

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

Кафедра педиатрии

Н.В. Голобородько, И.Н. Ластовка

ВАКЦИНАЦИЯ ДЛЯ ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО

2021

УДК 615.37-053.2(075.9)

ББК 57.33+53.53я73

Г61

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение» от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

Авторы:

Голобородько Н.В., доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

Ластовка И.Н., доцент кафедры детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Дронина А.М., заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», кандидат медицинских наук, доцент

Кафедра инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет», заведующий – Красавцев Е.Л., доктор медицинских наук, доцент

Голобородько, Н.В.

Г61 Вакцинация для педиатра : учеб.-метод. пособие /
Н.В. Голобородько, И.Н. Ластовка. – Минск : БелМАПО, 2021. – 149с.
ISBN 978-985-584-588-2

В учебно-методическом пособии изложены ключевые концепции вакцинологии, описаны современные подходы и даны рекомендации по проведению вакцинации от отдельных инфекций и вакцинации детей отдельных групп.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание учебных программ повышения квалификации, врачей-педиатров и преподавателей учреждений образования системы здравоохранения.

УДК 615.37-053.2(075.9)

ББК 57.33+53.53я73

ISBN 978-985-584-588-2

© Голобородько Н.В., Ластовка И.Н., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Сокращения	5
Ключевые концепции вакцинологии	7
1. Типы и состав вакцин	7
2. Иммунный ответ на вакцины	19
3. Оценка эффективности вакцинации	33
4. Политика иммунизации и национальные программы	40
5. График вакцинации	52
6. Введение вакцин	60
7. Безопасность вакцин	65
8. Отношение к вакцинации	80
Вакцинация от отдельных инфекций	87
9. Вакцинация от туберкулеза	87
10. Вакцинация от гепатита В	89
11. Вакцинация от коклюша, дифтерии и столбняка	93
12. Вакцинация от гемофильной инфекции типа b	101
13. Вакцинация от полиомиелита	102
14. Вакцинация от кори, паротитной инфекции и краснухи	104
15. Вакцинация от ветряной оспы и Herpes Zoster	109
16. Вакцинация от пневмококка	113
17. Вакцинация от менингококка	115
18. Вакцинация от гриппа	118
19. Вакцинация от вируса папилломы человека	122
20. Вакцинация от ротавируса	125
21. Вакцинация от гепатита А	128
22. Вакцинация от клещевого энцефалита	130
23. Вакцинация от желтой лихорадки	131
24. Вакцинация от COVID-19	132
Вакцинация при отдельных состояниях	138
25. Вакцинация недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении	138
26. Вакцинация беременных	139
27. Вакцинация детей с иммунодефицитами	141
28. Вакцинация детей с личным или семейным анамнезом судорог	143
29. Вакцинация детей с аллергическими и ревмо заболеваниями	144
30. Вакцинация медицинских работников	146
31. Вакцинация путешественников	147
Приложения	148
Приложение А. Национальный календарь профилактических прививок	148
Приложение В. Источники информации о вакцинах	149

ВВЕДЕНИЕ

Влияние вакцинации на здоровье людей во всем мире трудно переоценить: за исключением обеспечения чистой водой, ни одна другая мера общественного здравоохранения в 20 веке не оказала такого существенного влияния на снижение смертности и рост численности населения [С.Плоткин, 1988]. Вакцинация является медицинским вмешательством с одним из наиболее благоприятных соотношений стоимость/ эффективность.

Вакцинацию проводят с целью активного создания специфической невосприимчивости организма к инфекциям, а также для достижения коллективного иммунитета и, соответственно, контроля заболеваемости на уровне популяций.

Данное пособие основано как на национальных, так и на международных рекомендациях, в первую очередь руководствах ВОЗ, CDC и AAP.

Данное пособие призвано систематизировать базовые знания врача-педиатра по вакцинации, что по мнению авторов позволит сформировать более объемное видение вопроса, избегать необоснованных медицинских отводов от вакцинации, эффективнее общаться с коллегами и родителями, влиять на национальную политику вакцинации.

ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Изложенная в пособии информация предназначена исключительно для образовательных целей и не может быть использована в качестве альтернативы инструкциям по применению препаратов, клиническим протоколам и действующим нормативно-правовым документам. Информация может подвергаться обновлениям. Авторы не несут ответственности за использование и трактовку изложенных в пособии данных третьими сторонами.

Упоминание международных и торговых наименований препаратов приведено исключительно в образовательных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность заведующей отделом иммунопрофилактики РЦГЭиОЗ Высоцкой В.С., нашим учителям в вопросах вакцинации доценту Дрониной А.М., к.м.н. Глинской И.Н. и профессору Матвееву В.А., команде преподавателей программы ADVAC (Advanced Course of Vaccinology), а также нашим близким «без участия которых это пособие было бы написано в три раза быстрее».

За период написания пособия оба автора сделали прививки от сезонного гриппа и инфекции COVID-19, один из авторов – очередной бустер от коклюша, дифтерии и столбняка.

Замечания просим отправлять на почту halabarodzka@gmail.com

СОКРАЩЕНИЯ

Аббревиатуры вакцин от отдельных инфекций

БЦЖ-М	BCG	Туберкулез (бацилла Кальмета-Жерена, <i>Bacillus Calmette-Guérine</i>)
АКДС	DTwP	Дифтерия, столбняк, коклюш (цельноклеточный, whole cell)
АаКДС	DTaP	Дифтерия, столбняк, коклюш (бесклеточный, acellular)
АаКДС-М	Tdap	Дифтерия (уменьшенное содержание анатоксина), столбняк, коклюш (бесклеточный, acellular)
ГВ	НерВ	Гепатит В
ИПВ	IPV	Полиомиелит
ХиБ	Hib	ХиБ инфекция (<i>H.influenzae</i> тип b)
АДС	DT	Дифтерия, столбняк
АДС-М	Td	Дифтерия (уменьшенное содержание анатоксина), столбняк
АД-М	d	Дифтерия (уменьшенное содержание анатоксина)
АС	T	Столбняк
ГА	НерА	Гепатит А
РВ1 и РВ5	RV1 и RV5	Ротавирус
ПКВ (10,13)	PCV (10,13)	Пневмококковая инфекция (конъюгированная вакцина, 10 или 13 серотипов)
ППСВ23	PPSV23	Пневмококковая инфекция (полисахаридная вакцина, 23 серотипа)
Мен4 или МенАСWY	MCV4 или MenACWY	Менингококковая инфекция (конъюгированная вакцина, серотипы ACWY)
МенВ	MenB	Менингококковая инфекция (серотип В)
КПК	MMR	Корь, краснуха, паротит
КПКВ	MMRV	Корь, краснуха, паротит, ветряная оспа
ВО	VAR	Ветряная оспа
-	ZVL (ZOS)	Herpes Zoster (живая аттенуированная вакцина)
-	RZV (HZ/su)	Herpes Zoster (рекомбинантная вакцина)
-	IV	Грипп (инактивированная вакцина)
-	LAIV	Грипп (живая аттенуированная вакцина)
ВПЧ (2,4,9)	(2v,4v,9v) HPV	ВПЧ-инфекция (2, 4, 9 валентная вакцина)
ЖЛ	YF	Желтая лихорадка
КЭ	TBE	Клещевой энцефалит

Прочие аббревиатуры

АПК	антигенпрезентирующая клетка
ВА	вакциноассоциированный
ВМ	внутримышечно
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЦП	детский церебральный паралич
ИЛ	интерлейкин
ИЛС	иммунологическое (иммунобиологическое) лекарственное средство
ИС	иммуносупрессия, иммуносупрессивный

КСВ	корь-содержащие комбинированные вакцины [measles-containing vaccine combinations, MCVs]
МВС-Д	мультисистемный воспалительный синдром у детей при COVID-19
НК	нуклеиновая кислота
НКП	Национальный календарь прививок
НПИ	Национальная программа иммунизации
НР	нежелательная реакция
ПИД	первичный иммунодефицит
ПК	подкожно
РНК	рибонуклеиновая кислота
РПИ	Расширенная программа иммунизации
РСВ	респираторно-синтициальный вирус
РЦГЭиОЗ	Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья
СГБ	Синдром Гийена-Барре [Guillain-Barré syndrome]
СМЖ	спинномозговая жидкость
СНР	серьезная нежелательная реакция [severe adverse event after vaccination, SAE]
ТБ	туберкулез
ФНО	фактор некроза опухолей
ЦНС	центральная нервная система
ААР	Американская академия педиатрии [American Academy of Pediatrics]
АСИР	Консультативный комитет по практике иммунизации CDC [Advisory Committee on Immunization Practice]
ADVAC	Advanced Course of Vaccinology
CDC	Центры по контролю за заболеваемостью США [US Centers for Disease Control and Prevention]
ЕМА	Европейское агентство по контролю качества лекарственных средств [European Medicines Agency]
FDA	Управление по контролю качества лекарственных средств и пищевых продуктов США [US Food and Drug Administration]
GMT	среднегеометрический титр антител [geometric mean titer]
ИДСА	Американское общество инфекционистов [Infectious Diseases Society of America]
ИГ	иммуноглобулин [immunoglobulin]
ИМ	внутримышечно [intramuscular]
ИВ	внутривенно [intravenous]
ИВИГ	нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения
МСН	главный комплекс гистосовместимости [major histocompatibility complex]
SAGE	Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации [Strategic Advisory Group of Experts on Immunization]
SC	подкожно [subcutaneous]
СИГ	нормальный человеческий иммуноглобулин для подкожного введения
Th	Т-лимфоцит-хелпер
VLPs	вирусоподобные частицы [virus-like particles]
VZV	вирус варицелла-зостер [Varicella Zoster virus]

КЛЮЧЕВЫЕ КОНЦЕПЦИИ ВАКЦИНОЛОГИИ

1. ТИПЫ И СОСТАВ ВАКЦИН

Иммунологические, или иммунобиологические, лекарственные средства (ИЛС) «предназначены для формирования активного или пассивного иммунитета, или диагностики наличия иммунитета, или диагностики (выработки) специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на алергизирующие вещества» [закон «Об обращении лекарственных средств»]. Вакцины (профилактические прививки) предназначены для формирования активного иммунитета, то есть для активного «создания специфической невосприимчивости к инфекционным заболеваниям» [закон «О санитарно-эпидемическом благополучии населения»]. Иммуноглобулины и сыворотки предназначены для обеспечения пассивного иммунитета.

Типы вакцин и технологии их получения

Современные вакцины представляют собой высокотехнологичный продукт. Технологии решают вопрос как получить и доставить в организм микробные антигены, на которые разовьется иммунный ответ, достаточный для формирования невосприимчивости к патогену.

Бурное развитие вакцинологии случилось в 1930-х годах, когда пользуясь эмпирическим подходом (предложенным Пастером) был создан целый ряд классических вакцин на основе живых ослабленных (аттенуированных) микробов, убитых (инактивированных) микробов, и инактивированных микробных токсинов (анатоксинов) [toxoids]. Нужно количество микробов получали путем выращивания на культурах клеток или куриных эмбрионах. Для получения живых вакцин аттенуированные микробы подвергались очистке (центрифугирование ± ультрафильтрация) и в большинстве случаев также высушиванию (лиофилизации). Для получения убитых вакцин микробы подвергались инаktivации химическим (формальдегид, бета-пропиолактон) или физическим методом (нагревание, облучение УФ или рентгеновскими лучами), с последующей стерилизацией (например, ультрафильтрацией) и редко лиофилизацией. Кроме микробных антигенов, вакцины включали буфер, антисептик и стабилизатор, а убитые вакцины – также инаktivирующий агент (например, формалин) и адьювант (усилитель иммунного ответа). В случае убитых вакцин требовалось включение в вакцину намного большего количества микробного антигена, чем в случае живых аттенуированных вакцин (когда вводимый штамм патогена размножается в организме). Поэтому инаktivированные вакцины дороже в производстве, чем живые аттенуированные.

Несмотря на произошедший прорыв, оставались патогены, вакцины против которых не удавалось получить классическими методами: например, вирус гепатита В невозможно было культивировать *in vitro* в промышленных масштабах. К 1980-м годам для получения микробных

белков начали использовать генноинженерную технологию создания рекомбинантных ДНК (когда часть генома патогена встраивают в ДНК дрожжевой клетки, и она продуцирует его белки, с последующей очисткой от дрожжей и продуктов их жизнедеятельности методом многоступенчатой хроматографии). Рекомбинантная технология позволила получить вакцины из «чистых» белковых антигенов. Поверхностные антигены некоторых вирусов, например, гепатита В или ВПЧ, обладают свойством собираться в вирусоподобные частицы [VLPs, virus-like particles], что облегчает их распознавание антиген-презентирующими клетками и, следовательно, формирование иммунного ответа на вакцину.

В 1990-х годах появилась технология конъюгирования полисахаридных антигенов с белком (получения гликоконъюгатов), что позволило достичь полноценный иммунный ответ на полисахаридные антигены капсульных бактерий – ХиБ, пневмококка и менингококка серотипов ACWY (подробнее см. главу 2). Обычно используют один из пяти белков-носителей: генетически модифицированный перекрестно-реагирующий материал (CRM) [cross-reacting material] дифтерийного токсина, столбнячный анатоксин (Т), белковый комплекс наружной мембраны менингококка (OMP) [outer membrane protein complex], дифтерийный анатоксин (D) или протеин D гемофильной палочки (HiD).

В 2010-х, используя технологию расшифровки генома (секвенирования) и компьютерный анализ генов, отвечающих за продукцию поверхностных белков и в особенности их эпитопов, которые непосредственно связываются антителами, появилась возможность синтезировать пептиды-кандидаты, иммуногенность которых в последующем тестировали в опытах на животных (обратная вакцинология [reverse vaccinology]). Структурная вакцинология подразумевает конструирование единого высокоиммуногенного белка из эпитопов нескольких поверхностных антигенов микроба [structure-based antigen design]. Так, например, удалось получить вакцину от менингококка типа В.

По настоящее время вакцины упрощенно делят на живые и инактивированные (неживые), под последними понимают как инактивированные микробы (цельные и очищенные) и анатоксины, так и очищенные полисахариды, полисахарид-белковые конъюгаты, а также рекомбинантные белки, в том числе собранные в вирусоподобные частицы.

Вакцины на основе векторов подразумевают встраивание генетического материала патогена в микроб-переносчик, по сути являющийся системой доставки антигена в организм. После введения векторы могут размножаться в организме (реплицирующийся вектор) или не размножаться (нереплицирующийся вектор). Наиболее часто в качестве вектора используют аденовирус; ограничивать эффективность вакцинации может наличие предшествующего иммунитета к вектору у организма хозяина (например, после перенесенной аденовирусной инфекции).

Вакцины на основе векторов широко испытывают при новых возникающих инфекциях (Эбола, COVID-19).

Созданы вакцины на основе микробных нуклеиновых кислот (НК), которые в виде мРНК или плазмид ДНК вводят в организм, где они захватываются клетками, которые начинают производить соответствующие антигены, на которые и будет развиваться иммунный ответ. Наиболее обещающими представляются мРНК-вакцины, некоторые из которых успешно применяют, например, в профилактике COVID-19 и в иммунотерапии рака.

Таблица 1.1. Технологии создания вакцин

Период	Технологии	Примеры вакцин
1930-е (и ранее)	Эмпирический подход (убитые или живые аттенуированные патогены)	Бешенство (Пастер 1885), дифтерия, столбняк, коклюш, грипп, натуральная оспа, полиомиелит, BCG
1980-е	Рекомбинантная ДНК	Гепатит В, ВПЧ
1990-е	Гликоконъюгаты	ХиБ, пневмококк, менингококк ACWY
2010-е и позже	Обратная вакцинология Структурная вакцинология РНК и ДНК вакцины Новые адъюванты Изучение иммунного ответа хозяина	Менингококк В Возникающие инфекции (Эбола, COVID-19) Иммунотерапия рака

Наиболее высокой иммуногенностью обладают живые аттенуированные вакцины, вакцины на основе вирусных векторов и на основе вирусоподобных частиц. Убитые вакцины, и тем более вакцины на основе отдельных вирусных белков, обладают меньшей иммуногенностью; для обеспечения достаточной иммуногенности к ним добавляют адъюванты.



Рисунок 1.1. Иммуногенность и безопасность отдельных типов вакцин [Ross et al, Lancet Infect Dis 2010;10(5):305–16]

Наиболее безопасны вакцины на основе отдельных вирусных белков (цельных, включая VLPs, либо их частей – пептидов) или нуклеиновых кислот. Более реактогенны убитые (инактивированные) вакцины. Живые аттенуированные вакцины считаются наименее безопасными в связи с возможностью развития вакциноассоциированных заболеваний. Живые вакцины, используемые в настоящее время, это: БЦЖ, ОПВ, коревая, КПК, ВО, Zoster, ротавирусная, ЖЛ, брюшной тиф, аденовирусная.

Таблица 1.2. Перечень основных вакцин (зарегистрированных в Беларуси¹ и некоторых других)

Инфекции, от которых защищает вакцина	Аббревиатура		Тип антигенов в вакцине	Название вакцины ¹	Путь введения ⁶
Туберкулез	БЦЖ-М	BCG	Живая бактерия	БЦЖ-М	ВК
Дифтерия, столбняк, коклюш	АКДС	DTwP	Анатоксины, инактивированная бактерия ²	АКДС	ВМ
	АаКДС	DTaP	Анатоксины, компоненты инактивированной бактерии ²	Инфанрикс	ВМ
	АаКДС-М ³	Tdap ³		Адасель	ВМ
Дифтерия, столбняк, цельноклеточный коклюш, гепатит В, ХиБ инфекция (5-компонентная)	АКДС-ГВ-ХиБ	DTwP-НерВ-Ниб	Анатоксины, инактивированная бактерия, ² инактивированный вирус, полисахарид-белковый конъюгат	Эупента	ВМ
Дифтерия, столбняк, бесклеточный коклюш, полиомиелит (4-компонентная)	АаКДС-ИПВ	DTaP-IPV	Анатоксины, компоненты инактивированной бактерии, ² инактивированный вирус	Тетраксим	ВМ
Дифтерия, столбняк, бесклеточный коклюш, полиомиелит, ХиБ инфекция (6-компонентная)	АаКДС-ГВ-ИПВ-ХиБ	DTaP-НерВ-IPV-Ниб	Анатоксины, компоненты инактивированной бактерии, ² рекомбинантный антиген вируса, инактивированный вирус, полисахарид-белковый конъюгат	Гексаксим	ВМ
	АаКДС-ГВ-ИПВ/ХиБ ⁴	DTaP-НерВ-IPV/Ниб ⁴		Инфанрикс Гекса	ВМ
Дифтерия, столбняк	АДС	DT	Анатоксины	АДС	ВМ
	АДС-М	Td	Анатоксины	АДС-М	ВМ
Дифтерия	АД-М	d	Анатоксин	АД-М	ВМ
Столбняк	АС	T	Анатоксин	АС	ВМ

(продолжение на следующей странице)

Инфекции, от которых защищает вакцина	Аббревиатура		Тип антигенов в вакцине	Название вакцины ¹	Путь введения ⁶
Гепатит В	ГВ	НерВ	Рекомбинантный антиген вируса (вирусоподобная частица)	Эувакс В	ВМ
Гепатит А	ГА	НерА	Инактивированный вирус	Аваксим, Хаврикс, АльговаксМ*	ВМ
Полиомиелит	ИПВ	IPV	Инактивированный вирус	Имовакс-Полио, Полимидекс	ПК или ВМ
Ротавирус	PВ1 и PВ5	RV1 и RV5	Живой аттенуированный вирус	Ротатек, Ротарикс*	Орально
ХиБ инфекция (H.influenzae тип b)	ХиБ	Hib	Полисахарид-белковый конъюгат (PRP-T) ⁵	Акт-ХиБ, Хиберикс	ВМ
Пневмококковая инфекция	ПКВ10	PCV10	Полисахарид-белковый конъюгат	Синфлорикс	ВМ
	ПКВ13	PCV13		Превенар13	ВМ
	ППСВ23	PPSV23	Бактериальный полисахарид	Пневмовакс 23	ВМ или ПК
Менингококковая инфекция	МенACWY	MCV4 или МенACWY	Полисахарид-белковый конъюгат	Менактра	ВМ
	МенВ	MenB	Рекомбинантный бактериальный белок	Труменба, Бексеро*	ВМ
Корь, краснуха, паротит	КПК	MMR	Живой аттенуированный вирус	Приорикс	ПК
Корь, краснуха, паротит, ветряная оспа	КПКВ	MMRV	Живой аттенуированный вирус	-	ПК
Ветряная оспа	ВО	VAR	Живой аттенуированный вирус	Варилрикс	ПК
Herpes Zoster	-	ZVL (ZOS)	Живой аттенуированный вирус	-	ПК
	-	RZV (HZ/su)	Рекомбинантный антиген вируса	-	ВМ
Грипп	-	IIV	Компоненты инактивированного вируса	Ваксигрип Тетра, Гриппол Плюс, Инфлювак	ВМ
	-	LAIV	Живой аттенуированный вирус	Ультрикс	Назально
ВПЧ-инфекция	ВПЧ2	2vHPV	Рекомбинантный антиген вируса (вирусоподобная частица)	Церварикс	ВМ
	ВПЧ4	4vHPV		Гардасил	ВМ
	ВПЧ9	9vHPV		Гардасил 9*	ВМ
Бешенство	-	-	Инактивированный вирус		ВМ

(продолжение на следующей странице)

Инфекции, от которых защищает вакцина	Аббревиатура		Тип антигенов в вакцине	Название вакцины ¹	Путь введения ⁶
Желтая лихорадка	ЖЛ	УФ	Живой аттенуированный вирус		ПК
Клещевой энцефалит	КЭ	ТВЕ	Инактивированный вирус	ТикоВак, Энцевир, Клещ-Э-вак, Энцепур*	ВМ
Брюшной тиф	-	-	Бактериальный полисахарид		ВМ
	-	-	Живая аттенуированная бактерия		Орально
Аденовирус	-	-	Живой вирус		Орально
Сибирская язва	-	-	Инактивированная бактерия		ВМ или ПК
Холера	-	-	Живая аттенуированная бактерия		Орально

Примечания: ¹ ИЛС (вакцины) в государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь, https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/;

*незарегистрированные вакцины на 1.12.2021;

² коклюшный компонент может быть цельноклеточным (инактивированная бактерия, wP) и бесклеточным (компоненты, то есть отдельные очищенные антигены, инактивированной бактерии, aP);

³ уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина (по рекомендациям CDC используется у детей с 7 лет, но согласно инструкциям по применению к зарегистрированным вакцинам, полную дозу можно использовать у детей до 12 лет, уменьшенную – у детей с 4 лет и взрослых);

⁴ в вакцине Инфанрикс Гекса ХиБ-компонент прилагается отдельно в виде лиофилизата, вакцина Гексаксим представлена в виде единой жидкой формы;

⁵ PRP-T, полисорбитол фосфат капсулы ХиБ, конъюгированный со столбнячным анатоксином (используемые дозы анатоксина недостаточны для создания противостолбнячного иммунитета);

⁶ сокращения путей введения: ВМ – внутримышечно [IM, intramuscular], ПК – подкожно [SC, subcutaneous], ВК – внутрикожно [ID, intradermal].

