вакцин, содержащих актуальные для РФ антигены и не содержащих консерванты (при иммунизации детей для года и беременных).

Первыми комбинированными отечественными вакцинами, содержащими в своем составе, наряду с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, рекомбинантный HBsAg, явились вакцины Бубо-М и Бубо-Кок, разработанные НПК «Комбиотех» совместно с филиалом ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, Пермским НПО «Биомед».

Целью настоящего исследования явилось обобщение результатов рандомизированных клинических и эпидемиологических полевых исследований, проведенных нами ранее, по оценке реактогенности и иммуногенности первых отечественных комбинированных вакцин, содержащих рекомбинантный HBsAg — Бубо-М и Бубо-Кок, а также опыта использования данных вакцин в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок в современных условиях.

Вакцина Бубо-М содержит 10 мкг HBsAg, 5 флокулирующих единиц дифтерийного (Lf) и 5 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного (ЕС) анатоксинов, адсорбированных на геле гидроксила алюминия. Содержание в препарате алюминия гидроксида остается таким же, как и в АДС-М-анатоксине, а мертиолята — значительно снижено и соответствует количеству в монопрепарате вакцины гепатита В (30—70 мкг/л), что улучшает качество вакцины по показателю токсичности. Гепатитный компонент вакцины представлен субтипом HBsAg «ayw», циркулирующим на территории России. До недавнего времени преобладало мнение, что наличие общей детер-

минанты «а» во всех вакцинах вызывает универсальный иммунный ответ против всех известных подтипов вируса гепатита В, и поэтому необходимость использования в вакцине «ayw» поверхностного антигена, который преобладает на нашей территории, необязательна. Однако в последнее время в литературе появились работы, опровергающие это мнение. Было показано, что при введении препаратов разных подтипов HBsAg вырабатываются антитела, соответствующие введенному подтипу, и Т- и В-лимфоцитарный ответ специфичен подтипу и генотипу вируса [1, 2]. Различия, связанные с подтипами, несут ответственность за появление в одной и той же пробе крови вакцинированных положительной реакции на HBsAg и на анти-HBsAg, что свидетельствует о неполном иммунитете к вирусу гепатита В. Приведенные данные указывают на то, что при иммунизации вакциной против подтипа вируса, не являющегося эндемичным для данной территории, из-за неполного иммунитета снижается порог инфицирования и увеличивается количество случаев заболевания гепатитом В среди уже вакцинированного населения [2].

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины Бубо-М в условиях рандомизированных клинических контролируемых исследований с участием детей 6 лет выявила высокий профиль безопасности и иммуногенности препарата [3].

Присоединение гепатитного компонента к АДС-анатоксину в составе комбинированной вакцины Бубо-М не увеличило ее реактогенность. Число поствакцинальных реакций в группе детей 6 лет, привитых Бубо-М, составило $24,4 \pm 6,1\%$ против $22,2 \pm 6,2\%$ в группе привитых АДС-М анатоксинами и вакциной гепатита В при их одновременном введении ($p > 0,05$). Поствакцинальных осложнений, необычных и сильных реакций на введение вакцины Бубо-М зарегистрировано не было. Вакцина Бубо-М не обладает иммуносупрессивными и аллергизирующими свойствами. Процент фагоцитоза после прививки как в группе привитых Бубо-М, так и в группе сравнения достоверно не отличался от фоновых значений и составил соответственно $55,7 \pm 24,3$ и $55,5 \pm 21,8$ против фоновых показателей $69,4 \pm 20,5$ и $59,8 \pm 23,4$ соответственно ($p > 0,05$). Фагоцитарный индекс и процент активности фагоцитоза, уровень IgE и циркулирующих иммунных комплексов не имели статистически значимых различий с фоновыми показателями. Не имел статистически значимых различий в группах наблюдения и сравнении и уровень интеркуррентных заболеваний.

Установлена высокая иммунологическая активность вакцины Бубо-М. Показатель сероконверсии ко всем трем компонентам, входящим в состав вакцины, составил 100%. Установлено потенцирование иммунного ответа на столбнячный анатоксин и HBsAg. Уровень столбнячного антитоксина и анти-HBs через месяц после иммунизации вакциной Бубо-М составил соответственно $38,7 \text{ МЕ/мл}$ и 12356 мМЕ/мл против $23,04 \text{ МЕ/мл}$ и 2729 мМЕ/мл в группе сравнения ($p < 0,05$).

Одновременное введение живой полиомиелитной вакцины с вакциной Бубо-М и последующее введение 2 доз гепатитной вакцины (в целях завершения курса иммунизации от гепатита В) не оказало негативного вли-

яния на формирование поствакцинального иммунитета к полиовирусам всех трех типов.

Сплошной серологический скрининг привитых на маркеры гепатита В через 3 года после иммунизации не выявил манифестных форм гепатита В, что свидетельствует о профилактической эффективности вакцины Бубо-М. Использование вакцины Бубо-М в рамках Национального календаря профилактических прививок для ревакцинации детей 6—7 и 14 лет, не привитых ранее от гепатита В, позволит сократить число посещений в поликлинику и инвазивных процедур и обеспечит экономический эффект в размере 115 тыс. руб. ежегодно на 1 000 привитых детей [4].

Как известно, одной из групп риска по заболеваемости дифтерией и гепатитом В являются медицинские работники, иммунизация которых против этих инфекций является обязательной.

Оценка иммуногенности и иммуномодулирующих свойств вакцины Бубо-М при иммунизации медицинских работников многопрофильной медицинской организации выявила факт стимуляции клеточного звена иммунной системы при введении вакцины Бубо-М, а также потенцирующий эффект в отношении дифтерийного, столбнячного и гепатитного компонентов. Так, фоновый уровень дифтерийного антитоксина в сыворотке крови медицинских работников, привитых в последующем вакциной Бубо-М, составил 0,4 МЕ/мл (0,31—0,52). Фоновый уровень дифтерийного антитоксина в группе сравнения (привитых вакциной гепатита В и АДС-М-анатоксином) статистически не отличался от группы наблюдения и составлял 0,37 МЕ/мл ($p > 0,05$). После завершения курса вакцинации иммунный ответ на дифтерийный компонент вакцины был более выражен в группе привитых вакциной Бубо-М и составил 7,03 МЕ/мл против 4,02 МЕ/мл в группе сравнения ($p < 0,05$).

Фоновый уровень столбнячного антитоксина в обеих группах также статистически не отличался и составлял в группе наблюдения 0,62 МЕ/мл, а в группе сравнения — 0,59 МЕ/мл ($p > 0,05$). После завершения курса вакцинации уровень столбнячного антитоксина у привитых вакциной Бубо-М был в 3,5 раза выше и составил 15,87 МЕ/мл против 4,14 МЕ/мл в группе сравнения. Уровень сероконверсии к дифтерийному и столбнячному компонентам в группе иммунизированных вакциной Бубо-М составил 100,0%, в то время как при сочетанном введении АДС-М анатоксина и вакцины против гепатита В — 95,0%.

Не выявлено статистической разницы в иммунном ответе на разные дозы HBsAg (50 и 60 мкг). У лиц, получивших 50 мкг HBsAg (привитые Бубо-М с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 20 мкг HBsAg по схеме 0-1-6), уровень анти-HBs в 13,0% случаев колебался в интервале 10—100 МЕ/л, по 36,0% — в интервалах 100—1000 МЕ/л и 1000—10000 МЕ/л. В группе сравнения, получившей 60 мкг HBsAg (привитые вакцинами адс-м и гепатита В одновременно с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 20 мкг HBsAg по схеме 0-1-6), уровень анти-HBs в каждом из интервалов: 10—100 МЕ/л, 100—1000 МЕ/л, 1000—10000 МЕ/л — составил 33,0% ($p > 0,05$).

Более выраженный иммунный ответ имел место в первой группе (привитые Бубо-М с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 20 мкг HBsAg по схеме 0-1-6: СГТ составила 658,6 МЕ/л против 222,38 МЕ/л во второй группе (привитые вакциной Бубо-М с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 10 мкг HBsAg по схеме 0-1-6) и 273,26 МЕ/л в группе сравнения (привитые АДС-М анатоксином и вакциной гепатита В одновременно с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 20 мкг HBsAg) ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в показателях СГТ в группе получивших Бубо-М с последующим введением 2 доз вакцины гепатита В, содержащей 10 мкг HBsAg, и группе сравнения не выявлено (суммарная доза HBsAg в этих группах составила 30 и 60 мкг соответственно).

Отсутствие статистически значимых различий в иммунном ответе на различные дозы HBsAg (30 и 60 мкг) свидетельствует о наличии потенцирующего эффекта при введении вакцины Бубо-М и возможности применения для иммунизации медицинских работников вакцины Бубо-М по схеме: 0 (вакцина Бубо-М 0,5 мл), 1 мес. (вакцина гепатита В 10 мкг), 6 мес. (вакцина гепатита В 10 мкг) [5—7].