Компоненты вакцин

Помимо микробных антигенов, вакцины содержат дополнительные компоненты: адьюванты (усилители иммунного ответа), консерванты, стабилизаторы, а также остаточные количества прочих компонентов, попавших на этапе производства и не удаленных полностью, и жидкость-растворитель. Перечень всех входящих в состав вакцины компонентов указан в инструкции по применению.

Адьюванты (лат. *adiuvare* – помогать) добавляют для усиления иммунного ответа. Живые ослабленные вакцины и инактивированные с цельными микробами (например, wP, вакцина от бешенства) сами по себе являются хорошими иммуногенами (см. рисунок 1.1). А вот инактивированные вакцины с очищенными антигенами или на основе рекомбинантных антигенов – требуют адьювантов.

Долгое время (с 1926) единственным используемым адьювантом в вакцинах для человека были нерастворимые соли алюминия (гидроксид или метафосфат). Нейротоксичность алюминия («синдром диализной энцефалопатии») касается наличия примеси растворимых солей алюминия (хлорид, фторид, нитрат, сульфат и др.) в воде, на которой готовят растворы для парентерального питания или гемодиализа, и не имеет никакого отношения к вакцинам.

С конца 1990-х активно развивается поиск новых классов адьювантов: агонистов TLR/NLR, жировых эмульсий и прочих. Механизмы действия адьювантов подробно разобраны в главе 2.

Таблица 1.3. Компоненты вакцин

Компоненты		Вещества	Примеры вакцин
Антигены	-	Белки, анатоксины, полисахариды и полисахарид-белковые конъюгаты	-
Дополнительные компоненты	Адьюванты	Нерастворимые соли алюминия	АКДС, грипп, ГВ, ГА, ХиБ, пневмококк, ВПЧ4
		Агонисты TLR	ВПЧ2, новые вакцины
		Эмульсии	Новые вакцины
	Консерванты	Мертиолят (тиомерсал) ¹	АКДС, менАС, грипп, ГВ
		Неомицин	ОПВ, КПК, ВО, бешенство
Фенол		Туберкулин	
Стабилизаторы	Желатина	Бешенство, грипп, КПК, ВО	
Прочие компоненты	Инактиватор экзотоксина	Формальдегид	АКДС
	Следовые примеси систем культивирования	Белки куриных яиц	Грипп
		Дрожжевые белки и ДНК	ГВ, ВПЧ
Жидкость	-	-	-

Примечания: ¹ с 1999 вместо мертиолята в ряде вакцин используют 2-феноксиэтанол (ИПВ), фенол (PPSV23).

Консерванты добавляют для обеспечения стерильности конечного раствора и предотвращения осложнений инъекции. Консерванты обычно добавляют во флаконы, содержащие несколько доз вакцины, для предотвращения роста бактерий и грибов, которыми вакцина может быть контаминирована в процессе ее использования; в настоящее время при переходе на флаконы с индивидуальными дозами вакцин (однодозовые), консерванты (в первую очередь мертиолят) обычно не добавляют. Также в вакцинах могут находиться следовые количества консервантов, добавляемых для подавления микробного роста на этапах производства вакцины.

Мертиолят, или тиомерсал, представляет собой этилртутьтиосалицилат натрия. Этилртуть, в отличие от метилртути, в течение нескольких суток полностью выводится из организма. Содержание ртути в продуктах питания намного большее чем в вакцинах: так, с пищей в среднем

поступает 2,4 мкг/сутки ртути, в морской рыбе и морепродуктах содержится 27-165 мкг/кг ртути, в то время как три дозы вакцины от ГВ содержат 0,07-0,2 мкг ртути. Максимально допустимое ВОЗ потребление метилртути за первые 6 месяцев жизни составляет 327,7 мкг. Многочисленные исследования не подтвердили связи мертиолята с нарушениями неврологического развития, включая аутизм. Тем не менее, в связи с обеспокоенностью общества в 1999 (некоторые страны Европы) и в 2001 (США) вакцины с мертиолятом были исключены из производства; эта «уступка невежеству» является этически неоднозначной, поскольку после заявления о том, что в будущем планируется исключение мертиолята из прививок, в краткосрочной перспективе привела к резкому падению числа прививаемых, а продолжение использования мертиолята в странах с ограниченными ресурсами (что рекомендовано SAGE) порождает неравенство в подходах в мире.

Фенол как физиологический метаболит циркулирует в крови, и здоровый человек выделяет с мочой до 160 мг эндогенного фенола в сутки, что в 640 раз превышает дозу, вводимую при постановке реакции Манту (где используют для профилактики гнойных осложнений внутривенной инъекции).

Формалин представляет собой раствор формальдегида (метиленгликоля), используется для обезвреживания (инактивации) экзотоксинов и как консервант. Нормальное содержание формальдегида в организме составляет не менее 2-3 мкг/мл в крови и 12-13 мкг/мл в моче. В одной дозе вакцин АКДС, АДС или АД содержится до 100 мкг формальдегида, что в 120 раз меньше чем в одной средней груше, и введение этого количества ребенку не приводит к повышению концентрации формальдегида выше физиологической.

Стабилизаторы добавляют для обеспечения стабильности вакцины на этапах производства (например, при вымораживании), транспортировки и хранения (например, при колебании температурного режима). Стабилизаторами служат сахара (сахароза или лактоза), глицерин, желатин. Желатин (белок, получаемый из продуктов переработки свинины) может вызывать аллергические реакции, а также он может быть неприемлемым для веганов.

Использование эмбриональных клеток. Аттенуированные вирусы краснухи, ветряной оспы, гепатита А выращивают на культуре ткани, полученной из эмбриона, погибшего в результате аборта (проведенного в 1962). Позиция основных религиозных конфессий состоит в том, что польза от широкого использования данных вакцин высока и, несмотря на ранее произведенное греховное деяние (аборт) для получения культуры клеток, вакцины следует продолжать использовать до получения более этических альтернатив. В настоящее время появились вакцины, полученные на культурах клеток кролика (от краснухи) или обезьяны (от гепатита А).

Обращение и хранение вакцин [vaccine handling and storage]

Вакцины как иммунобиологический продукт в большей степени подвержены нестабильности, чем химические лекарственные средства, и имеют специфические требования к температурному режиму хранения и транспортировки. Более двух третей широко используемых вакцин чувствительны к замораживанию; именно замораживание является наиболее часто регистрируемым в мире нарушением холодной цепи. Так, нельзя замораживать вакцины, содержащие алюминиевый адъювант (например, АКДС) и на основе вирусоподобных частиц (например, ГВ и ВПЧ), а вот живые лиофилизированные (высушенные) вакцины не боятся заморозки.

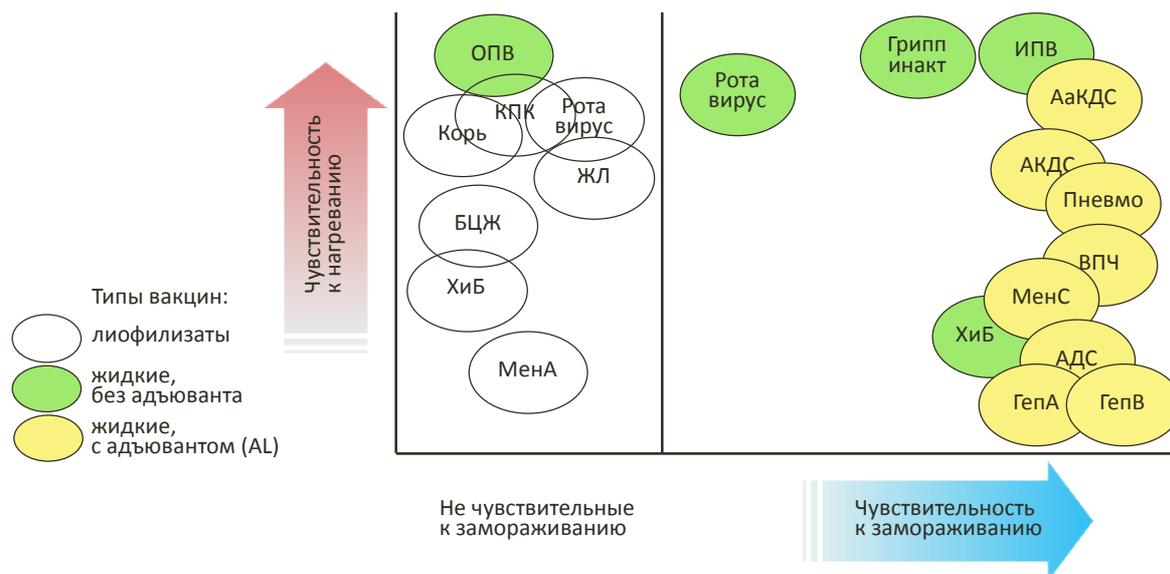


Рисунок 1.2. Чувствительность вакцин к температуре [Blanc D, ВОЗ 2015]

ВОЗ рекомендует хранить вакцины, находящиеся на складах, в зависимости от вида вакцины: ОПВ при -15 -25°C , лиофилизированные вакцины [freeze-dried vaccines] (BCG, корь, КПК, ЖЛ, лиофилизированный ХиБ, менингококк А+С) при $+2$ $+8^{\circ}\text{C}$ (ранее рекомендованное хранение лиофилизированных вакцин при -20°C безопасно, но сейчас ВОЗ полагает что это излишне), остальные жидкие вакцины (ГВ, ИПВ, АДС, АКДС, АКДС-ГВ, АДС-М) при $+2$ $+8^{\circ}\text{C}$ (они чувствительны к замораживанию, и поэтому никогда не должны быть заморожены). Растворители для лиофилизированных вакцин следует хранить при $+2$ $+8^{\circ}\text{C}$ (они никогда не должны быть заморожены, а при наличии условий рекомендовано хранение отдельно от самих лиофилизированных вакцин).

Ранняя рекомендация низкотемпературному хранению вакцин на основе мРНК (например, от COVID-19) при -70°C [dry ice storage freezer] в настоящее время отменена: достаточной считается температура -25 -15°C .

Ряд вакцин выпускаются не в индивидуальных шприцах или флаконах, а в многодозовых флаконах, которые после вскрытия обычно следует использовать в течение рабочего дня (или нескольких дней при соблюдении специальных условий, что оговорено инструкцией).

Все вакцины, находящиеся непосредственно в учреждениях здравоохранения, проводящих вакцинацию (в прививочных кабинетах), ВОЗ рекомендует хранить при температуре $+2$ $+8^{\circ}\text{C}$ до 1 месяца или дольше.

Таблица 1.4. Время сохранения стабильности вакцин при хранении их при различной температуре [Temperature sensitivity of vaccines, ВОЗ 2006]

Вакцины	+2+8°C	+20+25°C	+37°C	>+45°C	Замораживание
Дифтерийный и столбнячный анатоксины (в т.ч. в составе комбинированных вакцин) ¹	>3 лет	Месяцы	Месяцы	Нестабильна при >+55°C	Нестабильна; не замораживать
Гепатит В ¹	>4 лет	Месяцы	Недели	Несколько дней при +45°C	Нестабильна; не замораживать
Корь, краснуха, паротит ²	2 года	1 месяц	1 неделя	Нестабильна	Стабильна ³
Желтая лихорадка ²	>2 лет	Месяцы	2 недели	Нестабильна	Стабильна ³
Коклюш ¹	18-24 месяца	2 недели	1 неделя	Потеря ≥10% активности в сутки	Нестабильна; не замораживать
БЦЖ ²	1-2 года	Месяцы	Потеря до 20% активности в месяц	Нестабильна	Стабильна ³
ОПВ	1 год	Недели	2 дня	Нестабильна	Стабильна ³
ИПВ ¹	1-4 года	Недели	Недели	Мало данных	Нестабильна; не замораживать
Полисахаридные вакцины (пневмококк, менингококк) ¹	2 года	Недели – месяцы	?	?	Нестабильна; не замораживать
Конъюгированные вакцины (ХиБ, пневмококк, менингококк)	>2 лет	>2 лет	Может быть нестабильна, зависит от состава	Нестабильна	Если содержит алюминий – не замораживать
Гепатит А ¹	2 года	?	1-3 недели или дольше	?	Нестабильна; не замораживать
Бешенство ²	3-5 лет	18 месяцев	4 недели	Несколько недель	Стабильна ³
Грипп инактивированная	1 год	?	?	?	?
Грипп живая	60 часов	Нестабильна	Нестабильна	Нестабильна	Хранить замороженной; не размораживать
Ветряная оспа	1,5 года	?	?	?	Можно хранить замороженной; не размораживать
Ротавирус ²	>2 лет	2 года	?	?	Стабильна ³
Инактивированные холерная и брюшнотифозная	>2 лет	Годы	6 месяцев	Нет данных	Нестабильна; не замораживать
Живые аттенуированные холерная и брюшнотифозная ²	1 год	7 дней	12 часов	Нестабильна	Стабильна ³

(примечания на следующей странице)

Примечания: ¹ содержат алюминиевый адъювант или стабилизатор, не замораживать; ² лиофилизированные формы БЦЖ, КПК, вакцин от ротавируса, ЖЛ, бешенства, живых вакцин от холеры и брюшного тифа, также некоторые формы полисахаридных вакцин; таблица не касается разведенных восстановленных из лиофилизата вакцин, которые должны быть использованы в течение рабочего дня, поскольку они менее стабильны и существует риск контаминации; ³ оптимально хранить при температуре <-25°C, растворитель хранить отдельно и не замораживать.

Пассивная иммунизация

Для пассивной иммунизации используют иммуноглобулины и специфические сыворотки. К иммуноглобулинам относят нормальный человеческий IG (полученный от обычных доноров), специфические гипериммунные IG (полученные от гипериммунизированных человека или животных), моноклоновые антитела против отдельных микробов (полученные лабораторным путем).

Таблица 1.5. Иммуноглобулины для профилактики и лечения инфекций [AAP RedBook 2018, в модификации]

IG для профилактики инфекций		
Нормальный человеческий IG	IVIG	Заместительно при болезнях с дефицитом антител ¹
	SCIG	Заместительно при болезнях с дефицитом антител ²
	IMIG	Заместительно при болезнях с дефицитом антител ¹ Профилактика гепатита А, кори, краснухи
Специфические IG	Гипериммунные человеческие	Антирабический IG [IM] Противостолбнячный IG [IM] IG против гепатита В [IM] VZIG (против VZV) [IM] CMV-IGIV [IV] Vaccinia IGIV [IV] Ботулинистический антитоксин IGIV (для ботулизма новорожденных серотипов А или В) [IV]
	Гипериммунные лошадиные	Гептавалентный ботулинистический антитоксин (7 серотипов: А–G) [IM] Дифтерийный анатоксин [IM] Сыворотки против змеиного яда
	Моноклоновые антитела	Паливизумаб [IM] (к F-белку РСВ)
IG для лечения инфекций		
	Моноклоновые антитела	Ибализумаб [IV] (к CD4 ВИЧ) Bamlanivimab+ Etesevimab, Casirivimab+ Imdevimab, Sotrovimab [IV] (к RBD S-белка SARS-CoV-2) ³

Сокращения: иммуноглобулины (IG) для внутривенного (IV), подкожного (SC) и внутримышечного (IM) введения.

Примечания: ¹ В-клеточные ПИД, ВИЧ-инфекция с уровнем IgG <4 г/л, В-клеточный хронический лимфолейкоз, трансплантация костного мозга;

² обычно при В-клеточных ПИД;

³ <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/>, выдано экстренное разрешение FDA на использование (доступ 21.03.2021).

Нормальный человеческий иммуноглобулин используют с заместительной целью (восполнение дефицита иммуноглобулинов), с супрессивной целью (подавление иммунопатологических воспалительных процессов) и также для пассивной профилактики после контакта с инфекциями, антитела к которым обычно встречаются у здоровых доноров (корь, краснуха, и для стран с низким распространением – гепатит А).

Для специфической профилактики болезней в тех случаях, когда недоступны человеческие иммуноглобулины, используют сыворотки, полученные от гипериммунизированных животных (лошадей или баранов): это ботулинистический и дифтерийный анатоксины, а также противозмеиные сыворотки.

Таблица 1.6. Показания для IVIG
[AAP RedBook 2018, в модификации]

Цель	Показания
Заместительная	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Первичные иммунодефициты (с дефектом В-клеточного звена) ▪ Педиатрическая ВИЧ-инфекция (стадия СПИД и гипо-γ-глобулинемия с IgG <4 г/л) ▪ Хроническая В-лимфоцитарная лейкемия ▪ Трансплантация костного мозга
Супрессивная ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Болезнь Кавасаки ▪ Иммунная тромбоцитопения ▪ Хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии

Примечания: ¹ в последние годы происходит расширение супрессивных показаний: мультисистемный воспалительный синдром у детей при COVID-19 (MBS-Д), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), некоторые аутоиммунные энцефалиты, и другие показания.

Регламентировано наличие неснижаемого минимума ИЛС в учреждениях здравоохранения, в том числе противодифтерийной, противостолбнячной, противогангренозной, поливалентной противоботулинистической, противозмеиной сывороток, противостолбнячного человеческого и антирабического иммуноглобулинов, антирабической вакцины, противоклещевого иммуноглобулина [приказ МЗ РБ от 22.08.2012 №933].

2. ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВАКЦИНЫ

Поствакцинальный иммунный ответ

Иммунная система участвует в поддержании антигенного гомеостаза, удаляя из организма чужеродные антигены (микробы, трансплантированные ткани и органы) и измененные собственные клетки (необратимо поврежденные, опухолевые). С позиций иммунологии, вводимый при вакцинации антиген должен быть распознан иммунными клетками и должен вызвать запуск иммунных реакций, которые приведут к формированию того или иного иммунологического коррелята защищенности (например, к выработке определенного титра антител).

Выделяют врожденное (неспецифическое) и адаптивное (антиген-специфическое) звенья иммунного ответа.

Первыми клетками, встречающимися с антигеном, являются фагоцитирующие клетки врожденного звена иммунного ответа – нейтрофилы и макрофаги. Работа клеток врожденного звена иммунитета начинается уже в первые минуты и часы после внедрения антигена, и происходит непосредственно в месте внедрения. Тканевые макрофаги в подслизистой или в подкожной клетчатке представлены дозорными дендритными клетками – клетками со множеством длинных отростков, которые сканируют окружающее пространство на наличие чужеродных и поврежденных собственных антигенов. Они распознают общие неспецифические молекулярные паттерны, характерные для микробов (патоген-ассоциированные, PAMPs) или для поврежденных клеток (повреждение-ассоциированные, DAMPs). Распознавание происходит с помощью паттерн-распознающих рецепторов [pattern-recognizing receptors, PRR], которые также являются мишенью действия ряда адъювантов (см. ниже). Распознав чужеродные антигены, дендритные клетки фагоцитируют их и после процессинга антигена презентуют его на своей поверхности (антиген-презентирующие клетки, АПК). Помимо макрофагов, функцией презентации антигена обладают также В-лимфоциты.

Запуск адаптивного (антигенспецифического, то есть работающего против конкретного антигена) иммунного ответа происходит позже в регионарном лимфоузле или селезенке. Дендритные клетки теряют отростки и в течение нескольких дней мигрируют к региональному лимфоузлу, дренирующему данную область тела. Там презентируемый ими антиген распознается Т-лимфоцитом-хелпером (Th), который запускает одно из звеньев адаптивного иммунного ответа: гуморальное и/или клеточное. Если наивный Т-хелпер дифференцируется в Т-хелпер 1 типа (Th1), то происходит запуск клеточного иммунного ответа, эффекторной клеткой которого является цитотоксический Т-лимфоцит. Если дифференцируется в Т-хелпер 2 типа (Th2), то происходит запуск гуморального иммунного ответа, эффекторной клеткой которого является В-лимфоцит (плазмоцит), вырабатывающий антитела – IgM и позже IgG, специфичность которых к антигену (аффинность) с течением времени

нарастает. В последующем, через несколько месяцев, также формируются Т- и В-клетки памяти, которые обеспечат более быстрый запуск адаптивного иммунного ответа при повторном попадании этого же антигена в организм в последующем (вторичный иммунный ответ).