Установленные характеристики вакцины Бубо-М позволили рекомендовать ее для иммунизации каждые 10 лет медицинских работников, профессиональная деятельность которых связана с риском инфицирования HBsAg с учетом снижения анти-HBsAg через 7—10 лет после иммунизации [8, 9].

Вакцина Бубо-Кок содержит в прививочной дозе (0,5 мл) 5 мкг рекомбинантного HBsAg, 15 Лф дифтерийного анатоксина, 5 ЕС столбнячного анатоксина и 10 млрд коклюшных бактерий. Консервант — мертиолят в концентрации 0,01%. Препарат вводят внутримышечно в передненаружную область бедра в дозе 0,5 мл трехкратно по схеме вакцинации АКДС. Введение препарата, в соответствии с утвержденной схемой, вызывает формирование специфического иммунитета против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В. Как показали доклинические испытания, вакцина Бубо-Кок обладает высокими иммуногенными свойствами без какого-либо увеличения токсичности.

Оценка реактогенности вакцины Бубо-Кок была проведена нами при иммунизации детей второго (подлежащих первой ревакцинации АКДС-вакциной) и первого (подлежащих иммунизации АКДС-вакциной в 3, 4, 5 и 6 месяцев) года жизни [10—13]. Процент поствакцинальных реакций среди детей второго года жизни, получивших первую ревакцинацию вакциной Бубо-Кок, составил $41,2 \pm 6,9\%$ и достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе привитых АКДС-вакциной — $50,0 \pm 7,1\%$ ($p > 0,05$).

Результаты оценки реактогенности вакцины Бубо-Кок в наблюдениях на детях первого года жизни показали, что частота возникновения всех учитываемых симптомов после ее введения была в пределах диапазона событий поствакцинального периода, зарегистрированных при иммунизации детей АКДС-вакциной и при одновременном введении АКДС-вакцины и вакцины гепатита В в раз-

ные участки тела. При этом была установлена выраженная зависимость частоты и силы поствакцинальных реакций от кратности прививки ($p < 0,05$).

Во всех группах наблюдения наибольшее число поствакцинальных реакций отмечалось при первом введении вакцины (25,0—31,9 %), поствакцинальные реакции на третью дозу колебались от 6,7 до 11,4%. Различия в частоте поствакцинальных реакций между группами наблюдения на каждую из вводимых доз были недостоверны ($p > 0,05$); внутри групп наблюдения различия в числе поствакцинальных реакций на каждую из доз оказались достоверными ($p < 0,05$).

Оценка иммунного ответа на вакцину Бубо-Кок при вакцинации детей первого года жизни выявила ее высокую иммунологическую активность. Иммуногенность вакцины Бубо-Кок в отношении всех компонентов не ус-

Результаты проведенных нами рандомизированных клинических исследований показали, что новые отечественные комбинированные вакцины характеризуются низкой реактогенностью и более высокой иммунологической активностью в отношении гепатитного компонента по сравнению с моновакциной гепатита В. Это свидетельствует о возможности использования их для иммунизации как детей, так и взрослых

тупала иммуногенности АКДС-вакцины и вакцины гепатита В при одновременном введении их в разные участки тела ($p > 0,05$). После завершения первичного курса вакцинации все дети имели защитные титры антител против дифтерии, столбняка и гепатита В. Отсутствие статистически значимых различий в иммунном ответе детей на гепатитный компонент, получавших его в разных дозах (15 мкг при введении Бубо-Кок и 30 мкг при введении комбинации АКДС + вакцина гепатита В), также свидетельствует о наличии потенцирующего эффекта. Кроме того, содержание мертиолята и геля алюминия гидроксида в вакцине Бубо-Кок в той же дозе, что и в АКДС-вакцине и в ряде гепатитных вакцин, позволяет вдвое сократить вводимую дозу консерванта и сорбента по сравнению с раздельным применением двух вакцин, как это рекомендовано Национальным календарем профилактических прививок.

Вакцина Бубо-Кок может быть рекомендована и для иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья, которые являются в современных условиях приоритетной группой при осуществлении специфической профилактики при любой инфекционной патологии. Вакцина Бубо-Кок при иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья (функциональные отклонения со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, начальные проявления атопического дерматита) характеризуется низкой реактогенностью. Число и структура поствакцинальных реакций у детей с отклонениями в состоянии здоровья, привитых вакциной

Бубо-Кок, не имели статистически значимых различий по сравнению с аналогичными показателями у детей, привитых вакциной АКДС. Во всех группах детей преобладали общие легкие реакции на введение вакцин — у детей со второй группой здоровья, привитых вакциной Бубо-Кок, они составили $62,5 \pm 7,2\%$ от всех общих реакций, у привитых вакциной АКДС $62,9 \pm 6,1\%$; у детей первой группы здоровья — $77,8 \pm 13,8\%$ и $73,3 \pm 11,4\%$ соответственно. Иммунизация вакциной Бубо-Кок детей с отклонениями в состоянии здоровья приводит к формированию высокого уровня антител против дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В. У детей с изменениями центральной нервной системы эти показатели составили соответственно $1,08 \pm 0,30 \text{ МЕ/мл}$; $2,33 \pm 0,44 \text{ МЕ/мл}$; $464,8 \pm 6,2$ и $2407,8 \pm 14,1 \text{ мМЕ/мл}$, у детей с начальными проявлениями атопического дерматита — $1,34 \pm 0,32 \text{ МЕ/мл}$; $2,46 \pm 0,43 \text{ МЕ/мл}$; $464,8 \pm 5,9$ и $2505,8 \pm 13,8 \text{ мМЕ/мл}$, у детей с патологией желудочно-кишечного тракта — $0,91 \pm 0,31 \text{ МЕ/мл}$; $2,24 \pm 0,49 \text{ МЕ/мл}$; $452,6 \pm 7,0$ и $3001,1 \pm 18,2 \text{ мМЕ/мл}$ и не имели статистически значимых отличий от показателей здоровых детей, привитых этой же вакциной, и аналогичных групп детей, привитых вакциной АКДС [14—16].

Таким образом, результаты проведенных нами рандомизированных клинических исследований показали, что новые отечественные комбинированные вакцины характеризуются низкой реактогенностью и более высокой иммунологической активностью в отношении гепатитного компонента по сравнению с моновакциной гепатита В. Это свидетельствует о возможности использования их для иммунизации как детей, так и взрослых.

В настоящее время обе вакцины широко используются в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок в большинстве субъектов РФ.

В Пермском крае ежегодно реализуется 60—70 тыс доз вакцины Бубо-Кок и 9 тыс доз вакцины Бубо-М.

Постмаркетинговые эпидемиологические полевые исследования, проведенные на 17 территориях Пермского края по оценке реактогенности вакцины Бубо-Кок ($n = 6426$) в сравнении с вакциной АКДС ($n = 67456$), по результа-



там специально организованного мониторинга поствакцинальных реакций подтвердили низкую реактогенность данного иммунобиологического лекарственного препарата в условиях массового применения. Статистически значимой разницы в числе поствакцинальных реакций выявлено не было. В группе привитых Бубо-Кок местные и системные реакции были зарегистрированы у 8,6% детей, в группе привитых АКДС одновременно с вакциной гепатита В — у 7,9% ($p > 0,05$).

Сравнительная оценка популяционного иммунитета против гепатита В по результатам серологического мониторинга, проводимого в соответствии с нормативной документацией [17] (обследовано 498 лиц в возрасте 12 до 81 года), показала высокий уровень содержания анти-HBs в сыворотке крови привитых.

Достоверных различий в напряженности поствакцинального иммунитета у лиц, привитых вакцинами ГВ разных производителей (Бубо-М производства НПК «Комбиотех» совместно с филиалом ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, Пермским НПО «Биомед», Энджерикс В производства «СмитКляйнБичем», Бельгия, ООО «СКБ-БИОМЕД», Бельгия — Россия, Эувакс В производства LG Chem, Корея; «Авентис Пастер», Франция, вакциной против гепатита В рекомбинантной дрожжевой жидкой производства «Комбиотех Лтд», Россия), не установлено. Антитела в защитной концентрации и выше определялись у 94,4% привитых вакциной Бубо-М, у 78,8% вакцинированных Энджерикс В, у 82,0% привитых вакциной Эувакс В и у