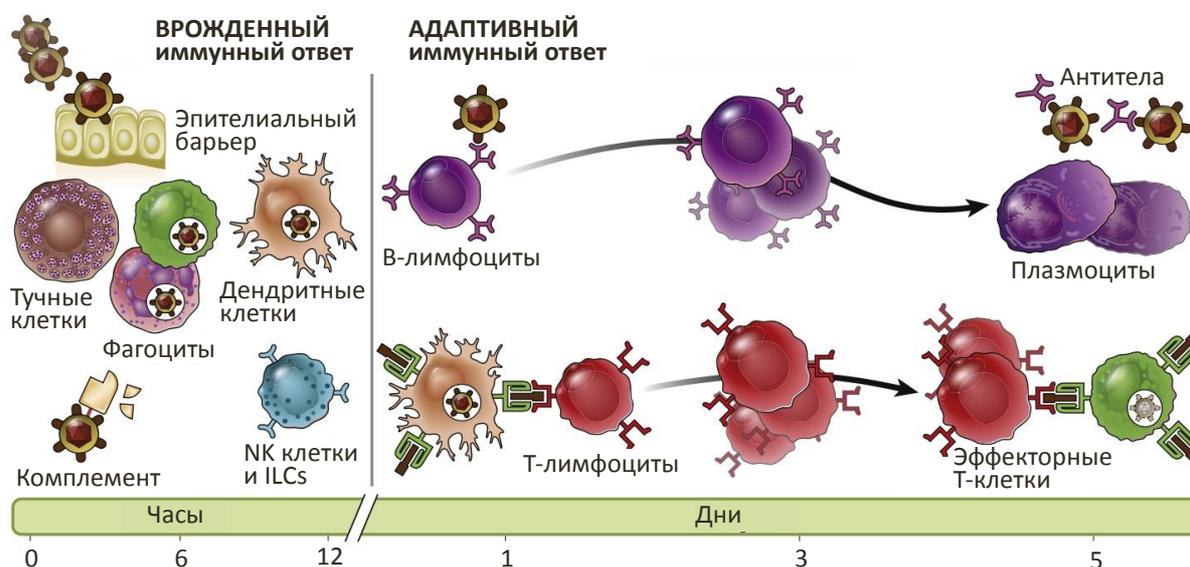


Рисунок 2.1. Схема системы иммунитета
[Abbas et al. Basic Immunology, 6th ed, 2019]

Путь введения вакцин должен обеспечить встречу вакцинного антигена и АПК. Вакцины обычно вводят на слизистые оболочки рта и носа (слизистые богаты клетками врожденного иммунитета), внутрикожно или подкожно (что также облегчает встречу с находящимися там АПК), а также внутримышечно (что обусловлено наличием адъювантов, которые нельзя вводить подкожно, поскольку это может вызвать выраженную местную реакцию в виде инфильтрата или абсцесса). Поскольку при внутрикожном и подкожном введении обеспечивается лучшая доступность антигена для дендритных клеток, чем при внутримышечном введении, то, следовательно, требуется включение в прививку меньшей дозы антигена. Разрабатываются новые системы доставки антигенов, облегчающие их встречу с АПК: например, внутрикожное введение с помощью наклеивания на кожу пластыря с микроиглами. При введении ≥ 2 вакцин проводят инъекции в разные места тела: лучше в разные конечности, но по крайней мере не ближе 2,5 см друг от друга, чтобы избежать конкуренции АПК за вакцинные антигены.

Живые вакцинные микробы (например, вакцина КПК или ВО) после введения размножаются и дают диссеминацию, при этом идет вовлечение множества лимфоузлов, что дает более сильный иммунный ответ, он не зависит от места инъекции, и необходимая доза микроба в вакцине небольшая. Живой штамм БЦЖ медленно размножается в месте инъекции и посылает антиген в регионарный лимфоузел в течение длительного времени (при этом нередко нежелательные реакции в виде лимфаденита).

Легче всего АПК распознают цельные патогены, а не отдельные антигены микробов. Поэтому живые или убитые цельноклеточные вакцины наиболее иммуногенны. При использовании рекомбинантных или очищенных белковых вакцин для улучшения распознавания иногда моделируют структуру цельного патогена путем создания вирусоподобных частиц [VLPs] или путем использования адъювантов на основе масляных эмульсий (антигены собираются в поверхностном слое микрокапель масла).

Поствакцинальный иммунитет может быть стерилизующим [sterilizing immunity], когда иммунная система способна полностью предотвратить попадание патогена в организм, например, путем выработки и длительного сохранения достаточных титров нейтрализующих антител в месте потенциального попадания патогена (так происходит при вакцинации от ВПЧ). Во многих случаях формируется функциональный иммунитет [functional immunity], когда иммунная система не предотвращает попадание вируса в организм, но защищает от развития заболевания, например, в случае отсутствия/снижения количества антител на слизистых и в крови при встрече с диким патогеном активизируются клетки памяти и происходит быстрая наработка нейтрализующих антител (так происходит после ухода защитных титров антител у вакцинированных от ГВ или кори). Функциональный иммунитет защищает либо непосредственно от развития заболевания, либо лишь от тяжелого течения заболевания (например, при вакцинации от ротавируса).

Напряженный [robust] иммунитет подразумевает развитие выраженного, сильного иммунного ответа, во всю мощь. На это влияют разные факторы, связанные как с самой вакциной (тип вакцины, количество антигенного материала и наличие адъюванта), так и с организмом привитого (включая влияние материнских антител, наличие иммунодефицитных состояний и старение иммунного ответа [immunosenescence] у пожилых).

Стойкий [durable] иммунитет подразумевает длительность сохранения иммунного ответа. После прививки со временем может происходить угасание [waning] иммунного ответа, и в ряде случаев для поддержания напряженности иммунитета требуется введение бустерных доз.

Первичные и бустерные дозы

Первичными [prime] называются дозы вакцины, запускающие первичный иммунный ответ. Бустерными [boost] называются дозы вакцины, запускающие вторичный иммунный ответ.

Вторичный иммунный ответ развивается из Т- и В-клеток памяти, поэтому выработка антител происходит более быстро (без этапа врожденного звена, сразу запускается адаптивный иммунный ответ), практически одновременно с выработкой IgM запускается и выработка высокоаффинных IgG, достигается более высокий титр IgG, и они циркулируют более длительно.

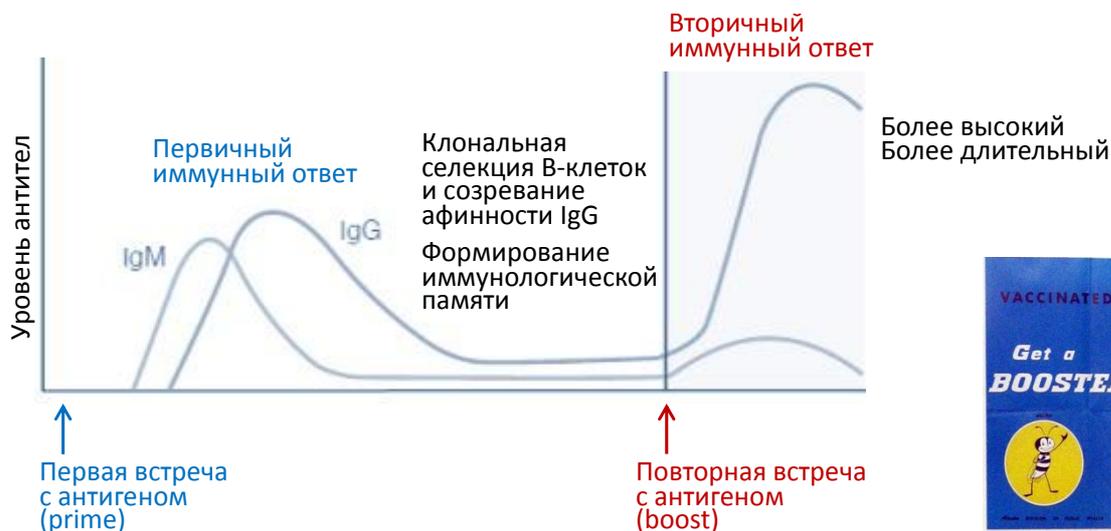


Рисунок 2.2. Первичный и вторичный иммунный ответ

Бустирование иммунного ответа требуется при применении инактивированных вакцин; иммунный ответ на живые ослабленные микробы является достаточным уже после введения первой дозы. При использовании некоторых живых вакцин рекомендуют повторные введения дозы вакцины (например, вакцины КПК и ВО), но в этом случае говорят именно о введении повторных доз (для запуска первичного иммунного ответа у неответивших на первую дозу), но не о бустерной вакцинации.

Для созревания клеток памяти требуется время от 1 до 4 месяцев после первичной встречи с антигеном, поэтому обычно бустерную дозу вводят с интервалом не менее 4 месяцев после первичной. То есть при вакцинации от гепатита В по схеме 0–1–6 месяцев вводят две первичные дозы (0–1) и одну бустерную (6), при использовании у ребенка вакцины АКДС по схеме 2–3–4–18 месяцев вводят три первичные дозы (2–3–4) и одну бустерную (18).

Несколько первичных доз требуется в связи с тем, что не все вакцинированные развивают иммунный ответ на однократное введение первичной дозы. Например, на введение первой первичной дозы вакцины от гепатита В отвечают только 95% привитых, на введение первой первичной дозы вакцины ВПЧ отвечает почти 100% девочек в возрасте 9–14 лет и меньшее число девочек старше 14 лет (и поэтому в этой возрастной группе требуется введение второй первичной дозы). Дети первых месяцев жизни обычно имеют материнские антитела от дифтерии, столбняка, а также коклюша (если женщина была иммунизирована против коклюша в течение нескольких лет до или во время беременности). Материнские антитела сохраняются в среднем 3–6 месяцев, поэтому при введении ребенку первого года жизни вакцин, включающих коклюшный, дифтерийный и столбнячный компоненты, используют три первичные дозы, вводимые с интервалами 1 месяц (с учетом баланса между желанием начать вакцинацию раньше и пониманием, что при этом вакцинные антигены могут связаться материнскими антителами).

Ревакцинация [revaccination] – повторное проведение вакцинации (например, в случае ежегодной вакцинации против сезонного гриппа, или в случае повторного проведения вакцинации от гепатита В у пациента на гемодиализе, неответившего на ранее проведенную серию из трех прививок). В литературе термин «ревакцинация» иногда используется в более широком значении, в том числе и для обозначения введения бустерных доз, что может создавать путаницу.

Иммунный ответ новорожденных и младенцев

Плод начинает синтез собственных антител только в третьем триместре, но до этого он пассивно защищен материнскими IgG, свободно проникающими через плаценту. Активный синтез собственных антител ребенок начинает сразу после рождения, и к году жизни уровень IgG достигает 80% от уровня взрослого. Ребенок первых 3-6 месяцев продолжает быть защищен материнскими антителами, уровень которых впрочем стремительно снижается. Тем не менее, циркулирующие материнские антитела могут связывать вакцинные антигены и, следовательно, препятствовать формированию собственного иммунного ответа ребенка первых месяцев жизни, и поэтому первичные дозы большинства вакцин (АКДС, ИПВ, ХиБ) вводят только в период с 2 до 4 месяцев, а некоторые (КПК, ВО) не раньше 12 месяцев жизни (допустимо введение КПК в возрасте 6-12 месяцев, но в этом случае введенную дозу в курс иммунизации не засчитывают). То есть мы стараемся найти разумный баланс между возможностью ребенка адекватно ответить на вакцинный антиген и потребностью как можно раньше обеспечить защиту ребенка от инфекций. Регламентированное начало вакцинации от гепатита В в первые 12 часов жизни обусловлено необходимостью создания ранней защиты новорожденного с учетом высоких рисков получения инвазивных вмешательств и гемотрансфузий в стационаре уже на первом месяце жизни. А вакцина БЦЖ-М призвана вызывать развитие не гуморального, а клеточного иммунитета, который к рождению ребенка является вполне зрелым для формирования адекватного ответа.

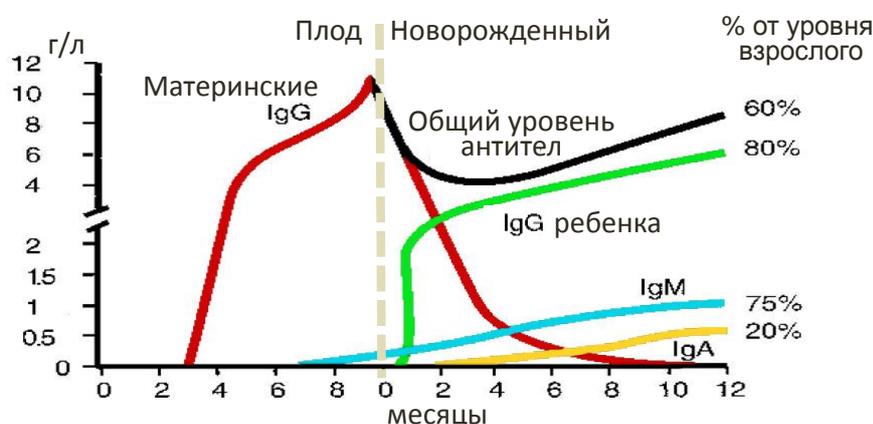


Рисунок 2.3. Уровни антител у плода и младенца [USMLE Immunology Lecture Notes 2009]

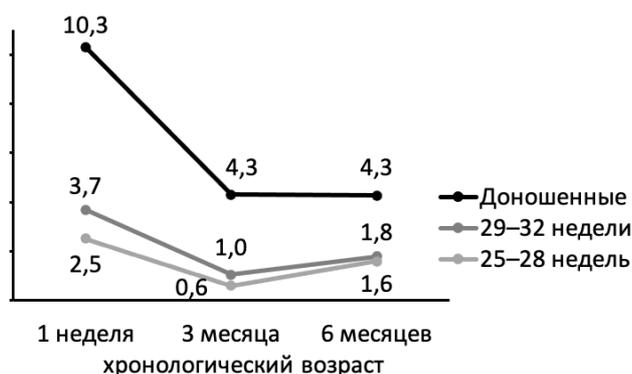


Рисунок 2.4. Средняя сывороточная концентрация IgG (г/л) у доношенных и недоношенных детей [Principles & Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed., 2012, табл. 9-2]

Иммунный ответ новорожденного не «незрелый», а «работающий по собственным правилам». Материнские антитела затрудняют развитие гуморального ответа по синтезу антител, но практически не влияют на формирование клеток памяти и на клеточный ответ. Сниженная выработка дендритными клетками цитокинов для дифференцировки Th1 обуславливает несколько более низкий клеточный ответ, при этом полноценно работает обратная регуляция клеточного ответа (что важно для сохранения плода *in utero* и для развития толерантности новорожденного в процессе массивного контакта с миром непатогенных микробов). Резко снижен ответ на Т-независимые антигены (полисахариды) вплоть до возраста 18 месяцев, в том числе ребенок в ответ на них не формирует клетки памяти. В исследованиях на близнецах показано, что роль генетических факторов в формировании титра антител снижается к 5 месяцам и еще более к 12 месяцам жизни, а созревание афинности антител вообще не зависит от генетики, то есть в постнатальном периоде средовые факторы играют важную роль в поддержании уровня антител и основную роль в созревании качества антител.

Таблица 2.1. Основные этапы развития гуморального иммунитета [Principles & Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed., 2012, табл. 9-3]

Возраст	События
16 недель беременности	В-лимфоциты, экспрессирующие на поверхности иммуноглобулины всех изотипов, присутствуют в печени
22 недели беременности	В-лимфоциты, экспрессирующие на поверхности иммуноглобулины всех изотипов, присутствуют в костном мозге
Плод – новорожденный	Стимулированные антигеном В-лимфоциты секретируют в основном IgM Выработка антител в ответ на белковый антиген
1 год	Уровень IgG в сыворотке крови достигает >60% от уровня взрослого
2-3 года	Выработка антител в ответ на полисахаридные антигены
2-5 лет	Стимулированные антигеном В-лимфоциты секретируют все изотипы иммуноглобулинов
6-8 лет	Уровень IgA в сыворотке крови достигает >60% от уровня взрослого

Таблица 2.2. Сравнение Т-лимфоцитов новорожденных и взрослых
[Principles & Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed., 2012, табл. 9-4]

Характеристики	Новорожденный	Взрослый
Спектр специфичности связывания TCR	Неизвестно	Широкий
Средний уровень Т-лимфоцитов, клеток/мкл	3 100	1 400
Соотношение CD4/ CD8	1,2	1,2
Митоген-стимулированная пролиферация	Хорошая	Хорошая
Антиген-стимулированная пролиферация	Слабая	Хорошая
Способность помогать В-лимфоцитам	Слабая	Хорошая
CD45RA+ (наивные CD4 Т-лимфоциты)	90%	48%
Выработка цитокинов	Снижена выработка IFN- γ , IL-4, G-CSF, GM-CSF, IL-3	Широкий спектр

Ответ на полисахаридные антигены и гликоконъюгаты

В отличие от ответа на белковые антигены, иммунный ответ на полисахаридные антигены неполноценный: он недостаточный у детей первых двух лет жизни, при нем не формируются клетки памяти, и не вырабатываются IgG на слизистых. Поэтому полисахаридные вакцины сейчас используют ограниченно, чаще используют вакцины на основе полисахарид-белковых конъюгатов. Используемые для конъюгации полисахаридных антигенов дифтерийный и столбнячный анатоксины не обеспечивают иммунизации от дифтерии и столбняка.

Таблица 2.3. Особенности ответа на полисахаридные антигены и гликоконъюгаты

	Полисахарид	Конъюгат полисахарида с белком
Ответ у детей первых 2 лет жизни	Нет или низкий	Протективный
Длительность антительного ответа	Короткая	Длительная
Клетки памяти и созревание афинности	Нет (то есть нет усиления ответа на повторное введение антигена)	Есть
IgG на слизистых	Нет (то есть нет влияния вакцинации на носительство микроба на слизистых)	Есть

Вакцины уменьшают антигенную нагрузку на иммунную систему

Вакцинация не только не является «ударом» по иммунной системе (емкость иммунной системы на много порядков выше, чем количество антигенного материала во всех вакцинах, которые человек получает в течение жизни), но и позволяет снизить антигенную нагрузку по сравнению с таковой при естественных инфекциях. Например, при вакцинации от гепатита В в организм вводится только поверхностный антиген вируса (HBsAg), а при вакцинации от ХиБ вводят всего два антигена в отличие от ≥ 20 при естественной инфекции.

По мере совершенствования производства вакцин количество антигенного материала в них снижается, и даже несмотря на расширение перечня вакцин в календаре, теперешнее поколение детей получает меньшее суммарное число антигенов с вакцинами.

Таблица 2.4. В современных вакцинах количество антигенов снижено в 25 раз в сравнении с 1960-ми [Offit et al, Pediatrics 2002;109(1):124–9]

Вакцина	1960	1980	2000
Дифтерия	1	1	1
Столбняк	1	1	1
Коклюш	3000 (wP)	3000 (wP)	2-5 (aP)
Полиомиелит	15	15	15
Гемофильная инъекция	—	—	2
Гепатит В	—	—	1
Натуральная оспа	200	—	—
Пневмококк	—	—	7, 10 или 13
Корь	—	10	10
Паротит	—	9	9
Краснуха	—	5	5
Ветряная оспа	—	—	69
Всего антигенов	~3 217	~3 041	123-132

Сокращения: wP – цельноклеточный коклюшный компонент, aP – бесклеточный.

Механизмы действия адъювантов

Адъюванты действуют главным образом на уровне врожденного звена иммунитета – облегчают АПК распознавание антигена, активируют АПК и стимулируют выработку интерлейкинов, передающих активирующие сигналы клеткам как врожденного, так и адаптивного звена. Выделяют следующие механизмы действия адъювантов:

1) Депонирование антигена и рекрутирование АПК (алюминий, эмульсии). В месте инъекции происходит депонирование антигена и его медленное высвобождение. Поскольку адъювант связывает антиген с образованием мультимолекулярных агрегатов, то они лучше распознаются АПК, чем отдельные белковые антигены.

2) Активация паттерн-распознающих рецепторов (TLR/NLR агонисты). Паттерн-распознающие рецепторы на АПК (рецепторы для распознавания PAMPs) включают мембранные Toll-подобные рецепторы [TLRs] и цитоплазматические NOD-подобные [NLRs], RIG-I-подобные [RLRs] и лектиновые рецепторы С-типа [CLRs]. Агонисты паттерн-распознающих рецепторов запускают внутриклеточный сигнальный путь, который приводит к продукции цитокинов для регуляции адаптивного иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-12).

3) Активация инфламмосомы (алюминий). Активация некоторых NLRs (NLRP3 и NLRC4) ведет к образованию инфламмосомы – белкового комплекса в цитоплазме, осуществляющего протеолитическую активацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 (запускают Th2-ответ).

4) Презентация антигена иммунным клеткам/ МСН (эмульсии).

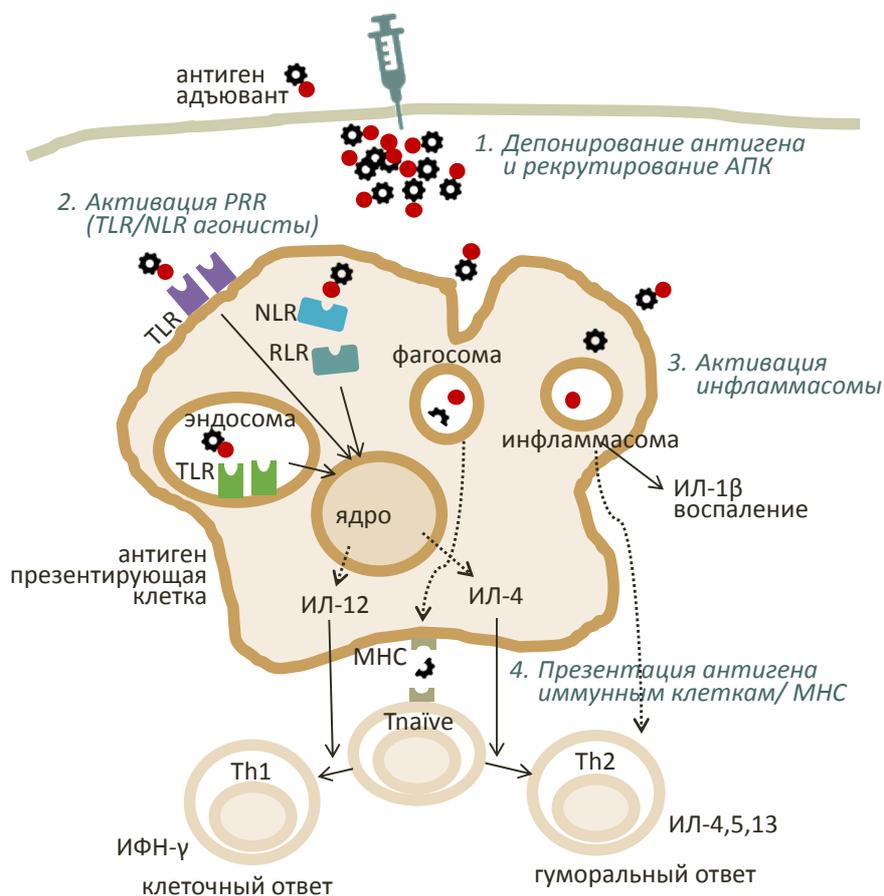


Рисунок 2.5. Механизмы действия адъювантов [модифицировано из <http://www.invivogen.com/review-vaccine-adjuvants>]

Нерастворимые соли алюминия (гидроксид или метафосфат) стимулируют гуморальный (Th2) иммунный ответ, и действительно, большинство классических вакцин направлены на выработку защитного титра антител.

TLR/NLR агонисты стимулируют как гуморальный (Th2), так и клеточный (Th1) иммунный ответ. Монофосфорилированный липид А [MPL] (очищенный липид А из липополисахарида клеточной стенки Грам-отрицательных бактерий, являющийся агонистом TLR4 рецептора на мембране фагоцитов) входит в состав адъюванта AS04 в вакцине ВПЧ2. Короткие одноцепочечные ДНК, содержащие мотивы цитозин-фосфат-гуанин [CpG ODN] (фрагменты бактериальной ДНК, являющиеся агонистом TLR9 рецептора эндосом фагоцитов) входят в состав адъювантов некоторых новых вакцин. Ряд агонистов TLR/NLR находятся в клинических исследованиях.

Пожалуй, исторически самым первым адъювантом была прокипяченная культура туберкулезных палочек (в составе полного адъюванта Фройнда), то есть уже больше века назад использовали липополисахарид как агонист TLR4. Было показано, что БЦЖ неспецифически стимулирует некоторые компоненты врожденного иммунитета (например, вызывает эпигенетическое репрограммирование моноцитов с повышением продукции ими ИЛ-1β), что теоретически может

приводить к усилению неспецифической защиты от других инфекций. В настоящее время недостаточно данных чтобы говорить об этом как о доказанном факте, но ряд исследований в Африке демонстрировали снижение общей заболеваемости и смертности (включая смертность от пневмонии и сепсиса) у детей, получивших прививки на основе живых ослабленных микробов (БЦЖ, коревую, или ОПВ).

Эмульсии на основе неметаболизируемых жиров в зависимости от сочетания объемов компонентов масло/ вода представлены эмульсиями «вода в масле» (стимулируют преимущественно гуморальный ответ) и «масло в воде» (стимулируют как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ). Эмульсии «вода в масле» (например, неполный адьювант Фройнда) широко используют при вакцинации в ветеринарии. Эмульсии «масло в воде» входят в состав ряда новых вакцин для людей (например, адьюванты MF59 и AS03 в некоторых вакцинах от гриппа). В них плавающие в воде капли масла (например, сквален) окружены пленкой поверхностно-активного вещества (например, твин 80) с растворенными в нем антигенами возбудителя, что моделирует поверхностную структуру полноценного вируса для его лучшего распознавания АПК.

Таблица 2.5. Характеристика отдельных классов адьювантов

Класс адьювантов		Стимулируют	Примеры и комментарии
Нерастворимые соли алюминия		Th2 ответ	В течение 80 лет был единственным адьювантом в вакцинах для человека
TLR агонисты		Th2 и Th1 ответ	AS04 (MPL и алюминий, в вакцине ВПЧ2)
Основанные на жирах	Эмульсии «вода в масле»	Th2 ответ (и min Th1)	IFA ¹ (самый используемый адьювант в исследованиях на животных)
	Эмульсии «масло в воде»	Th2 и Th1 ответ	MF59 и AS03 (в некоторых вакцинах от гриппа)
	Другие	Th2 и Th1 ответ	Липосомы, ² ISCOMs ³

Примечания: ¹IFA, неполный адьювант Фройнда (вазелиновое масло и ланолин с эмульгатором);

²липидный бислой с растворенным в нем антигенами (моделирует оболочечный вирус);

³ISCOMs, иммунный стимулирующий комплекс (сферические и кольцевидные структуры, образующиеся при смешивании антигена с сапонином, холестеролом и фосфолипидами).

Иммунологические корреляты эффективности вакцинации

Как было сказано выше, вакцины вызывают активацию определенных звеньев адаптивного иммунного ответа, что приводит к появлению антител либо маркеров формирования клеточного ответа, которые и обеспечивают защиту от инфекций. Они называются иммунологическими коррелятами эффективности вакцинации [correlates of protection, корреляты защищенности].

Большинство вакцин индуцируют гуморальный иммунный ответ. Появление антител у вакцинированных называется сероконверсией, а достижение установленного «защитного» титра антител – серопротекцией.

Определяют среднегеометрический титр антител [geometric mean titer, GMT]. Поскольку значения титров антител у людей в группе привитых лиц могут отличаться на порядки (log-нормальный тип распределения данных), то рассчитывают не арифметическое, а геометрическое среднее. В исследованиях эффективности вакцин кроме определения GMT антител, также определяют их вируснейтрализующую способность. Протективные антитела для большинства инфекций определяют в крови (IgG), но для некоторых инфекций также значимо определение антител на слизистых оболочках (IgG и IgA) – это ОПВ/ИПВ, LAIV, ВПЧ и конъюгированные вакцины от ХиБ, пневмококка и менингококка.

Таблица 2.6. Корреляты поствакцинального иммунитета [Plotkin et al. Vaccines, 6th ed, 2012]

Тип вакцин	Вакцины	IgG в крови	IgG на слизистых	IgA на слизистых	Т-клеточный ответ
Живые аттенуированные	БЦЖ				++ (CD4)
	ОПВ	++	++	++	
	Корь	++			+ (CD8)
	Паротит	++			
	Краснуха	++			
	Ветряная оспа	++			+? (CD4)
	Zoster				++ (CD4)
	Грипп назальная (LAIV)	++	+	+	+ (CD8)
	Ротавирус	(+)	(+)	++	
	Желтая лихорадка	++			
Убитые/ Белковые	ГВ	++			
	Коклюш цельноклеточная (wP)	++			
	Коклюш бесклеточная (aP)	++			+? (CD4)
	ИПВ	++	+		
	Грипп инактивированная (ИВ)	++	(+)		
	ВПЧ	++	++		
	ГА	++			
	Бешенство	++			
Ана-токсины	Дифтерийный анатоксин	++	(+)		
	Столбнячный анатоксин	++			
Полисахаридные/ конъюгированные	ХиБ полисахаридная	++	(+)		
	ХиБ конъюгированная	++	++		
	Пневмококк полисахаридная	++	(+)		
	Пневмококк конъюгированная	++	++		
	Менингококк полисахаридная	++	(+)		
	Менингококк конъюгированная	++	++		
Брюшной тиф полисахаридная	+	(+)			

Таблица 2.7. Защитные титры антител от некоторых инфекций

Вакцина	Plotkin, Clin Vaccine Immunol 2010		Фельдблюм и соавт, 1991	
	Тест	Защитный титр	Тест	Защитный титр
Дифтерия	РН (токсин)	0,01-0,1 МЕ/мл	ИФА РПГА	0,03 МЕ/мл 1/40
Столбняк	РН (токсин)	0,1 МЕ/мл	ИФА РПГА	0,1 МЕ/мл 1/20
Коклюш	ИФА (токсин)	5 ЕД	РПГА РА ИФА	1/160 1/80 0,03 МЕ/мл
Полиомиелит	РН	1/4-1/8	РН	1/4
ГВ	ИФА	10 мМЕ/мл	ИФА	100 МЕ/мл
ГА	ИФА	10 мМЕ/мл	-	-
ХиБ полисахаридная	ИФА	1 мкг/мл	-	-
ХиБ конъюгированная	ИФА	0,15 мкг/мл	-	-
Пневмококк	ИФА Р-я опсонизации	0,20-0,35 мкг/мл (дети) 1/8	-	-
Менингококк	РСК	1/4	-	-
Грипп	РТГА	1/40	РТГА	1/40
Корь	Реакция микро- нейтрализации	120 мМЕ/мл	РПГА РТГА	1/10 1/4
Паротит	РН?	Не определен	РН	1/40
Краснуха	РП	10-15 мМЕ/мл	-	-
Ветряная оспа	РИФ ИФА	$\geq 1/64$ ≥ 5 МЕ/мл	-	-
Клещевой энцефалит	ИФА	125 МЕ/мл	РТГА	1/20
Желтая лихорадка	РН	1/5	-	-
Бешенство	РН	0,5 МЕ/мл	-	-
Сибирская язва	РН (токсин)	1000 МЕ/мл	-	-

Примечание: *не определены защитные титры антител в сыворотке для БЦЖ и зостерной вакцины (коррелятом является клеточный иммунный ответ), ротавирусной и ВПЧ (коррелятами являются антитела на слизистой).

Сокращения: ИФА – иммуноферментный анализ, РИФ – реакция иммунофлюоресценции, РН – реакция нейтрализации, РП – реакция иммунопреципитации, РПГА – реакция прямой гемагглютинации, РСК – реакция связывания комплемента, РТГА – реакция торможения гемагглютинации.

Маркерами формирования клеточного ответа являются продукция ряда цитокинов (ИНФ- γ , ИЛ-2, ФНО- α) и формирование Т-клеток памяти. Путем постановки кожных аллергических проб оценивают наличие гиперчувствительности 4 типа (клеточной), например персистенцию вакцинного штамма БЦЖ определяют по формированию папулы на введение туберкулина (реакция Манту). Развитие клеточного ответа является основным коррелятом эффективности БЦЖ и зостерной вакцины, но определенную роль клеточный иммунный ответ имеет и для других вакцин, основным коррелятом эффективности которых считают развитие гуморального ответа (например, для коревой вакцины).

Длительность сохранения иммунного ответа

Длительность сохранения иммунного ответа для отдельных вакцин различна.

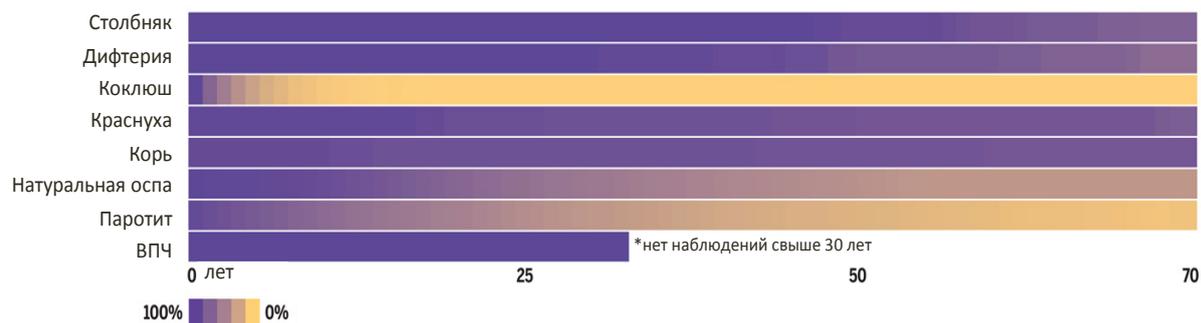


Рисунок 2.6. Длительность сохранения иммунного ответа после прививок [Cohen, Science 2019;364(6437):224-7]

Серологическое тестирование привитых

Серологическое тестирование для определения статуса иммунизации в большинстве случаев не требуется, обычно достаточно документального подтверждения (зафиксированного факта проведения прививок). ВОЗ рекомендует установление факта сероконверсии после вакцинации от ГВ у пациентов на гемодиализе, медработников, и детей рожденных матерями с ГВ. После вакцинации от бешенства при титре антител $<0,5$ МЕ/мл рекомендовано введение дополнительной дозы вакцины. ААР допускает целесообразность определения титров антител у детей старше 6 месяцев – к дифтерии, столбняку и (до 5 лет) ХиБ, у детей старше 12 месяцев – к кори, краснухе, паротиту, гепатиту А, ветряной оспе.

Реакции гиперчувствительности

Иногда работа иммунного ответа может быть избыточной или неверно направленной: так, после вакцинации может сформироваться воспалительный инфильтрат в месте инъекции, развиваться аллергическая реакция на компонент вакцины (избыточный ответ на чужеродные антигены) или может быть запущен аутоиммунный процесс (перекрестный иммунный ответ на собственные антигены). Знание механизмов развития иммунопатологических процессов важно для рассуждения о возможной связи некоторых серьезных нежелательных реакций (СНР) с ранее проведенной вакцинацией: следует оценить наличие возможного биологического механизма связи и соответствие вероятному времени развития.

Выделяют реакции гиперчувствительности немедленного типа (реакции I, II и III типов) и замедленного типа (реакции IV типа). Более подробно отдельные нозологии рассмотрены в главе 6, посвященной безопасности вакцинации, и при описании вакцин от отдельных инфекций. На реакциях гиперчувствительности IV типа основаны кожные аллергические тесты с туберкулином (реакция Манту).

Таблица 2.8. Реакции гиперчувствительности

Тип реакции гиперчувствительности		Иммунный механизм	Время развития	Примеры нозологий
I	Аллергическая	IgE (тучные клетки)	Минуты или часы	Анафилаксия Атопия Бронхиальная астма
II	Антитело-зависимая цитотоксичность	IgM/IgG (K→МАК)	6-14 дней	АИ тромбоцитопения АИ гемолитическая анемия, вкл. резус-конфликт матери и плода Острая ревматическая лихорадка АИ тиреоидит Синдром Гудпасчера Myasthenia gravis
III	Иммуно-комплексная	IgG/IgA с АГ образуют ЦИК (K→НФ)	10-14 дней 4-10 дней 4-12 часов	Васкулиты (сосудов почек,* суставов,** системная красная волчанка, аллергический альвеолит) Сывороточная болезнь Реакция Артюса [местная]
IV	Клеточная	T-клетки	Часы или сутки	Контактный дерматит Проба Манту и IGRA тест Хроническая реакция отторжения трансплантата Ревматоидный артрит Рассеянный склероз АИ тиреоидит

Сокращения: АИ – аутоиммунный, АГ – антиген, К – комплемент, НФ – нейтрофил, МАК – мембрано-атакующий комплекс, ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс; Примечания: *постстрептококковый гломерулонефрит, IgA-нефропатия, люпус-нефрит; ** реактивный артрит.

Феномен антитело-зависимого усугубления заболевания

Феномен антитело-зависимого усугубления заболевания [antibody-dependent enhancement, ADE] описан при повторных инфекциях, вызываемых флавивирусами, включая вирус Денге и желтой лихорадки. Так, после первой встречи с вирусом Денге образуются невируснейтрализующие антитела, перекрестно-реактивные против других серотипов вируса, которые в случае вторичной гетеротипической инфекции образуют иммунные комплексы с вирусами, что облегчает проникновение вирусов в клетки, соответственно ведет к повышению вирусной нагрузки и возможному усилению клинических проявлений заболевания. Кроме как в исходе перенесенной инфекции, невируснейтрализующие антитела также могут быть получены в результате пассивной передачи материнских антител ребенку или в результате вакцинации.

Чтобы преодолеть этот феномен, была разработана химерная живая аттенуированная вакцина, вызывающая выработку защитных нейтрализующих антител против четырех серотипов вируса Денге. Однако в определенных группах вакцина все же вызывала усугубление заболевания, поэтому в настоящее время рекомендуется вакцинация только для серопозитивных лиц в возрасте от 9 до 45 лет [ВОЗ 2018].

3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ

Определение основных понятий и математические модели

Здесь разберем терминологию, относящуюся к передаче инфекции, формированию коллективного иммунитета и оценке эффективности вакцинации, а также простейшие математические модели, связывающие эти понятия.

Таблица 3.1. Определение заразности, патогенности и вирулентности

Термин	Определяется как способность патогена	В эпидемиологии измеряется
Заразность [infectivity]	Передаваться	Частотой вторичных случаев [secondary attack rate]
Патогенность [pathogenicity]	Вызвать заболевание	Клинической манифестностью – соотношением явных и субклинических форм [apparent/ inapparent infection ratio]
Вирулентность [virulence] (степень патогенности)	Вызвать тяжелое заболевание	Частотой госпитализаций Частотой летальности [case fatality ratio]

Риск передачи инфекции [transmission risk] оценивают по **частоте вторичных случаев** [secondary attack rate] (p), которая определяется как отношение числа вторичных случаев инфекции, то есть числа заболевших после контакта с первичным случаем, (x) к общему числу восприимчивых лиц в исследуемой группе (n), $p = x/n$. Значение p устанавливают эмпирически в контактных исследованиях [contact studies], которые проводят при вспышках инфекции. Произведение частоты вторичных случаев (p) на общую частоту контактов (γ) называют частотой эффективных контактов [effective contact rate] (β), $\beta = \gamma * p$.

Базовое репродуктивное число, или уровень воспроизводства инфекции [basic reproduction number] (R_0) определяют как ожидаемое число вторичных случаев в результате заражения от первичного случая. Оно равно или несколько выше, чем частота вторичных случаев, определенная в контактном исследовании (предполагается что вторичные случаи могут случаться и за пределами исследуемой группы), $R_0 \geq x$.

Вакцинация обеспечивает не только прямую индивидуальную защиту привитого, но также оказывает и **непрямые эффекты по защите окружающих**. Так, вакцинация беременных [maternal vaccination] ведет к защите новорожденного путем пассивной передачи ему материнских антител. В некоторых случаях защиту ребенка может обеспечить вакцинация его близкого окружения – стратегия кокона [cocooning strategy]. Вакцинация потенциальных контактов в окружении заболевшего (кольцевая вакцинация [ring vaccination]) может быстро предотвратить распространение инфекции. Широкий охват вакцинацией в популяции может вести к формированию коллективного иммунитета [herd immunity].

Представление о коллективном иммунитете является основой для использования вакцинации с целью управления инфекциями в популяциях.

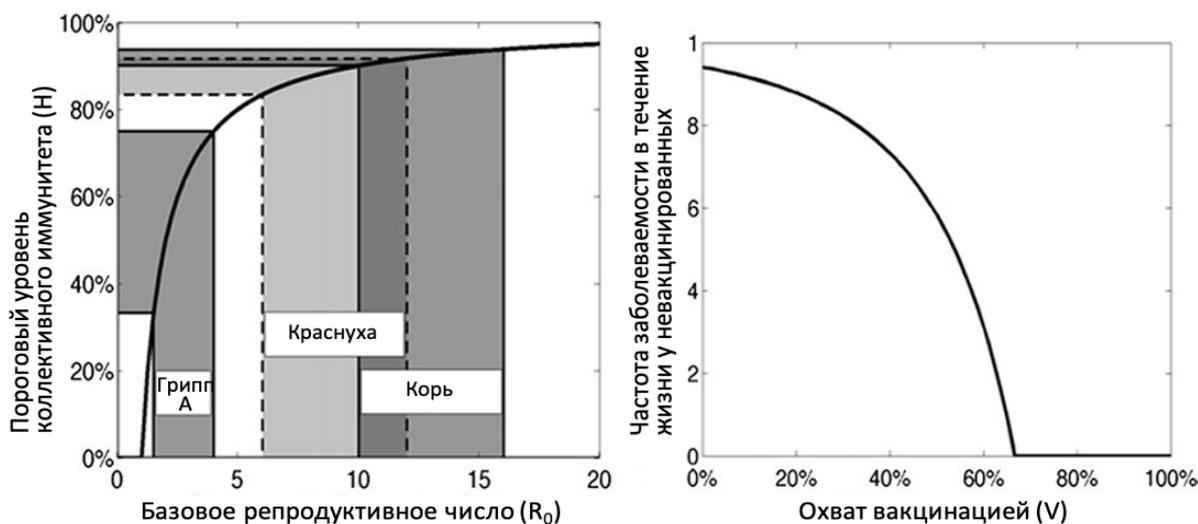
Пороговый уровень коллективного иммунитета (H), при достижении которого инфекция не будет распространяться в популяции, рассчитывают исходя из значения базового репродуктивного числа, $H = 1 - 1/R_0$. Достижение в популяции коллективного иммунитета происходит за счет накопления иммунных лиц, сформировавших иммунную защиту в результате перенесенной инфекции или в результате вакцинации.

Таблица 3.2. Значения R_0 и порога коллективного иммунитета [https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number]

Инфекция	Базовое репродуктивное число (R_0)*	Уровень коллективного иммунитета (H ,%)
Корь	12-18	92-94
Ветряная оспа	10-12	90-92
Паротитная инфекция	10-12	90-92
Краснуха	5-7	80-86
Полиомиелит	5-7	80-86
Коклюш	5,5	82
Дифтерия	2-4	50-75
COVID-19	2-2,5**	60
Грипп	~2	50

Примечания: *оценено до внедрения прочих противоэпидемических мероприятий, включая социальное дистанцирование;

**значения разнятся в регионах мира, а также изменяются в процессе появления новых штаммов: так, R_0 для появившегося в 12/2020 варианта Альфа SARS-CoV-2 составляет 1,5-1,7 что на 40-70% выше чем ранее рассчитанный показатель (1,1-1,2).



*при использовании 100% эффективной вакцины ожидаемая кумулятивная заболеваемость будет нулевой при охвате вакцинацией 67%

Рисунок 3.1. Взаимосвязь порога коллективного иммунитета со значением R_0 (слева) и взаимосвязь кумулятивной заболеваемости в течение жизни у непривитых с охватом вакцинацией в популяции для инфекции с $R_0=3$ (справа) [Fine et al, CID 2011;52(7):911–6]

Вместе с тем следует понимать, что непривитые не будут иметь случайного распределения в популяции: они будут образовывать кластеры из-за социальных связей (скептицизм в отношении вакцин распространяется среди друзей, родственников, представителей отдельных сообществ), из-за неравномерности доступа к вакцинам (например, неудобная логистика предоставления вакцины в конкретной поликлинике), либо из-за наличия противопоказаний и состояний, требующих предосторожности (частота которых выше в отдельных возрастных и социальных группах). Эти кластеры будут представлять возможные точки формирования вспышек заболевания, даже если средний уровень коллективного иммунитета будет выше требуемого порога. Карту уровня охвата вакцинацией сравнивают с лоскутным одеялом.

Говоря о формировании коллективного иммунитета, мы делаем допущение что вакцины защищают не только от развития симптомов заболевания, но также от заражения и передачи микроба окружающим: однако для ряда вакцин (например, для полисахаридных) это не так или не в полной мере так.

Целевой **уровень охвата вакцинацией** [vaccine coverage] (VC) для достижения порогового уровня коллективного иммунитета зависит от эффективности используемой вакцины (VE), $VC = H * VE$.