90,1% иммунизированных против гепатита В рекомбинантной дрожжевой жидкой отечественной вакциной «Комбиотех» ($p > 0,05$ во всех случаях). Оценка напряженности поствакцинального иммунитета у лиц, привитых разными вакцинами, через 5—6 лет после иммунизации также не выявила достоверных различий. Защитный уровень антител в сыворотках крови отмечен у 100,0% иммунизированных вакциной Бубо-М, у 70,0% иммунизированных вакциной Эувакс В, у 78,8% привитых вакциной Энджерикс В и у 92,5% привитых отечественной вакциной против гепатита В рекомбинантной дрожжевой жидкой «Комбиотех» ($p > 0,05$ во всех случаях). Высокие титры анти-HBsAg (501—1000 и выше МЕ/л) обнаружены в 21,4, 20,0, 18,5 и в 27,3 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, использование отечественных комбинированных вакцин Бубо-Кок и Бубо-М, характеризующихся высоким профилем безопасности и иммуногенностью, позволяет существенно снизить инъекционную нагрузку как для детей первого года жизни (третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка и гепатита В в 6 месяцев для детей, привитых по схеме, первая и третья вакцинация для детей, не привитых против гепатита В в роддоме), так и для взрослых, не привитых против гепатита В, и медицинских работников при иммунизации их против дифтерии и столбняка каждые 10 лет, как группы риска по заболеваемости гепатитом В.



ЛИТЕРАТУРА

- Крымский М.А., Крымский Р.М., Буданов М.В. Серотипирование вакцин против вирусного гепатита В, присутствующих на Российском фармацевтическом рынке. Материалы научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика: итоги, проблемы, перспективы». Пермь, 2010: 35-42.
- Балаян М.С., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь. М.: Амипресс, 1994.
- Борисова В.Н. Бестиомерсальная вакцина гепатита В и комбинированные вакцины Бубо-М и Бубо-Кок — настоящая забота о детях. *TerraMedica*, 2007, 2: 12-15.
- Казьянин А.В. Стратегия и тактика использования отечественных медицинских иммунобиологических препаратов в системе эпидемиологического контроля за HBV-инфекцией. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. Пермь, 2005, 49с.
- Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н., Николаева А.М., Борисова В.Н., Мельников В.А., Буданов М.В. и др. Оценка реактогенности и иммуногенности отечественной комбинированной вакцины Бубо-М при иммунизации взрослых против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2001, 5: 27-30.
- Казьянин А.В. О возможности использования комбинированной вакцины Бубо-М, содержащей 10 мкг HBsAg, для иммунизации взрослых против гепатита В. Актуальные вопросы вакцино-сывороточного дела в XXI веке: Матер. Всерос. Научной конференции, Пермь, 2003: 36-40.
- Казьянин А.В., Фельдблюм И.В., Коноплева О.В. О возможности использования комбинированной вакцины Бубо-Кок в рамках национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2004, 5(18): 11-13.
- Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2005, 384 с.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. М., 1999, 432 с.
- Фельдблюм И.В., Николаева А.М., Казьянин А.В., Борисова В.Н., Мельников В.А. Оценка реактогенности и иммуногенности новой отечественной комбинированной вакцины Бубо-Кок при иммунизации детей против дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2004, 5: 58-62.
- Казьянин А.В., Фельдблюм И.В., Коноплева О.В., Николаева А.М. О возможности использования комбинированной вакцины Бубо-Кок в рамках Национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2004, 5(18): 11-13.
- Казьянин А.В., Фельдблюм И.В., Борисова В.Н., Коноплева О.В., Николаева А.М. Использование вакцины Бубо-Кок в рамках национального календаря профилактических прививок. Вакцинопрофилактика, иммунодиагностика, иммунореабилитация: Матер. республик. науч.-практич. конф, 2004: 34-36.
- Фельдблюм И.В., Коноплева О.В., Борисова В.Н. Вакцина Бубо-Кок — логика использования в педиатрической практике. Материалы четвертого конгресса педиатров-инфекционистов России. М., 2005: 181.
- Коноплева О.В. Клинико-эпидемиологическое обоснование совершенствование тактики иммунизации против гепатита А детей раннего возраста. Автореф. на соискание ученой степени к.м.н. Пермь, 2007, 25 с.
- Кибченко С.Н., Шамшева О.В. Показатели специфического иммунного ответа и безопасность вакцины Бубо-М у детей с отклонениями в состоянии здоровья. *Детские инфекции*, 2005, 4(3): 24-27.
- Кулакова Н.А., Костинов М.П., Магаршак О.О., Борисова В.Н., Полищук В.Б. Иммунизация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с помощью вакцин Бубо-М и против гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 2010, 4: 27-30.
- Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Методические указания 3.1.2943-11, М., 2011.