Прямая **оценка эффективности вакцины** проводится в эпидемиологических исследованиях, а косвенная оценка проводится по иммунологическим коррелятам (см. главу 2).

Таблица 3.3. Определение иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинации

Индукция иммунного ответа (иммунологические корреляты)	Сероконверсия и серопротекция Корреляты клеточного иммунитета
Защита от заболевания (эпидемиологическая эффективность)	Эффективность вакцины [efficacy] Эффективность вакцины в реальном мире [effectiveness] Соотношение эффективности и стоимости вакцины [efficiency] Достигнутое влияние на бремя инфекции [outcome, или impact]

Эффективность вакцины [vaccine efficacy] (VE) отражает относительный риск привитых заболеть инфекцией [relative risk] (RR) в идеальных условиях рандомизированного клинического исследования (РКИ), $VE = 1 - RR$. Эффективность, установленную в исследовании, указывают в инструкции по применению вакцины.

Эффективность вакцины в реальном мире [effectiveness] оценивается в широких обсервационных исследованиях, отражает не только способность вакцины привести к формированию защиты от инфекции, но и степень успешности ее применения в реальных условиях. Так устанавливают реальную долю бремени инфекции, которую можно предотвратить с помощью вакцинации.

Соотношение эффективности и стоимости вакцины [efficiency] учитывают при формировании политики вакцинации и оценке эффективности действующих программ вакцинации.

Исследования эпидемиологической эффективности вакцинации

В исследованиях эффективности вакцин оценивают как прямое влияние на привитых (обеспечение индивидуальной защиты), так и не прямые эффекты по влиянию вакцинации на заболеваемость или носительство микробов у непривитых.

Таблица 3.4. Типы исследований эффектов вакцинации и используемые конечные точки

Исследования	Типы исследований	Конечные точки
Прямого эффекта вакцинации (индивидуальной защищенности привитых)	Классические сравнительные исследования групп привитых и непривитых (РКТ, наблюдательные). Исследования с намеренным заражением участников [human challenge studies]	Заболеваемость. Тяжесть заболеваний. Летальность. Распространенность хронических инфекций и их осложнений.
Непрямых эффектов (влияние на непривитых)	Проспективная оценка заболеваемости в популяции после старта программы вакцинации. Кластер-рандомизированные исследования [cluster randomize studies]	Носительство [carriage] или выделение микробов [shedding]

В классических сравнительных исследованиях часто контролем выступает не плацебо, а ранее существующая вакцина, то есть оценивают является ли новая вакцина не менее эффективной [non-inferiority study].

В кластер-рандомизированных исследованиях [cluster randomize studies] сравнивают бремя инфекции на отдельных территориях (кластерах), различающихся между собой по тактике иммунизации (например, заболеваемость пожилых в регионах, где дети получают или не получают рутинную вакцинацию от гриппа).

Конечными точками [endpoints] в исследованиях эффективности вакцин могут служить различные показатели бремени инфекции [burden of disease]: развитие случаев заболеваний (лабораторно подтвержденных – например, грипп вызванный входящими в вакцину штаммами, либо клинически сходных – например, все гриппоподобные заболевания, либо определенной нозологии, вызываемой разными возбудителями – например, все острые средние отиты), развитие тяжелых случаев (например, случаи тяжелых острых респираторных инфекций, случаи потребовавшие госпитализации в больницу или в отделение интенсивной терапии), летальность (случаи смерти), распространенность хронических/персистирующих инфекций и их осложнений в популяции (например, распространенность высокоонкогенных типов ВПЧ и рака шейки матки), а

также частота носительства или выделения микроба (например, носительство вакцинных штаммов пневмококка). При планировании исследования важно дать четкие определения случаев, которые будут являться конечными точками. Рассчитывают число предотвращенных с помощью вакцинации случаев заболевания [averted cases].

Основой для оценки эффективности вакцинации является налаженная система надзора и сбора сведений о случаях инфекционных заболеваний [surveillance and reporting]. Источниками данных может быть обязательное извещение о каждом выявленном случае заболевания, обследование отдельных групп населения (дозорный эпидемиологический надзор [sentinel surveillance]), данные о госпитализациях и тяжести инфекции.

Исследования эффективности вакцинации могут давать перекосы в полученных результатах [bias], которые ведут к переоценке эффективности вакцины (например, связанные с широким включением здоровых участников [healthy user bias], которые и без вакцинации менее подвержены развитию заболевания) либо наоборот, к недооценке ее эффективности (например, связанные с вовлечением более уязвимых участников [frailty bias], которые более подвержены возникновению инфекционных заболеваний и их осложнениям).

Иммунологические корреляты и эффективность вакцинации. Защитный титр антител против инфекции могут иметь как вакцинированные лица (P_v), так и часть лиц из контрольной группы – не получившие вакцину, но развившие иммунный ответ после перенесенной естественной инфекции (P_c). Эффективность вакцинации на основании иммунологических коррелятов рассчитывается как $VE = 1 - (1 - P_v) / (1 - P_c)$.

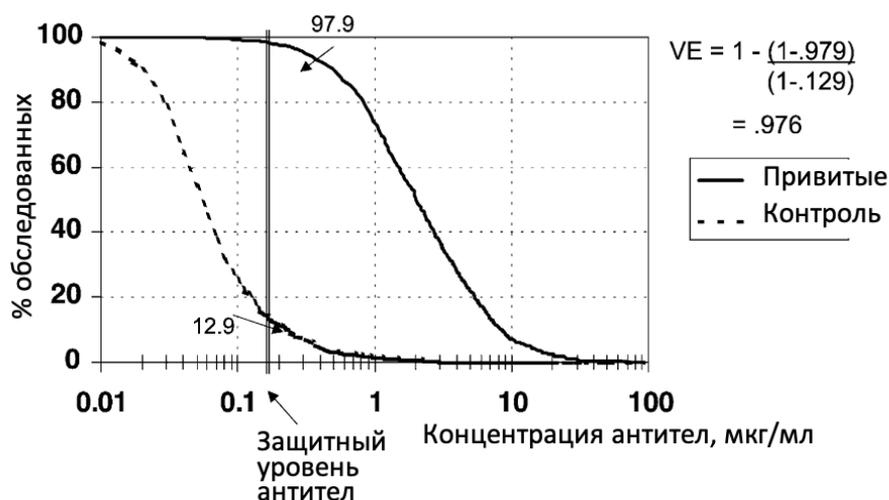


Рисунок 3.2. Кривые обратного кумулятивного распределения концентраций антител у привитых и в контрольной группе [Jódar et al, Vaccine 2003; 21(23): 3265–72]

Влияние вакцинации на заболеваемость и распространенность инфекций

Инфекционные заболевания, от которых существуют эффективные вакцины, называют болезнями, предупреждаемыми с помощью вакцин [VPD, vaccine preventable diseases], а в случае значимого влияния вакцинации на заболеваемость и распространенность инфекционных заболеваний – болезнями, управляемыми с помощью вакцин (вакциноуправляемыми инфекциями).

Уровни управления инфекциями с помощью вакцинации:

1) Контроль – снижение заболеваемости и распространенности инфекции до определенного уровня на местном уровне (в стране или регионе). Усилением контроля [accelerated control] называют мобилизацию ресурсов для достижения краткосрочной цели по какой-либо инфекции в регионе.

2) Элиминация – прекращение (снижение до нуля) местной передачи инфекции, при этом могут регистрироваться завозные случаи. Так, например, элиминация кори определяется как отсутствие эндемичной циркуляции вируса кори в определенном географическом регионе в течение минимум 12 месяцев при наличии хорошо организованного эпидемиологического надзора. В Беларуси элиминирован полиомиелит (в 2002 году стране был присвоен статус территории свободной от полиомиелита), столбняк матерей и новорожденных, также поддерживается статус элиминации кори и краснухи (с 2012 года).

3) Ликвидация [eradication] – снижение заболеваемости до нуля глобально. На настоящее время с помощью программ вакцинации в мире ликвидирована натуральная оспа (1977), кандидатом на ликвидацию является полиомиелит (циркуляция полиовируса 2 типа не регистрируется с 2000). Возбудители ликвидированных инфекций продолжают храниться в ряде лабораторий, а уничтожение всех лабораторных изолятов микроба привело бы к его вымиранию как вида [extinction].

Таблица 3.5. Бремя вакциноуправляемых инфекций в Беларуси в довакцинальный период и в настоящее время [Высоцкая ВС, РЦГЭиОЗ 2020]

Инфекции	Год начала рутинной вакцинации	Случаев в год		Статус
		Довакцинальный период	2019	
Натуральная оспа	1798/1918	102 000	0	Ликвидирована
Полиомиелит	1959	1 000	0	Ликвидирован
Корь	1967	58 000	201	↓
Краснуха	1967/1995	65 000	0	Не регистрировалась
Паротитная инфекция	1963/1974	32 000	8	↓
Дифтерия	1957	11 000	0	Не регистрировалась
Столбняк	1957	60	0	Не регистрировался
Коклюш	1957	18 000	776	↓
Гепатит В	1996	2 700	61	↓
Гепатит А	1992/2002	300	64	↓
Туберкулез	1963	11 000	1719	↓

Вместе с тем, в Беларуси, как и в регионе в целом, в последние годы отмечается некоторый рост заболеваемости такими вакциноуправляемыми инфекциями, как коклюш и корь.

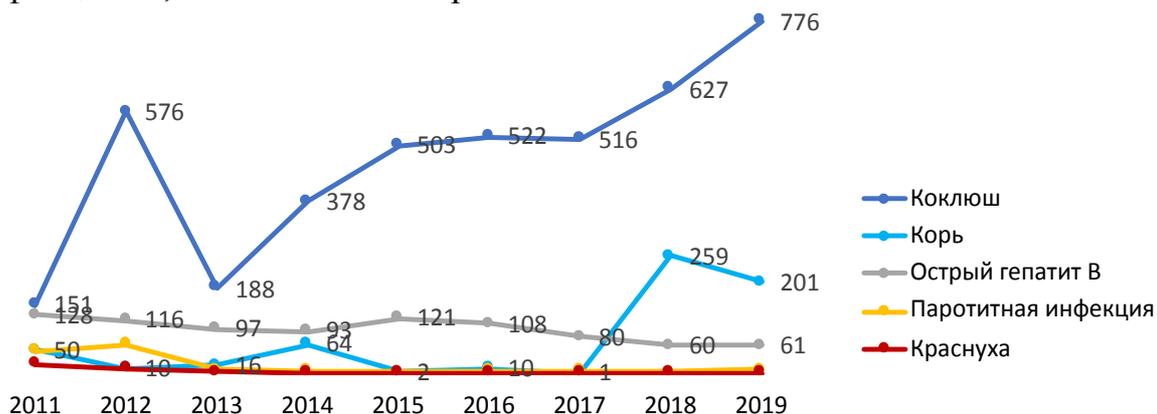


Рисунок 3.3. Заболеваемость (в абсолютных случаях) некоторыми вакциноуправляемыми инфекциями в Беларуси

Инфографику по заболеваемости отдельными вакциноуправляемым инфекциями в мире, составленную на основании данных ВОЗ, можно найти, например, на ресурсе OurWorldInData.org [Vanderslott S, Dadonaite V. Vaccination, 2013-2019. <https://ourworldindata.org/vaccination>]

4. ПОЛИТИКА ИММУНИЗАЦИИ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

Нормативное регулирование и определение основных понятий

Вакцинация (проведение профилактических прививок) относится к санитарно-противоэпидемическим мероприятиям, имеет целью предотвращение возникновения и распространения инфекционных заболеваний, их локализацию и ликвидацию [закон «О санитарно-эпидемическом благополучии населения»]. Профилактические прививки проводят в соответствии с утверждаемыми Минздравом Национальным календарем прививок (рутинная, или плановая, вакцинация) и Перечнем прививок по эпидемическим показаниям, которые определяют группы лиц, подлежащих профилактическим прививкам, а также порядок и сроки их проведения. Кроме того, определять лиц, подлежащих проведению прививок по эпидпоказаниям, порядок и сроки их проведения имеют право государственные санитарные врачи разных уровней.

Основными действующими национальными нормативными документами являются:

1. Национальный календарь профилактических прививок. Перечень профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Утв. постановлением МЗ РБ от 17.05.2018 №42 «О профилактических прививках».

2. Инструкция по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь. Утв. приказом МЗ РБ от 03.03.2014 №191.

3. Санитарно-эпидемиологические требования к транспортировке, хранению и использованию иммунобиологических лекарственных средств, проведению профилактических прививок, выявлению, регистрации и расследованию побочных реакций после профилактических прививок. Санитарные нормы и правила, утв. постановлением МЗ РБ от 02.12.2013 №114.

Вакцинация, как любое другое подкожное, внутрикожное или внутримышечное введение ЛС, относится к простым медицинским вмешательствам [постановление МЗ РБ от 31.05.2011 №49], и, следовательно, на ее выполнение требуется получение устного информированного согласия.

Решение о проведении вакцинации ребенка младше 14 лет принимает его родитель (достаточно согласия одного из родителей) либо законный представитель; дети в возрасте 14-18 лет принимают решение о вакцинации самостоятельно [Закон «О здравоохранении»].

Политика иммунизации [immunization policy] – это правила функционирования и стратегия развития системы иммунизации, основанные на общественном консенсусе и закрепленные в нормативных документах. Лицами, определяющими национальную политику иммунизации, [policy makers] являются руководители системы здравоохранения [medical authorities], но в обсуждении ее создания, оценки и модификации принимают участие многие заинтересованные стороны [stakeholders], включая как медицинское сообщество, так и общественные

институты. К политике иммунизации среди прочего относят включение новых вакцин в национальную программу иммунизации.

Национальная программа иммунизации (НПИ) [immunization programme] – это структурированный пошаговый набор вмешательств [interventions] для выполнения политики иммунизации, включая описание исполнителей, ресурсов и логистики для каждого вмешательства. Лица, являющиеся руководителями программ иммунизации, [program managers] непосредственно отвечают за их реализацию [programme implementation].

Национальный календарь прививок (НКП) [immunization schedule] – это перечень рекомендуемых НПИ прививок с указанием схем и возраста их введения, в том числе для отдельных групп людей.

Рутинная, или плановая, вакцинация [routine vaccination] – это введение прививок в рамках НКП. Прививки вводят в регламентированные сроки, в случае задержки сроков говорят о догоняющей [catch-up] вакцинации.

Вакцинацию по показаниям проводят отдельным контингентам:

- по клиническим показаниям (в случае наличия заболеваний или состояний, при которых высок риск заражения или возможно осложненное течение инфекции) и

- по эпидемическим показаниям (в случае контакта с заболевшим, при наличии риска инфицирования в быту или при осуществлении профессиональной деятельности, при заносе инфекции на территорию проживания или при планировании путешествия в эндемичный регион).

Массовую, или туровую, вакцинацию [mass vaccination] проводят с целью быстрого повышения коллективного иммунитета в условиях существующей или потенциальной вспышки инфекции (вакцинацию проводят всем невзирая на их вакцинальный статус), либо для быстрого увеличения охвата новой вакциной во время ее включения в НПИ. Кампании массовой вакцинации проводят в виде национальных дней иммунизации.

Подчищающую, или дополнительную, вакцинацию проводят для людей, которые не делали прививку в детском возрасте и не переболели соответствующей инфекцией, следовательно, имеют повышенный риск заражения. Подчищающую вакцинацию проводят, как правило, среди определенных групп населения, например, среди взрослых отдельных возрастных, социальных (мигранты) или профессиональных групп (работники организаций здравоохранения), в течение определенного периода времени. Основанием для проведения подчищающей иммунизации могут стать результаты сероэпидемиологического исследования, выявившие группы людей, имеющих низкие уровни напряженности иммунитета к определенной инфекции.

Вакцинация близкого окружения заболевшего для быстрого предотвращения распространения инфекции называется кольцевой вакцинацией [ring vaccination]. Вакцинация близкого окружения здорового ребенка с целью предотвратить его заражение называется стратегией кокона [cocooning].

Национальные календари прививок

Уже к середине прошлого века многие страны начали использовать для рутинной вакцинации целый ряд прививок, и в 1950 в США был создан первый национальный календарь прививок (НКП), который включал вакцины от коклюша, дифтерии/ столбняка, натуральной оспы, а также вводил понятие бустерной вакцинации. Первый календарь ВОЗ был рекомендован для стран с ненадлежащей медицинской помощью в 1961 году и включал БЦЖ, вакцины от дифтерии/ столбняка/ коклюша, натуральной оспы, брюшного тифа.

В 1974 году ВОЗ рекомендовала для внедрения во всех странах расширенную программу иммунизации (РПИ) [Expanded Program on Immunization, EPI], включающую вакцины от шести инфекций: туберкулеза, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и кори.

По состоянию на сентябрь 2020, ВОЗ рекомендует для включения в НПИ вакцины от 12 инфекций: БЦЖ (для стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом), ГВ, полиомиелита, дифтерии/ столбняка/ коклюша, ХиБ, пневмококка, ротавируса, кори, краснухи, ВПЧ (девочкам) [WHO recommendations for routine immunization - summary tables, Sep 2020]. ВОЗ периодически обновляет позиционные документы [position papers] по отдельным инфекциям [<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers>].

Действующие рекомендации по иммунизации разнятся в отдельных странах: консенсусные рекомендации ААР/АСИР/ААФР в США можно найти на сайте CDC [<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html>], рекомендации европейских стран можно найти на сайте ECDC [<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>].

НПИ Беларуси включает вакцины против 12 инфекций. Из рекомендуемых ВОЗ не включены вакцины от ВПЧ (девочкам) и ротавируса; вакцина от пневмококка используется не рутинно, а только для групп риска.

Задачей НКП является раннее обеспечение защиты детей от инфекций (определяет минимальный возраст начала вакцинации и минимальные интервалы между введениями отдельных доз) и длительное поддержание защиты (определяет необходимость и частоту введения бустеров).

Развитие НКП в Беларуси проходило свои этапы: так, в 1995 году НКП включал вакцины от 7 инфекций (ТБ, полиомиелит, коклюш, дифтерия, столбняк, корь, паротит), в 1999 был расширен до 9 инфекций (+ ГВ, краснуха всем), в 2006 был введен раздел прививок по эпидемическим показаниям, в 2012 календарь был расширен до 12 инфекций (+ ХиБ, грипп, пневмококк для детей групп риска), в 2018 году произошло расширение перечня групп риска для вакцинации от пневмококка.

Таблица 4.1. Национальный календарь профилактических прививок Беларуси [схематично, согласно постановлению МЗ РБ от 17.05.2018 №42]

Инфекции, от которых защищает прививка	Возраст ребенка											
	Первые 12 ч	3-5 сут	2 мес	3 мес	4 мес	6 мес	12 мес	18 мес	6 лет	7 лет	11 лет	16 лет
Гепатит В												
Туберкулез												
Коклюш												
Дифтерия												*
Столбняк												*
ХиБ						<5 лет**						
Полиомиелит												
Пневмококк			***		***		***					
Корь												
Паротит												
Краснуха												
Грипп						6мес – 3 года			>3 лет****			

Примечания: *прививка от дифтерии и столбняка также показана взрослым в возрасте 26 лет и каждые последующие 10 лет жизни до достижения возраста 66 лет;

**прививка от ХиБ-инфекции также показана ранее не привитым детям в возрасте до 5 лет, относящимся к группам риска (см. приложение А);

***прививка от пневмококка показана детям, **прививку от пневмококка делают детям, относящимся к группам риска (см. приложение А);

****прививку от гриппа делают ежегодно всем детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, а также детям >3 лет и взрослым, относящимся к группам риска (см. приложение А).

Таблица 4.2. Этапы развития НКП Беларуси

Инфекция	Годы внесения в НКП							
	1950-е	1960-е	1970-е	1980-е	1990-е	2000	2012	2018
Наг.оспа								
Туберкулез								
Коклюш								**
Дифтерия								**
Столбняк								**
Полиомиелит								
Корь								
Паротит								
Краснуха								
Гепатит В					*			**
ХиБ							*	**
Пневмококк							*	*
Грипп							*	*
Общее число	4	7	8	7	8+1	9	9+3	11+1

Примечания: *вакцинация групп риска; **пятикомпонентная вакцина АКДС-ГВ-ХиБ. Общее число инфекций, прививки от которых входят в НКП, указано в формате «для рутинной вакцинации» + «для групп риска»

Основными достижениями национальной программы иммунизации за последние годы явились:

- повышение доступности прививок и расширение охвата прививками: переход на пятикомпонентную вакцину АКДС-ГВ-ХиБ (которая с 2018 позволила начать рутинную вакцинацию от ХиБ детей первого года жизни во всех регионах), использование шестикомпонентной вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом АаКДС-ГВ-ХиБ-ИПВ для детей групп риска, введение моновакцины ХиБ для ранее непривитых детей 1-5 лет, расширение показаний к пневмококковой вакцине, обеспечение высокого охвата вакцинацией от гриппа – не менее 40% населения ежегодно;

- повышение безопасности прививок: снижение числа инъекций при переходе на пятикомпонентную вакцину АКДС-ГВ-ХиБ, исключение возможности развития ВА полиомиелита после полного ухода от ОПВ и использования только ИПВ, снижение ВА паротитов после перехода на вакцину КПК не содержащую штамма Leningrad-Zagreb, снижение числа реакций и ВА туберкулеза после перехода с БЦЖ на БЦЖ-М;

- создание Национальной технической консультативной группы по иммунизации (НТКГИ, см. ниже).

Современными вызовами НПИ являются:

- расширение перечня входящих в НКП инфекций (введение рутинной вакцинации от пневмококка для всех детей, рассмотрение включения в календарь вакцин от ВПЧ, менингококка серотипов ACWY и серотипа B, ветряной оспы, ротавируса, COVID-19);

- снижение реактогенности использования вакцин (рассмотрение перехода на бесклеточные коклюшные вакцины, обсуждение возможностей снижения случаев ВА туберкулеза);

- расширение вакцинации взрослых (вакцины от пневмококка и Herpes Zoster для пожилых);

- расширение доступа населения к вакцинам, не входящим в НКП (в том числе к вакцинам от ВПЧ, менингококка серотипов ACWY и B, ветряной оспы, ротавируса, к бустерной вакцинации от коклюша для дошкольников, подростков и взрослых);

- вовлечение гражданского общества и профессиональных ассоциаций медработников в обсуждение национальной политики вакцинации;

- сокращение числа медицинских отводов от вакцинации;

- проведение вакцинации от COVID-19 и проведение рутинной вакцинации в период пандемии.

Вакцины для разных возрастов и отдельных групп людей

Бремя инфекционных заболеваний и связанных с ними последствий наиболее высоко среди лиц обеих возрастных оконечностей (как детей, так и пожилых), а также среди лиц, имеющих иммунодефицитные состояния или хронические заболевания (сахарный диабет, терминальная стадия хронической болезни почек, хронические заболевания печени, легких и сердечно-сосудистой системы, злоупотребление алкоголем).

Если изначально национальные программы иммунизации были нацелены на обеспечение здоровья детей первых лет жизни, то сейчас вакцинация рассматривается как программа в течение всей жизни. Так, новорожденные получают пассивную защиту от матерей, которым во время беременности были сделаны прививки (например, от гриппа и коклюша), затем дети получают целый ряд прививок, и наконец взрослые также получают защиту от инфекций (с помощью ежегодных прививок от гриппа, проводимых каждые 10 лет прививок от дифтерии, столбняка и возможно коклюша, в ряде стран лиц старше 65 лет рутинно вакцинируют от пневмококка, а лиц старше 50-60 лет – от опоясывающего лишая).

Таблица 4.3. Вакцинация как программа в течение всей жизни

до рождения	после			
Беременные	Дети	Подростки	Взрослые	Пожилые
Грипп Коклюш	В рамках НКП Дополнительные вакцины		Грипп Дифтерия Столбняк Коклюш	Грипп Дифтерия Столбняк Коклюш Пневмококк Herpes Zoster

Таблица 4.4. Вакцинация для отдельных групп людей

Лица с иммунодефицитами	Нужна дополнительная защита Возможна субоптимальность ответа
Лица с хроническими болезнями и состояниями	Нужна дополнительная защита Возможна субоптимальность ответа
Путешественники	Вакцины от ЖЛ, менингококка, КЭ, ГА, брюшного тифа, и другие
Мигранты	Рутинная вакцинация, часто в условиях отсутствия данных о предыдущих прививках
Работающие с людьми (в медицине, социальной помощи) и находящиеся в коллективах (общежитиях, учреждениях длительного пребывания, новобранцы)	Вакцины от гриппа, коклюша, кори, менингококковой инфекции

С расширением наших возможностей влиять на заболеваемость, растет и стоимость программ вакцинации: так, в странах после внедрения комбинированных вакцин, вакцин от пневмококка и ротавируса, стоимость программы вакцинации ребенка первых полутора лет выросла в среднем в два раза. Скорость внедрения новых вакцин и уровень охвата вакцинацией зависит от уровня дохода стран и возможностей получения ими более выгодных условий для закупки вакцин.

Вакцинация как программа общественного здравоохранения

Польза вакцинации выходит за рамки профилактики конкретных заболеваний у отдельных людей. Общественное значение вакцинации велико: она позволяет защищать окружающих (формируя коллективный иммунитет), экономить время и деньги (снижая бремя заболеваний и связанные с ними затраты на здравоохранение и утрату

трудоспособности), устранять неравенство (внедряя схожие программы среди разных социальных групп по всему миру), защищать будущие поколения (управляя инфекциями до их элиминации и даже ликвидации).

Мы, как общество, действуем коллективно для обеспечения условий, в которых люди будут здоровы. При этом НПИ, как и другие программы общественного здравоохранения, признаёт приоритетность здоровья общества над автономией решений отдельной личности (конечно, при строго определенных условиях и с соответствующими ограничениями).

Одним из условий, оправдывающих существование программ общественного здравоохранения, является их наименьшее посягательство [least infringement] – то есть введение обязательных мер только в немногочисленных четко определенных случаях. Например, программы вакцинации являются обязательными (mandatory) всего в двух случаях: прививка от желтой лихорадки требуется для въезда в некоторые страны Африки, а прививка от менингококковой инфекции ACWY требуется для паломников на хадж (посещение городов Умра, Мекка и Медина) [WHO Int Health Regulations, 2005]. В остальных случаях человек может отказаться от проведения вакцинации. Сертификат о вакцинации от COVID-19 может стать альтернативой получения путешественником отр. ПЦР теста на SARS-CoV-2 и/или нахождению его в изоляции. Рутинная вакцинация в рамках НКП и прививки, проводимые по эпидемиологическим показаниям, проводятся в Беларуси на добровольной основе после получения устного информированного согласия [закон «О здравоохранении»].

Таблица 4.5. Польза вакцинации [Bull WHO 2008;86(2):81-160]

Предотвращение инфекций у привитых	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Предотвращение заражения (стерилизующий иммунитет), либо предотвращение развития инфекционных заболеваний, либо снижение тяжести инфекций у привитых ▪ Предотвращение связанных заболеваний у привитых (осложнений инфекций и вызываемого инфекциями рака)
Предотвращение инфекций в популяции	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Защита невакцинированных (коллективный иммунитет и устранение источников [source drying], включая вакцинацию групп риска и стратегию кокона) ▪ Управление инфекционными заболеваниями на уровне популяций (ликвидация, элиминация, контроль заболеваемости, смертности и осложнений)
Прочая общественная польза	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Сокращение затрат на здравоохранение и социальную поддержку ▪ Предотвращение распространения антибактериальной резистентности ▪ Повышение продолжительности жизни ▪ Безопасность путешествий и мобильность ▪ Построение медицинской инфраструктуры в развивающихся странах ▪ Расширение прав и возможностей женщин (как результат снижения детской смертности) ▪ Защита от биотерроризма ▪ Содействие экономическому росту ▪ Повышение справедливости ▪ Содействие миру

Условия, определяющие охват вакцинацией, многочисленны, но для удобства могут быть сгруппированы в пять блоков: от физической и экономической доступности вакцины в стране, осведомленности и намерения человека привиться, до таких заключительных подталкивающих к вакцинации действий, как отправка сообщения или звонок медсестры из поликлиники.

Таблица 4.6. Пять «А», определяющие использование вакцины [Thomson et al, Vaccine 2016;34(8):1018–24]

1 Access	2 Affordability	3 Awareness	4 Acceptance	5 Activation
ДОСТУП (вакцина есть)	ДОСТУПНОСТЬ (я могу себе позволить)	ОСВЕДОМЛЁННОСТЬ (я знаю о вакцине)	ПРИНЯТИЕ (я хочу привиться)	АКТИВАЦИЯ (я прививаюсь)
Наличие вакцины в стране	Возможность привиться (вак- цина в календаре или её стоимость приемлема)	Знания о необходимости и возможности привиться	Намерение привиться	Действия, под- талкивающие сделать последний шаг к прививке

НКП приводит список инфекций, бесплатное проведение прививок от которых (в соответствии с указанными схемами и показаниями) гарантируется государством, но НКП не должен ошибочно восприниматься как ограничительный перечень: родителям следует предоставить возможность привить ребенка рядом дополнительных вакцин, не входящих в календарь.

В Беларуси существует возможность приобрести вакцины (входящие и не входящие в НКП) за собственные средства в поликлиниках и коммерческих медицинских центрах; однако не регламентирована возможность приобрести вакцины по рецепту врача в аптеке.

Таблица 4.7. Расширение доступа к некоторым вакцинам, не входящим в НКП (на 1.02.2021)

	Зарегистрированы [https://www.rceth.by/Refbank/]	Наличие на рынке
Коклюш Tdap	Адасель [Sanofi Pasteur]	Есть
Коклюш DaPT-IPV	Тетраксим [Sanofi Pasteur]	Есть
Ветряная оспа	Варилрикс [GSK]	Есть
Ротавирус	Ротатек [MSD]	Отсутствует
Менингококк ACWY	Менактра [Sanofi Pasteur]	Ожидается
Менингококк B	Труменба [Pfizer]	Отсутствует
ВПЧ	Гардасил [MSD], Церварикс [GSK]	Есть
КЭ	Энцевир [Микроген], Клещевак [Чумакова]	Есть
COVID-19	Гам-Ковид-Вак [Гамалеи], BBIBP-CorV [Sinopharm], в перспективе ожидаются другие	Есть

Включение вакцин в национальную программу иммунизации

Национальная политика иммунизации предполагает пересмотр и корректировку перечня вакцин, входящих в НПИ, и обеспечение мер для широкого охвата вакцинацией. Предложены критерии оценки национальной политики иммунизации [Bryson et al, Vaccine 2010;28(S1):A6–12].

Решение о включении новой вакцины в НПИ принимают с учетом наличия потребности в контроле данной инфекции, имеющихся доказательств пользы от вакцинации, доступности вакцины в стране и готовности общества принять эту вакцину. Методическое обеспечение обоснования целесообразности включения новой вакцины для лиц, определяющими национальную политику иммунизации, могут проводить Национальные технические консультативные группы по иммунизации (НТКГИ, см. ниже).

Таблица 4.8. Критерии включения новой вакцины в НПИ

Критерии	Оцениваемые показатели
Потребность	Бремя заболевания [burden of disease]
Доказательства пользы	Эффективность вакцинации в РКТ [efficacy] и в реальном мире [effectiveness] Соотношение цена/ эффективность [cost/ effectiveness]
Доступность	Возможности закупки: статус регистрации, возможность поставок, цена
Приверженность	Информированность людей о вакцине и готовность привиться

Требования к организации вакцинации

Вакцинация относится к лицензируемым видам медицинской деятельности [указ президента РБ от 1.09.2010 №450, строка 26.1.4]. Установлены санитарно-эпидемиологические требования к устройству и оборудованию прививочных кабинетов организаций, режиму их уборки, оснащению (включая укладку медикаментов для неотложной помощи), а также к транспортировке, хранению и уничтожению ИЛС (включая соблюдение холодной цепи) [санитарные нормы и правила от 02.12.2013 №114].

Заинтересованные стороны

Широкий круг сторон имеет свой интерес в вопросах вакцинации: это непосредственно сам ребенок и его родители/ законные представители, общество в целом, практические врачи, организаторы здравоохранения, медицинское сообщество, производители вакцин, международные организации.

Пациентские инициативы. Общественность может существенно влиять на принятие решений о политике иммунизации.

В Беларуси на настоящий момент отсутствуют пациентские организации, чьей основной уставной деятельностью была бы адвокация вопросов иммунизации, как например, американская Immunization Action

Coalition [<https://www.immunize.org>], или украинское общественное объединение «Батьки за вакцинацію» [<https://bzv.org.ua>].

Перечень некоторых образовательных ресурсов, которые могут быть интересны в том числе и для пациентов, приведен в Приложении В.

Национальные технические консультативные группы по иммунизации (НТКГИ) [National Immunization Technical Advisory Groups, NITAGs] – это многопрофильные группы национальных экспертов, чьей задачей является предоставление независимых доказательных рекомендаций лицам, определяющим политику иммунизации, и руководителям программ иммунизации. Глобальный план действий в отношении вакцин, разработанный ВОЗ [WHO Global Vaccine Action Plan, GVAR], призывал все страны создать НТКГИ к 2020. Ресурсный центр НТКГИ поддерживается ВОЗ и предлагает доступ к документации и инструментам [<https://www.nitag-resource.org>].

В отдельных странах НТКГИ различаются по своему юридическому положению, составу, области компетенции и роли в процессе принятия решений; также различаются названия: например, в США это Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html>], в Беларуси – Экспертный совет по иммунизации Министерства здравоохранения (ЭСИ).

Функциями ЭСИ [приказ МЗ РБ от 12.09.2017 №1034] определены: проведение экспертизы проектов нормативных правовых актов, регулирующих вопросы иммунопрофилактики инфекций, против которых имеются вакцины, зарегистрированные в Беларуси, а также по оценке эффективности внедрения новых вакцин и технологий; разработка рекомендаций по применению вакцин, не зарегистрированных в Беларуси, при определенных обстоятельствах; представление заключений о результатах расследования причин нежелательных реакций после иммунизации; разработка рекомендаций по вопросам качества и безопасности вакцин; проведение рецензий проектов учебных программ для обучения и повышения квалификации медицинских работников по вопросам иммунопрофилактики; изучение международного опыта организации иммунопрофилактики и подготовка предложений по его интеграции в организацию иммунопрофилактики в Беларуси. Деятельность ЭСИ в настоящее время не публична.

Международные организации в вакцинологии. Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации ВОЗ [WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, SAGE] (основана в 1999) отвечает за консультирование ВОЗ по общей глобальной политике и стратегиям иммунизации, начиная от технологий, исследований и разработок вакцин, до проведения иммунизации и ее связи с другими мероприятиями в области здравоохранения [<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/>].

Помощь странам в закупке вакцин, от переговоров с производителями о ценах до проведения закупок на международных площадках за собственные средства, могут оказать ГАВИ и ЮНИСЕФ. Глобальный альянс по вакцинам (ГАВИ) [Global Vaccine Alliance, GAVI] – международная организация (основана в 2000), объединяющая государственный и частный секторы с общей целью создания равного доступа к новым и недостаточно используемым вакцинам для детей, живущих в беднейших странах мира [<http://www.gavi.org/>]. Сейчас почти половина всех детей в мире получает вакцинацию при поддержке ГАВИ, и недавно альянс расширил свой мандат на страны со средним уровнем дохода. ЮНИСЕФ для обеспечения доступа каждого ребенка к недорогим вакцинам гарантированного качества осуществляет закупки и поставки вакцин, а также поддержку логистики их доставки более чем в 100 странах мира (действующих программ в Беларуси нет) [<https://www.unicef.org/supply/vaccines>].

Поддержку инноваций на отдельных этапах от разработки до предоставления вакцин осуществляют, например, такие организации как Фонд Билла и Мелинды Гейтсов, PATH и CEPI. Фонд Билла и Мелинды Гейтсов [Bill & Melinda Gates Foundation] (основан в 1999) улучшает глобальное здравоохранение с помощью технологических инноваций, в том числе за счет ускорения разработки и коммерциализации новых вакцин и устойчивого производства существующих, определения глобального бремени болезней с помощью получения точных первичных данных и моделирования, а также снижения угрозы эпидемий за счет разработки и использования инновационных инструментов [<https://www.gatesfoundation.org/>]. PATH (основана в 1977) занимается продвижением вакцин на всех этапах от разработки до доставки [<https://www.path.org/vaccines/>]. Коалиция за инновации в обеспечении готовности к эпидемиям [Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, CEPI] (основана в 2017) является глобальным партнерством для ускорения разработки вакцин от возникающих инфекций и обеспечения равного доступа к этим вакцинам во время вспышек [<https://cepi.net/>].

Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний [European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC] – это агентство Евросоюза, нацеленное на усиление защиты от инфекционных заболеваний, среди прочего предоставляет информацию о НКП и бремени инфекционных болезней в отдельных странах Евросоюза [<https://www.ecdc.europa.eu/>].

Производители вакцин. Если еще в 2017 году около 90% мирового рынка вакцин примерно в равных частях делили четыре фармацевтических гиганта: GlaxoSmithKline (Соединенное королевство), Merck & Co (США), Pfizer (США) и Sanofi Pasteur (Франция), то в последние годы наблюдается стремительный рост числа новых производителей. Это связано с глобальным дефицитом вакцин [global vaccine shortage] и растущим спросом на недорогие вакцины со стороны развивающихся рынков.

Региональные производители стали обеспечивать доступность недорогих вакцин: так, на конец 2019 года уже около 60% вакцин в мире производили в Индии. Сеть производителей вакцин в развивающихся странах [Developing Countries Vaccine Manufactures Network, DCVMN] ставит целью обеспечение доступности и постоянства поставок высококачественных вакцин для защиты людей от известных и возникающих инфекционных заболеваний во всем мире [<https://www.dcvmn.org>]. Ассоциация производителей вакцин Индии [Vaccine Manufacturer's Association of India, VMAI] объединяет четырех крупнейших индийских производителей вакцин: Serum Institute of India, Bharat Biotech, Panacea Biotec и Biological Evans [<http://ivma.in>].

Пандемия COVID-19 также стала вызовом для разработчиков и производителей вакцин, на который откликнулось огромное число компаний по всему миру.

Для подтверждения качества отдельных вакцин при проведении международных закупок ВОЗ проводит процедуры их преквалификации и авторизации экстренного использования; к настоящему времени преквалифицированы около полутора сотен вакцин более чем от трех десятков производителей из Индии, Южной Кореи и целого ряда других стран [<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>].

5. ГРАФИК ВАКЦИНАЦИИ

Составление графика вакцинации

НКП построен с учетом соблюдения баланса между необходимостью раннего обеспечения защиты ребенка и его возможностью сформировать адекватный иммунный ответ на вакцинацию, и является «идеальным графиком вакцинации». В реальных условиях составление графика вакцинации [scheduling immunizations] основывается на НКП, но может иметь индивидуальные особенности.

Индивидуальный календарь профилактических прививок составляется врачом-педиатром (врачом-терапевтом, врачом общей практики), при этом могут назначаться ИЛС с другим составом для продолжения иммунизации в соответствии с НКП; изменяться сроки проведения профилактических прививок; назначаться иммунизация на фоне превентивной терапии; устанавливаться временные и длительные противопоказания [Инструкция по тактике проведения профилактических прививок, приказ МЗ РБ от 03.03.2014 №191].

Одновременное введение нескольких вакцин [согласно ААР 2018]

При проведении вакцинации задачей является как можно более быстро обеспечить защиту для ребенка за наименьшее число визитов, поэтому вакцины против ряда инфекций вводятся одновременно – в составе комбинированных вакцин, либо путем одновременного введения нескольких вакцин. Педиатру следует четко осознавать такие риски раздельного введения вакцин, как увеличение частоты визитов и отсрочка выработки необходимой ребенку защиты.

Частота сероконверсии и частота нежелательных реакций не различаются как при одновременном введении АаКДС, ИПВ, КПК и ВО, так и при их последовательном введении во время отдельных визитов. При введении первой дозы КПКВ в сравнении с КПК и моновалентной ВО у детей 12-23 месяцев отмечалась небольшое повышение частоты фебрильных судорог (1 дополнительный случай фебрильных судорог на 2 300 - 2 600 привитых). Одновременное введение инактивированной гриппозной вакцины (ПV) и ПКВ13 по-прежнему может быть рекомендовано, поскольку некоторое повышение частоты фебрильных судорог при их одновременном введении (зарегистрированное в сезоны 2010-2012 в США) не было показано в последующем.

При одновременном введении нескольких вакцин их следует вводить в разные области тела. Однако ААР допускает, что при необходимости 2 или более вакцины могут быть введены в одну конечность (внутримышечное введение для ребенка первых двух лет предпочтительно в переднелатеральную поверхность бедра, поскольку там бóльшая мышечная масса). Расстояние между введениями произвольно, но по возможности должно быть не менее 2,5 см для возможности раздельной оценки местных реакций и для избегания конкуренции дендритных клеток

за антиген. Отдельные вакцины не следует смешивать в одном шприце (если только иное не оговорено инструкцией по применению); для каждой из вакцин следует использовать отдельный шприц и иглу.

В случае показанного одномоментного введения инактивированных вакцин и иммуноглобулинов (например, вакцины от ГВ и НВIG, или вакцины от бешенства и антирабического IG) инъекции проводят в разные участки тела.

Живые вакцины следует вводить либо во время одного визита, либо с интервалом 28 дней, иначе их иммуногенность может быть снижена. При введении инактивированных вакцин никаких минимальных интервалов не требуется, за несколькими исключениями: у лиц с аспленией вакцину Мен4-D (Менактра) следует назначать не раньше чем через 28 дней после введения всех доз вакцины ПКВ13 (в связи с помехами иммунному ответу из-за того, что обе вакцины конъюгированы с дифтерийным анатоксином); вакцины ПКВ13 и ППСВ23 следует назначать с интервалом не менее 8 недель (если они показаны обе, предпочтительно введение ПКВ13 первой).

Таблица 5.1. Интервалы между введениями вакцин [AAP Red Book 2018]

Вакцины	Интервал между введениями
≥2 неживые	Не требуется; могут быть введены одномоментно или с любым интервалом между дозами
Неживая + живая	
≥2 живые	Либо одномоментное введение, либо минимальный интервал 28 дней

Интервалы после иммуноглобулинов или компонентов крови

После введения иммуноглобулинов или компонентов крови следует выдерживать соответствующие интервалы до возможного введения коревой вакцины или КПК, поскольку живые вакцинные вирусы могут быть нейтрализованы имеющимися в препаратах донорской крови антителами.

Таблица 5.2. Интервалы между введением IG и коревой вакциной [AAP RedBook 2018]

Иммуноглобулины	Доза IG	Интервал, месяцев
IG против столбнячный	250 ЕД	3
IG против гепатита А (постконтактно/ путешественникам)	0,02/ 0,06 мл/кг	3
IG против гепатита В (НВIG)	0,06 мл/кг	3
IG против бешенства	20 IU/кг	4
IG против VZV (VZIG)	125 ЕД/ 10кг (max 625 ЕД)	5
IG против кори (стандартный/ при ИД)	0,25/ 0,5 мл/кг	5/ 6
Паливизумаб (профилактика РСВ-инфекции)	15 мг/кг	сразу
IG против цитомегаловирусный (CMV-IG)	150 мг/кг	6
Гемотрансфузии: отмытые эритроциты/ эритроциты в физрастворе/ Ig-масса/ цельная кровь/ плазма или тромбомасса	10 мл/кг	0/ 3/ 5/ 6/ 7
IVIg для заместительной или супрессивной терапии при ИТП/ ИТП/ Кавасаки и МВС-Д	0,4/ 1,0/ 1,6-2,0 г/кг	8/ 10/ 11

Сокращения: ИТП – иммунная тромбоцитопеническая пурпура.

Комбинированные вакцины

С целью удобства вакцинации (сокращения числа инъекций и визитов) производители выпускают комбинированные вакцины: АКДС (известна с 1948), КПК (с 1971), ГА-ГВ (с 1996), АаКДС-ГВ-ИПВ-ХиБ (с 2000), КПКВ (с 2006). Ряд вакцин, которые мы обычно не относим к комбинированным, также включают несколько антигенно различных штаммов микробов (например, ИПВ, вакцина от гриппа, Мен4).

Введение комбинированных вакцин является предпочтительным.

Иногда педиатры имеют опасения насчет введения комбинированной вакцины детям, которым НКП уже не рекомендует введение одного или нескольких из ее компонентов по возрасту (например, ХиБ и ИПВ в шестикомпонентной вакцине для привитого по календарю ребенка 18 месяцев). Исследования показывают, что дополнительные дозы ХиБ, ГВ, ИПВ, а также аР в составе комбинированных вакцин не приводят к каким-либо новым или непредвиденным нежелательным реакциям. Поэтому данные дозы могут быть введены как часть комбинированной вакцины для завершения серии первичной или бустерной вакцинации по другому компоненту комбинации. Для вакцин, содержащих столбнячный анатоксин, риск побочных явлений может увеличиваться в случае если дополнительные дозы вводятся ранее рекомендованного интервала.

ААР полагает, что любую комбинированную вакцину можно ввести, если показан хотя бы один из ее компонентов и нет противопоказаний к введению остальных. Так, после появления в Беларуси пентавакцины (АКДС-ГВ-ХиБ) для детей в возрасте 2, 3, 4 месяца – мы перешли к четырехдозовой схеме вакцинации от ГВ, эта «лишняя» доза вакцины от ГВ вполне допустима и с позиций удобства для ребенка является предпочтительным сохранение в графике именно комбинированной вакцины. В ряде стран регламентирована 5-дозовая схема вакцинации против гепатита В, что позволяет использовать комбинированные вакцины для бустерной вакцинации на втором году жизни.

Взаимозаменяемость вакцин

Вакцины от одних и тех же инфекций, изготовленные разными производителями, могут отличаться по содержанию и количеству антигенных компонентов, адьювантам и белкам для конъюгации полисахаридных антигенов, поэтому теоретически они могут вызывать разный иммунный ответ. Несмотря на ограниченные исследовательские данные, большинство экспертов полагает, что вакцины от разных производителей являются взаимозаменяемыми при условии следования рекомендациям инструкций по применению. Имеющиеся редкие ограничения взаимозаменяемости вакцин приведены ниже в главах по вакцинации от отдельных инфекций.

Догоняющая вакцинация

НКП обычно включают рекомендации для догоняющей [catch-up] вакцинации, которые определяют минимальные интервалы для вакцинации, если ребенок по каким-либо причинам начал ее позже, чем предусмотрено календарем, или наоборот, если требуется обеспечить защиту более быстро, чем предусмотрено календарем.

Минимальные интервалы для вакцинации не являются строгой догмой: ААР полагает, что введение вакцины на несколько дней раньше обозначенного минимального интервала вряд ли приведет к значимому снижению эффективности, и является вполне допустимым в случае, если ребенок обратился в этот момент к врачу по какому-либо иному поводу (например, контрольный осмотр после лечения острого среднего отита), хотя предпочтительным все же является назначение повторного визита после истечения минимального интервала, если у врача есть уверенность что родители приведут ребенка повторно.

Для большинства вакцин (кроме антирабической) ААР считает допустимым сокращение регламентированных минимальных интервалов на срок до 4 дней; в случае сокращения интервала на срок 5 дней и более, введенная доза вакцины не учитывается.

Ниже приведены рекомендации по догоняющей вакцинации: национальные и от CDC.

Таблица 5.3. Интервалы между введением доз вакцин
[приложение 3 к приказу МЗ РБ от 03.03.2014 №191]

Вакцина от	Минимальный (оптимальный) интервалы между дозами			
	1 и 2	2 и 3	3 и 4	4 и 5
ГВ	4 недели (1-4 месяца)	8 недель (2-17 месяцев) при 3-дозовой схеме; 4 недели (1-4 месяца) при 4-дозовой схеме	8 недель (2-17 месяцев) при 4-дозовой схеме	
АКДС	4 недели (1-2 месяца)	4 недели (1-2 месяца)	6 месяцев (6-12 месяцев)	6 месяцев (3 года)
ХиБ	4 недели (1-2 месяца)	4 недели (1-2 месяца)	8 недель (6-12 месяцев)	
ИПВ	4 недели (1-2 месяца)	4 недели (1-2 месяца)	6 месяцев (6-12 месяцев)	
КПК	4 недели (3-5 лет)			
Ветряная оспа	12 недель (3-5 лет)			
Пневмококк	4 недели (2 месяца)	8 недель (6-8 месяцев)		
ГА	6 месяцев (6-18 месяцев)			
АДС-М	5 лет (10 лет)			
ВПЧ	4 недели (2 месяца)	12 недель (4 месяца)		
Ротавирус	4 недели (2 месяца)	4 недели (2 месяца)		

Таблица 5.4. Минимальный возраст для начала вакцинации и минимальные интервалы между дозами [CDC 2020]

Вакцина	Min возраст 1 дозы	Min интервалы между дозами			
		1 и 2	2 и 3	3 и 4	4 и 5
Дети первых 6 лет					
ГВ	При рождении	4 недели	8 недель (16 недель между 1 и 3 дозами). Min возраст для последней дозы – 24 недели		
Ротавирус	6 недель. Max возраст для 1 дозы – 14 недель и 6 дней	6 недель	4 недели. Max возраст для последней дозы – 8 месяцев и 0 дней		
АаКДС (DTaP)	6 недель	4 недели	4 недели	6 месяцев	6 месяцев
ХиБ (PRP-T конъюгат)	6 недель	Последующих доз не требуется, если 1 доза введена в возрасте ≥ 15 месяцев. 4 недели, если 1 доза введена в возрасте < 12 месяцев. 8 недель (последняя доза), если 1 доза введена в возрасте 12-14 месяцев	Последующих доз не требуется, если 2 доза введена в возрасте ≥ 15 месяцев. 4 недели, если настоящий возраст < 12 месяцев и 1 доза введена в возрасте < 7 месяцев. 8 недель, и настоящий возраст 1-5 лет (последняя доза), если настоящий возраст < 12 месяцев и 1 доза введена в возрасте 7-11 месяцев, или если настоящий возраст 1-5 лет и 1 доза введена в возрасте < 12 месяцев и 2 доза введена в возрасте до 15 месяцев	8 недель, и настоящий возраст 1-5 лет (последняя доза), если три дозы введены в возрасте < 12 месяцев	

(продолжение на следующей странице)

Вакцина	Min возраст 1 дозы	Min интервалы между дозами			
		1 и 2	2 и 3	3 и 4	4 и 5
Пневмококк (ПКВ)	6 недель	Последующих доз не требуется для здоровых детей, если 1 доза введена в возрасте ≥ 24 месяцев. 4 недели, если 1 доза введена в возрасте < 12 месяцев. 8 недель (последняя доза для здоровых детей), если 1 доза введена в возрасте 12-23 месяцев	Последующих доз не требуется для здоровых детей, если 2 доза введена в возрасте ≥ 24 месяцев. 4 недели, если настоящий возраст < 12 месяцев и предыдущая доза введена в возрасте < 7 месяцев. 8 недель (последняя доза для здоровых детей), если предыдущая доза введена в возрасте 7-11 месяцев, или если настоящий возраст ≥ 12 месяцев и две дозы введены в возрасте < 12 месяцев	8 недель, и настоящий возраст 1-5 лет для здоровых детей и любой для детей групп риска (последняя доза), если три дозы введены в возрасте < 12 месяцев	
ИПВ	6 недель	4 недели	4 недели, если настоящий возраст < 4 лет. 6 месяцев (последняя доза), если настоящий возраст ≥ 4 лет	6 месяцев. Min возраст для последней дозы – 4 года	
КПК	12 месяцев	4 недели			
ВО	12 месяцев	3 месяца			
ГА	12 месяцев	6 месяцев			
Менингококк ACWY (Men4-D конъюгат)*	9 месяцев	Последующих доз не требуется, если 1 доза введена в возрасте ≥ 24 месяцев. 8 недель, если 1 доза введена в возрасте < 24 месяцев			

(продолжение на следующей странице)

Вакцина	Min возраст 1 дозы	Min интервалы между дозами			
		1 и 2	2 и 3	3 и 4	4 и 5
Дети 7-18 лет					
Менингококк ACWY	-	8 недель			
АДС-М (Td) АаКДС-М (Tdap)	7 лет	4 недели	4 недели, если 1 доза АаКДС/АДС (DTaP/DT) введена в возрасте <12 месяцев. 6 месяцев (последняя доза), если 1 доза АаКДС/АДС (DTaP/DT) или АаКДС-М/АДС-М (Tdap/Td) введена в возрасте \geq 12 месяцев	6 месяцев, если 1 доза АаКДС/АДС (DTaP/DT) введена в возрасте <12 месяцев	
ВПЧ	9 лет	6-12 месяцев при использовании двухдозовой схемы (для 9-14 лет, последняя доза); 1-2 месяца при использовании трехдозовой схемы (для \geq 15 лет)	6 месяцев при использовании трехдозовой схемы (для \geq 15 лет)		
ГА	-	6 месяцев			
ГВ	-	4 недели	8 недель (16 недель между 1 и 3 дозами)		
ИПВ	-	4 недели	6 месяцев	Показана если три дозы были введены в возрасте <4 лет или интервал между 2 и 3 дозами <6 месяцев	
КПК	-	4 недели			
ВО	-	3 месяца, если настоящий возраст <13 лет. 4 недели, если настоящий возраст \geq 13 лет			

Сокращения: min – минимальный; max – максимальный.

Примечания: *в США рутинную вакцинацию от менингококка проводят подросткам в виде двухдозовой серии (первая доза в 11-12 лет, вторая доза в 16 лет).

Документирование вакцинации

Документирование вакцинации [record keeping] включает введение медицинской документации и заполнение сертификата о профилактических прививках [personal immunization record] для выдачи родителям ребенка.

Кодирование вакцинации по МКБ

Таблица 5.5. Коды МКБ-10, относящиеся к проведению вакцинации

Z23	Необходимость иммунизации против одной бактериальной болезни: 0 – холеры, 1 – брюшного тифа и паратифа, 2 – туберкулеза (БЦЖ), 3 – чумы, 4 – туляремии, 5 – столбняка, 6 – дифтерии, 7 – коклюша, 8 – другой одной бактериальной болезни.
Z24	Необходимость иммунизации против одной определенной вирусной болезни: 0 – полиомиелита, 1 – клещевого энцефалита, 2 – бешенства,* 3 – желтой лихорадки, 4 – кори, 5 – краснухи, 6 – вирусного гепатита.
Z25	Необходимость иммунизации против одной из других вирусных болезней: 0 – паротитной инфекции, 1 – гриппа, 8 – другой уточненной одной вирусной болезни**
Z26	Необходимость иммунизации против одной из других инфекционных болезней: 0 – лейшманиоза, 8 – другой уточненной одной инфекционной болезни, 9 – неуточненной инфекционной болезни.
Z27	Необходимость иммунизации против комбинаций инфекционных болезней: 0 – холеры и брюшного тифа-паратифа, 1 – дифтерии-столбняка-коклюша (КДС), 2 – дифтерии-столбняка-коклюша и брюшного тифа-паратифа, 3 – дифтерии-столбняка-коклюша и полиомиелита, 4 – кори-паротитной инфекции-краснухи, 8 – других комбинаций инфекционных болезней, 9 – неуточненных комбинаций инфекционных болезней.
Z28	Непроведенная иммунизация: 0 – из-за медицинских противопоказаний, 1 – из-за отказа пациента по причине его убеждений или группового давления, 2 – из-за отказа пациента по другой или неуточненной причине, 8 – по другой причине, 9 – по неуточненной причине.

Примечания: *в случае введения антирабического иммуноглобулина и вакцины от бешенства следует указать код Z20.3 (контакт и возможность заражения бешенством), а также коды, описывающие характер травм и обстоятельства, связанные с травмой, включая тип животного (коды из категорий V-Y);

**в случае введения паливизумаба, иммуноглобулина от РСВ-инфекции, следует использовать коды, описывающие гестационный возраст и/ или медицинские состояния, послужившие показаниями к введению.

6. ВВЕДЕНИЕ ВАКЦИН

Общие положения по процедуре вакцинации [ААР 2018, ААФР]

Медицинскому персоналу следует принимать меры по предупреждению передачи инфекций при проведении процедуры вакцинации. Гигиену рук (мытьё или обработка спиртосодержащими дезинфектантами) следует проводить до и после контакта с каждым пациентом.

Согласно действующей в Беларуси инструкции [приказ МЗ РБ от 27.11.2017 №1355], до выполнения инъекций и внутривенных инфузий медицинскому персоналу следует «надеть маску, очки, перчатки защитные». ААР считает необязательным надевание перчаток, за исключением случаев наличия у медработника повреждений кожи или вероятности контакта с потенциально инфицированными жидкостями.

Подготавливать вакцины следует непосредственно перед проведением вакцинации. Следует проверить срок годности вакцины, а также отсутствие повреждений флакона и посторонних примесей. Если вакцина перед введением должна быть разведена, то следует использовать растворитель, поставляемый производителем.

Для каждой вакцины следует использовать индивидуальный шприц и иглу. Не требуется смены иглы между набором вакцины из индивидуального флакона и проведением инъекции. Следует предусмотреть меры по предотвращению повторного использования и безопасной утилизации игл и шприцев.

Во время проведения прививки пациент должен принять адекватное положение. Удерживание ребенка в объятиях предотвращает движения его рук и ног, позволяя медработнику постоянно контролировать место инъекции, а также позволяет успокоить и утешить ребенка. Детей первых двух лет жизни, которым делают укол в бедро, родителям следует держать на коленях, одной рукой обхватив руки и плечи (своей рукой родитель заводит ладонь одноименной руки ребенка в его противоположную подмышку, и слегка надавливая на плечо, удерживает), ноги ребенка родителю следует держать у себя между бедрами, помогая второй рукой. Родителю следует сохранять зрительный контакт с ребенком, мать может дать ему грудь во время проведения прививки, если в данной ситуации это социально приемлемо. Старших детей, которым делают укол в плечо, родителю следует держать на коленях, обняв ребенка (одной рукой обхватив его грудь, второй – руки и туловище ниже), и удерживая его ноги у себя между бедрами. Подростков обычно вакцинируют в положении сидя или лежа, с целью профилактики обморока.

Медицинский персонал должен быть обучен распознать признаки тяжелой аллергической реакции, включая анафилаксию, и оказать помощь. В прививочном кабинете регламентирована укладка медикаментов для оказания неотложной помощи. Медицинский работник, проводящий профилактическую прививку, должен «предупредить пациента, получившего профилактическую прививку, или его законных

представителей о необходимости пребывания привитого лица около прививочного кабинета в течение 30 минут» с целью наблюдения за возможным развитием тяжелых немедленных аллергических реакций [Санитарные нормы и правила, постановление МЗ РБ от 02.12.2013 №114] (подробнее см. главу 7).



Рисунок 6.1. Положение ребенка при вакцинации
[CDC, <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/visit/holds-factsheet.html>]

Способы введения вакцин [согласно ААР 2018]

Орально вводят ротавирусные вакцины (R1 и R5, в каплях), оральную брюшнотифозную вакцину (TY21a, в капсулах), а также ранее использовавшуюся в Беларуси ОПВ (в каплях). Ротавирусную вакцину медленно вводят в полость рта за одну из щек (книзу, между щекой и десной). При этом пластиковый шприц-тюбик следует вставлять в полость рта не настолько глубоко, чтобы спровоцировать рвотный рефлекс; никогда не следует вводить (впрыскивать) вакцину в горло. Кормление грудью никак не влияет на успешность вакцинации от ротавируса и ОПВ. Срыгивание в течение 10 минут после введения вакцины является показанием к повторному введению ОПВ, но не вакцины против ротавируса.

Назально вводят живую гриппозную вакцину (LAIV), которая показана здоровым небеременным людям в возрасте 2-49 лет. В положении сидя и держа голову ровно впрыскивают (в виде спрея) половину содержимого флакона в одну ноздрю, затем снимают разделяющую дозы скрепку и впрыскивают вторую половину флакона в другую ноздрю. В случае чихания сразу после введения вакцины, повторять введение не нужно. Небольшие проявления простуды не являются противопоказанием, однако в случае заложенного носа, когда сопли могут препятствовать попаданию спрея на слизистую, введение вакцины следует отложить.

Парентеральное (инъекционное) введение вакцин следует проводить в асептических условиях с инъекцией в области тела, имеющие минимальный риск повредить нерв, сосуд или ткани. Предпочтительными местами введения являются передненаружная часть бедра (подкожно или внутримышечно), область верхней части латеральной головки трицепса (подкожно) и дельтовидная область плеча (внутримышечно).

Если во время одного визита вводят 2 вакцины, их следует ввести в разные конечности. Когда вводят 3 вакцины, 2 можно ввести в одну конечность (на расстоянии $\geq 2,5$ см друг от друга), а третью следует ввести в другую конечность.

Вакцины, содержащие адъюванты (например, алюминий), следует вводить глубоко внутримышечно. Игла для внутримышечной инъекции должна быть достаточно длинной чтобы не допустить попадания вакцины подкожно (что может вызвать местную реакцию) и не избыточно длинной чтобы не повредить нерв, сосуд и кость. Не рекомендовано выполнение аспирации (обратного натягивания поршня шприца после введения иглы, но до введения препарата), поскольку в оговоренных выше областях тела нет крупных сосудов, а сам процесс аспирации болезненный.

Таблица 6.1. Место введения и длина иглы для внутримышечной инъекции [CDC]

Возраст	Длина иглы, мм*	Предпочтительное место введения
Новорожденные	16	Верхненаружная часть бедра
Доношенные дети 1-12 мес	25	
Дети старше года	16-25	Дельтовидная область плеча
	25-32	Передненаружная часть бедра
Взрослые <70 кг	25	Дельтовидная область плеча
Взрослые женщины 70-90 кг и мужчины 70-118 кг	25-38	
Взрослые женщины >90 кг и мужчины >118 кг	38	

Примечание: *подразумевается, что игла вводится полностью.

В верхненаружный квадрант ягодицы введение вакцин сейчас не практикуют в связи с наличием выраженного слоя подкожного жира (показано снижение иммуногенности вакцин от гепатита В и бешенства), однако сюда можно вводить препараты для пассивной иммунизации, требующие большого объема введения внутримышечно. Чтобы не повредить седалищный нерв, инъекцию следует проводить четко в верхненаружный квадрант (а не в центральную область ягодицы), иглу следует вводить четко спереди (в положении на животе колоть перпендикулярно поверхности кушетки, а не перпендикулярно изгибу поверхности ягодицы).

Небольшое выделение крови из места инъекции случается часто, и обычно хватает легкого прижатия чтобы с этим справиться. Пациентам с нарушениями свертываемости крови или получающим антикоагулянты для снижения риска кровотечения внутримышечную инъекцию вакцины

следует проводить непосредственно после очередного планового введения фактора свертывания, с использованием иглы не толще 23 калибра (наружный диаметр 0,64 мм), и с последующим крепким прижатием места инъекции не менее чем на 2 минуты.

Подкожное введение проводят путем инъекции под углом 45° в собранную складку кожи указанных выше областей тела. Рекомендована игла от 23 до 25 калибра (наружный диаметр от 0,64 до 0,51 мм) длиной 16 мм. Рекомбинантные вакцины от гепатита В следует вводить строго внутримышечно, при подкожном введении их иммуногенность падает.

Внутрикожно вводят вакцину БЦЖ-М.

Снижение боли

По оценке ВОЗ, ежегодно в мире выполняется 12 триллионов инъекций, 5% из них – прививки. Около 20% пациентов испытывают страх перед уколom. Введение вакцин действительно может быть сопряжено с болью: так, в момент инъекции у младенцев на ЭЭГ регистрируются характерные краткосрочные изменения в электрической активности мозга [Verriotis et al, Pain 2015;156:222–30]. ВОЗ рекомендует внести меры по уменьшению боли в национальные программы иммунизации как часть надлежащей практики.

Таблица 6.2. Рекомендации ВОЗ по снижению боли при вакцинации [WER 2015;90:505–10]

Общие меры	<ol style="list-style-type: none"> 1. Медработнику следует быть настроенным на сотрудничество с пациентом и разбираться в вопросах вакцинации; следует использовать нейтральные выражения, которые не вызывают тревоги. 2. Вакцинируемого следует расположить надлежащим образом в соответствии с возрастом: младенцы и маленькие дети должны находиться у родителя, пожилые люди должны сидеть прямо, пациенты с обмороком в анамнезе должны лежать. 3. Во время внутримышечных инъекций не следует делать никаких аспираций. 4. При последовательном введении нескольких вакцин следует проводить вакцинацию в порядке усиления боли: сначала дать оральные вакцины – ротавирусную (жидкая ротавирусная вакцина может уменьшать боль) и ОПВ, затем следует вводить инъекционные вакцины; если установленной градации болезненности вакцин нет, то медработник определяет наилучшую последовательность инъекций на основе собственного опыта.
Для младенцев и маленьких детей	<ol style="list-style-type: none"> 1. Родитель (лицо, ухаживающее за ребенком) должен находиться рядом с ребенком во время и после вакцинации. 2. Младенцы и дети в возрасте до 3 лет должны находиться у родителя на протяжении всей процедуры, пациенты 3 лет и старше должны сидеть. 3. Во время вакцинации или незадолго до неё младенцу стоит дать грудь, если это социально приемлемо; при последовательном введении нескольких вакцин начните с оральной ротавирусной вакцины, затем ОПВ (если используется), затем дайте ребенку грудь одновременно с инъекционными вакцинами. 4. Отвлеките детей младше 6 лет, чтобы не сосредотачивать внимание от боли.

(продолжение таблицы 6.2)

Для взрослых	Рекомендуется отвлечься с помощью дыхательных практик, таких как легкое покашливание или задержка дыхания.
Для подростков	Попытки отвлечься не эффективны. Нет специальных рекомендаций.
Не рекомендованные меры	<p>1. Местные анестетики эффективны, но не рекомендуются для систематического использования национальными программами по причинам высоких цен, низкой доступности и дополнительных временных затрат для их нанесения. Данные, имеющиеся по ряду местных анестетиков, показывают, что они не влияют на иммунный ответ на вакцины.</p> <p>2. Вмешательства, не рекомендуемые из-за отсутствия доказательств и/или потенциала изменения эффективности вакцины, включают: подогрев вакцины, ручную стимуляцию места инъекции, прием пероральных анальгетиков до или во время вакцинации. Если развился отсроченный болевой ответ на вакцинацию, можно назначить пероральные анальгетики для уменьшения боли и/или лихорадки в течение нескольких дней после вакцинации.</p>

7. БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН

Понимая, что вакцины в целом безопаснее большинства лекарств, и в процессе производства вакцин много времени и ресурсов тратится именно на контроль их качества, нужно отметить, что вопросы безопасности вакцинации весьма актуальны. Более высокие стандарты безопасности, предъявляемые к вакцинам в сравнении с прочими ЛС, связаны с рядом причин: вакцины предназначены для использования у здоровых людей, большей частью у детей; применение вакцин рекомендуется общественным здравоохранением, и иногда это применение является обязательным; относительно редкие побочные эффекты из-за массовости вакцинации могут встречаться не так уж и редко; польза от программ вакцинации на определенном этапе может быть выше для общества, чем для отдельного человека (например, для живых вакцин против туберкулеза или полиомиелита).

Проверку качества ИЛС на соответствие требованиям нормативного документа производителя в Беларуси проводит лаборатория контроля качества иммунобиологических лекарственных средств РНПЦ Эпидемиологии и микробиологии [<http://www.belriem.by/>].

Нежелательные реакции

Нежелательная реакция (НР) – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма человека, связанная либо предполагающая наличие возможной взаимосвязи с применением лекарственного препарата [закон «Об обращении лекарственных средств»]. Наравне с термином «нежелательная реакция» в аналогичном значении в ряде документов употребляют термины «побочная реакция» и «неблагоприятное событие после иммунизации» [adverse events after vaccination, AE].

Сильной нежелательной реакцией после введения ИЛС считают общую реакцию в виде повышения температуры выше 40°C, либо местную реакцию в виде появления отека и гиперемии диаметром более 8 см, проявившуюся в течение двух суток после введения ИЛС [Санитарные нормы и правила, постановление МЗ РБ от 02.12.2013 №114].

Серьезные нежелательные реакции (СНР) [severe adverse events after vaccination, SAE] – нежелательные реакции, которые вне зависимости от принимаемой дозы лекарственного средства приводят к смерти, или представляют угрозу для жизни, или требуют оказания медицинской помощи в стационарных условиях, или приводят к продлению нахождения пациента в стационарных условиях, или приводят к стойким либо выраженным ограничениям трудоспособности (инвалидности), к врожденной аномалии (пороку развития), или требуют медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний [Инструкция о порядке представления информации о выявленных НР на ЛС, постановление МЗ РБ от 17.04.2015 №48].

Непредвиденной считают НР, характер, степень тяжести или исход которой не соответствуют информации, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата в инструкции по применению [закон «Об обращении лекарственных средств»].

Риск развития и выраженность НР после вакцинации могут быть связаны с нарушением противопоказаний, нарушением техники вакцинации, с качеством вакцин, а также с индивидуальной реакцией пациента.

Виды нежелательных реакций

Токсическое действие связано с количеством дополнительных антигенов в вакцине, которое минимально в рекомбинантных вакцинах, большее – в инактивированных (цельноклеточные вакцины более реактогенны, чем очищенные белковые), и еще большее – в живых вакцинах (см. рисунок 1.1). Вызываемый вакциной иммунный ответ в идеале должен ограничиться наработкой специфических иммунологических коррелятов защиты, но иногда возникают неспецифические воспалительные реакции: местные, проявляющиеся в месте введения, и общие – лихорадка, головные и мышечные боли.

Аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) чаще всего развиваются не на микробные антигены, а на дополнительные компоненты вакцин, такие как среда (например, белок яйца), продуцент (например, дрожжи), или консервант (например, антибиотик, мертиолят или фенол).

Вакцино-ассоциированные (ВА) заболевания могут быть вызваны живыми вакцинами, особенно в случае введения пациентам с иммунодефицитными состояниями. Кроме того, исторически имели место эпизоды контаминации вакцин патогенами, например, недостаточная инаktivация полиовируса в ИПВ (1955), или контаминация некоторых живых вакцин вирусом SV40, содержащимся в культурах клеток почек обезьян, используемых при их производстве (с 1955 по 1963).

Нежелательные реакции, связанные с нарушением техники вакцинации, включают в первую очередь формирование инфильтратов и абсцессов при подкожном введении алюминий-содержащих вакцин, и развитие регионарного лимфаденита при нарушении внутрикожного введения вакцины БЦЖ.

Частота нежелательных реакций

Оценка частоты возникновения НР [CIOMS 1999]: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$, нечасто $\geq 1/1000$, редко $\geq 1/10\ 000$, и очень редко $< 1/10\ 000$.

Таблица 7.1. Частота СНР после вакцинации или перенесенной инфекции [Мац АН. Педиатр фармакол 2009;6(6):12–35, в модификации]

Вакцина	Серьезная нежелательная реакция	Риск после вакцинации	Риск при естественной инфекции
ВО	Ветряночный менингоэнцефалит	1/ 500 000	1/ 500
КПК	Тромбоцитопения	1/ 40 000	до 1/ 300
	Паротитный менингит	до 1/ 100 000 (Jeryl Lynn)	до 1/ 300
Корь	Тромбоцитопения	1/ 40 000	до 1/ 300
	Энцефалопатия	1/ 100 000	до 1/ 300
	Летальность	-	до 1/ 500
Коклюш-дифтерия-столбняк	Энцефалопатия	<1/ 300 000	до 1/ 1 200
	Летальность	-	Дифтерия 1/20, столбняк 1/5, коклюш 1/ 800
ВПЧ	Тяжелая аллергическая реакция	1/ 500 000	-
	Цервикальный рак	Не вызывает	до 1/ 4 000
ГВ	Тяжелая аллергическая реакция	1/ 600 000	-
	Риск заражения	-	до 1/ 700
Туберкулез	БЦЖ-остеит	до 1/ 100 000	Риск заболеть туберкулезом до 1/ 500
	Диссеминированная БЦЖ-инфекция	до 1/ 300 000	
Полиомиелит	Вялый парез	до 1/ 160 000	до 1/ 100

Примерами неподтвержденных опасений о связи вакцин с некоторыми состояниями служат аутизм и расстройства аутистического спектра (коревая вакцина), синдром внезапной детской смерти (вакцина АКДС), эпилепсия (вакцина АКДС), сахарный диабет (ХиБ вакцина), паралитический полиомиелит (ИПВ), рассеянный склероз (вакцина ГВ), системные нарушения (введение «большого числа» вакцин) и неуточненное негативное действие на иммунную систему (для многих вакцин) [NEJM 2002;347(19):1474–5].

Оценка тяжести нежелательных реакций

FDA дает определения степени тяжести отдельных общих и местных реакций на инъекцию (для здоровых взрослых и подростков, участвующих в испытаниях вакцин). При оценке покраснения и инфильтрации следует измерять максимальный линейный диаметр, и отслеживать динамику изменений. При оценке инфильтрации измеряют как ее размер, так и проводят функциональную оценку (влияние на рутинную активность).

Таблица 7.2. Степени тяжести некоторых нежелательных реакций на введение вакцин [FDA 2007]

НР	Легкая (1 степень)	Умеренная (2 степень)	Тяжелая (3 степень)	Потенциально жизнеугрожающая (4 степень)
Общие реакции				
Повышение температуры тела, °С	38,0–38,4	38,5–38,9	39,0–40	>40
Головная боль	Не влияет на рутинную активность	Повторное длительное (>24 часов) использование ненаркотических анальгетиков или некоторое влияние на рутинную активность	Любое использование наркотических анальгетиков или значительное нарушение рутинной активности	Обращение в неотложную помощь или госпитализация
Слабость или Миалгия	Не влияет на рутинную активность	Некоторое влияние на рутинную активность	Значительное нарушение рутинной активности	Обращение в неотложную помощь или госпитализация
Местные реакции на инъекционное введение				
Боль	Не влияет на рутинную активность	Повторное длительное (>24 часов) использование ненаркотических анальгетиков или некоторое влияние на рутинную активность	Любое использование наркотических анальгетиков или значительное нарушение рутинной активности	Обращение в неотложную помощь или госпитализация
Напряжение	Легкий дискомфорт при прикосновении	Дискомфорт при движении	Значительный дискомфорт в покое	Обращение в неотложную помощь или госпитализация
Покраснение	2,5–5 см	5,1–10 см	>10 см	Некроз или эксфолиативный дерматит
Уплотнение/отек	2,5–5 см и отсутствие влияния на рутинную активность	5,1–10 см или влияние на рутинную активность	>10 см или нарушение рутинной активности	Некроз

Установление связи нежелательной реакции с прививкой

Схема рассуждений о связи серьезного события после вакцинации с вакцинацией и о дальнейшей тактике включает следующие шаги:

1. Установите диагноз (без предубеждения связано ли это с вакциной или нет).

2. Подумайте о биологически возможном механизме связи:
 - Ассоциация с прививкой была известна ранее?
 - Потенциальный механизм?
 - Время от прививки до появления?
3. Оцените относительный риск рецидива события в случае повторного введения вакцины (вероятность, тяжесть).
4. Оцените пользу от продолжения вакцинации.

Система оповещения о нежелательных реакциях

Система оповещения о нежелательных реакциях на вакцинацию имеется в большинстве стран, в Беларуси она предполагает отправление врачом Извещения о нежелательной реакции на лекарственное средство в РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (пер. Товарищеский 2А, 220037 Минск Беларусь, тел. +37517 2420029, <http://www.rceth.by/>) [Инструкция о порядке представления информации о выявленных НР на ЛС, постановление МЗ РБ от 17.04.2015 №48].

В ряде стран, например в США, заполнить форму извещения о неблагоприятном событии после иммунизации может также и сам пациент (VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System) [<https://vaers.hhs.gov/>].

Таблица 7.3. Перечень СНР на профилактические прививки, подлежащих индивидуальной регистрации организациями здравоохранения, и сроки их выявления [Санитарные нормы и правила, постановление МЗ РБ от 02.12.2013 №114]

ИЛС	Нозоформы при подозрении на серьезную побочную реакцию	Сроки выявления*
Все ИЛС	Анафилактический шок	до 24 часов
	Аллергическая крапивница	до 24 часов
	Ангioneвротический отек	до 5 суток
	Сосудистые осложнения, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией	до 5 суток
	Буллезная эритема многоформная	до 5 суток
	Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	до 5 суток
	Сильные местные реакции: локализованное уплотнение или припухлость кожи и подкожно-жировой клетчатки, инфильтрат; гиперемия; отек	первые 3 суток
	Сильные общие реакции: лихорадка; головная боль; сыпь	первые 3 суток
	Абсцесс кожи, фурункул или карбункул конечности	до 30 дней
	Абсцесс кожи, фурункул или карбункул ягодицы	до 30 дней
	Недостаточная стерильность при проведении инъекции или иммунизации	до 30 дней
	Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие временную связь с прививкой	до 30 дней
БЦЖ-М	Лимфаденит	через 2-4 месяца**
	Подкожный холодный абсцесс	1-3 месяца
	Поверхностная язва	1-3 месяца
	Келоидный рубец	до 1 года
	Диссеминированная БЦЖ-инфекция	в течение 1-2 лет
	БЦЖ-остит	в течение 1-2 лет

(продолжение на следующей странице)

ИЛС	Нозоформы при подозрении на серьезную побочную реакцию	Сроки выявления*
ГВ	Воспалительная невропатия	5-30 дней
ГВ, КПК	Синдром Гийена-Барре	до 60 дней
КПК	Тромбоцитопеническая пурпура	до 30 суток
	Неврит зрительного нерва	до 30 суток
	Артрит	до 30 суток
	Полиневрит	5-30 сутки
	Энцефаломиелит постиммунизационный, миелит или энцефаломиелит	10-40 дней
	Энцефалопатия	5-30 сутки
	Судороги	5-15 сутки
	Менингит	10-30 сутки
АКДС, АДС	Синдром Гийена-Барре	до 10 дней
	Энцефалопатия	до 10 дней
	Судороги	до 7 дней
	Неврит плечевой, неврит седалищного нерва	до 30 дней
ОПВ	Вакциноассоциированный полиомиелит	до 30 дней
ИПВ	Постиммунизационная артропатия	до 30 дней

Примечания: *от момента введения ИЛС;

**временная граница интервала месяц определяется установленным сроком плюс 29 дней (например: 1-3 месяца – от одного месяца до трех месяцев и 29 дней)

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности на введение вакцин редки, но персонал должен быть готов распознать и оказать помощь при развитии тяжелой аллергической реакции (включая проведение прививок в условиях школы и любых других местах). Прививочные кабинеты должны быть обеспечены укладками медикаментов для оказания неотложной помощи. После проведения вакцинации в Беларуси ребенок подлежит наблюдению в течение 30 минут, ААР рекомендует наблюдение по крайней мере в течение 15 минут.

При наличии тяжелых аллергических реакций на вакцину или ее компоненты в анамнезе, ребенка до вакцинации следует проконсультировать у аллерголога.

Реакции немедленного типа (обычно I типа, IgE-опосредованные) развиваются на белковые аллергены, в первую очередь белки куриного яйца и желатин, реже на дрожжи и латекс. Наличие аллергии на белок куриного яйца (кроме анафилактических реакций в анамнезе) не является противопоказанием к введению гриппозных вакцин. Поскольку современные вакцины КПК, КПКВ (и некоторые от бешенства) получают на культуре клеток фибробластов из куриных эмбрионов, они также могут содержать небольшое количество яичного белка, но реакции на него редки, и дети с аллергией на яичный белок могут получать эти вакцины без специальных предосторожностей.

Таблица 7.4. Реакции гиперчувствительности на введение вакцин [AAP]

Реакции гиперчувствительности	Компонент вакцин	Содержится в вакцинах/ Проявления
Немедленного типа	Белки яйца (овальбумин)	Грипп, ЖЛ. Немного в КПК, КПКВ, некоторых от бешенства
	Желатин	КПК, КПКВ, ВО, ЖЛ, Zoster, некоторые от гриппа и бешенства
	Дрожжи	ГВ, ВПЧ
	Латекс	Некоторые крышки флаконов и части шприца
Замедленного типа	Мертиолят (тимеросал)	Проходящий отек места инъекции
	Алюминий	Сохраняющиеся узелки инфильтратов, стерильные абсцессы в месте инъекции
	Антибиотики	Папулы в течение 48-96 часов после инъекции
Феномен Артюса	-	Столбняк-содержащие вакцины
Сывороточная болезнь	-	Иммуноглобулины и сыворотки Бустерная доза человеческой диплоидной вакцины от бешенства

Реакции замедленного (IV) типа развиваются на малые молекулы в вакцинах, содержащих мертиолят, алюминий и антибиотики, и проявляются воспалением в месте инъекции. Наличие таких реакций в анамнезе обычно не является противопоказанием к использованию вакцины в последующем.

Феномен Артюса (местная реакция гиперчувствительности III типа) связана с образованием иммунных комплексов в месте инъекции, которые могут образовываться при частом введении бустерных доз вакцины от столбняка в случае наличия высоких сывороточных концентраций IgG к столбняку. Феномен Артюса является редкой и неопасной нежелательной реакцией, не является противопоказанием к последующему введению Tdap с любым интервалом (в случае наличия показаний).

Реакции на введение иммуноглобулинов и сывороток

Таблица 7.5. Реакции на внутривенное введение человеческого иммуноглобулина [AAP RedBook 2018]

Период	Симптомы	Ведение
Во время введения	Анафилаксия	Прекратить инфузию. Ввести эпинефрин (адреналин), объем жидкости, антигистаминное средство и ГКС. Подробнее см. рисунок 7.1 и табл. 7.7.
	Головная боль, лихорадка, озноб, болезненность синусов, кашель, легкая гипотензия	Замедлить скорость инфузии до разрешения симптомов (после исчезновения симптомов скорость можно увеличить). Ввести антигистаминное средство, нестероидное противовоспалительное, рассмотреть введение ГКС (введение препаратов этих групп до инфузии может уменьшить или предотвратить возникновение реакции).
После введения	Головная боль	Назначить нестероидное противовоспалительное, триптофан, ГКС.
	Миалгия, слабость	Назначить нестероидное противовоспалительное, ГКС.

Реакции, возникающие во время внутривенного введения человеческого иммуноглобулина (IVIg), такие как лихорадка, головная боль, миалгии, озноб, тошнота и рвота, могут возникать у 25% пациентов. Они происходят из-за образовавшихся в процессе производства и хранения агрегатов IgG или из-за контаминации вазоактивными медиаторами, и часто связаны со скоростью введения IVIg. Эти реакции обычно легкие или умеренно выраженные и проходят самостоятельно.

Тяжелые острые реакции, включая анафилаксию (см. ниже), возникают нечасто.

Анафилактические реакции, вызванные анти-IgA, очень редки и возникают у некоторых пациентов с селективным дефицитом IgA (полное отсутствие либо уровень <7 мг/дл), которые ранее были сенсибилизированы к IgA или редко у пациентов с общим переменным иммунодефицитом, у которых развиваются антитела IgE к IgA. Из-за крайней редкости этих реакций скрининг на дефицит IgA перед трансфузией не рекомендуется.

Потенциально жизнеугрожающие нежелательные реакции включают тромбоз, изоиммунный гемолиз, острую почечную недостаточность, асептический менингит, некардиогенный отек легких и связанное с гемотрансфузией острое повреждение легких. IVIg проверяются на наличие антител к антигенам групп крови А и В (риск гемолиза) и на контаминацию фактором свертывания XIa (риск тромбоза). Несмотря на это, эпизодически тромбоз все же может происходить, особенно у пациентов с факторами риска. Почечная недостаточность возникает в основном у пациентов с ранее существовавшим нарушением функции почек и сахарным диабетом, либо может возникать вследствие острого гемолиза, опосредованного изоагглютинами. Гемолитические реакции наблюдаются в основном у пациентов с группами крови А (II), В (III) или АВ (IV) при введении высоких доз IVIg (примерно 80% пациентов получали $\geq 1,5$ г/кг). Гемолиз может быть острым, или развиваться в течение 5-10 дней. Асептический менингит может случаться в период от нескольких часов до 2 дней после введения IVIg и проявляется сильной головной болью, ригидностью мышц затылка, лихорадкой, тошнотой и рвотой.

Реакции на введение сывороток животного происхождения [animal antisera] включают анафилаксию, острые фебрильные реакции (с которыми можно справиться приемом жаропонижающих и физическими методами охлаждения), сывороточную болезнь [serum sickness].

Сывороточная болезнь возникает на 7-10 сутки (редко до 21 дня) после первого контакта с антигеном. Проявления: лихорадка, уртикарная или пятнисто-папулезная сыпь (90%), артрит или артралгия, лимфаденопатия; за несколько дней до системных проявлений может появляться отечность места инъекции. Возможны ангиоотек, гломерулонефрит, синдром Guillain-Barré, периферический неврит, миокардит. Но чаще сывороточная болезнь протекает в легкой форме и может спонтанно разрешаться через период от нескольких дней до 2 недель. Пациенты, ранее получавшие

инъекции сывороток, при повторных инъекциях имеют более высокий риск развития сывороточной болезни, проявления развиваются быстрее (от нескольких часов до 3 дней). В лечении используют антигистаминные, НПВС, при тяжелых поражениях используют ГКС.

Анафилаксия

Анафилаксия – тяжелая, потенциально жизнеугрожающая аллергическая реакция (гиперчувствительность I типа), характеризующаяся быстрым нарастанием системных проявлений со стороны дыхательных путей и/или гемодинамики, может сопровождаться изменениями со стороны кожи или слизистых.

Рекомендации по диагностике и лечению анафилаксии приведены согласно Клиническому протоколу «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией» [постановление МЗ РБ от 01.06.2017 №50], разработанному в соответствии с рекомендациями Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) [World Allergy Organ J 2015;8:32], и согласно обновленным рекомендациям WAO 2020 года [World Allergy Organ J 2020;13(10):100472].

Таблица 7.6. Обновленные критерии диагностики анафилаксии [WAO 2020]

	Диагноз анафилаксии высоко вероятен при наличии одного из следующих критериев:
1.	Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с одновременным вовлечением кожи и/или слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, зуд или покраснение, отек губ, языка, или язычка) И ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ ОДИН ИЗ СЛЕДУЮЩИХ СИМПТОМОВ: а. Нарушение дыхания (например, одышка, обструктивное или стенотическое дыхание, снижение пиковой объемной скорости выдоха, гипоксемия) б. Снижение артериального давления или связанные с ним симптомы дисфункции внутренних органов (например, гипотония [коллапс], обморок, недержание) в. Тяжелые желудочно-кишечные симптомы (например, сильная спастическая боль в животе, повторяющаяся рвота), особенно после воздействия непищевых аллергенов
2.	Острое начало гипотензии, ¹ или проявлений бронхоспазма ² или стеноза гортани ³ после контакта с известным или весьма вероятным аллергеном ⁴ для данного пациента (от нескольких минут до нескольких часов), даже при отсутствии типичного поражения кожи.

Примечания: ¹ Гипотонию определяют как снижение систолического АД более чем на 30% от исходного уровня, ИЛИ

дети младше 10 лет: систолическое АД менее (70 + [2 x возраст в годах]) мм рт. ст.;
 взрослые и дети старше 10 лет: систолическое АД менее 90 мм рт. ст.

² Исключая симптомы со стороны нижних дыхательных путей, вызванные обычными ингаляционными аллергенами или пищевыми аллергенами, которые, как считается, вызывают «ингаляционные» реакции (при отсутствии проглатывания).

³ Симптомы со стороны гортани включают: стенотическое дыхание, изменение голоса, болезненность при глотании.

⁴ Аллерген – это вещество (обычно белок), способное вызвать иммунный ответ в виде аллергической реакции. Большинство аллергенов действуют IgE-опосредованным путем, но некоторые неаллергенные триггеры могут действовать независимо от IgE (например, путем прямой активации тучных клеток).

С целью оказания медицинской помощи в случае развития немедленных аллергических реакций в учреждении здравоохранения должно быть обеспечено медицинское наблюдение за привитым лицом в течение первых 30 минут после проведенной прививки (если инструкцией к препарату не предусмотрено иное время) [Санитарные нормы и правила, постановление МЗ РБ от 02.12.2013 №114].

Ведение анафилаксии включает два принципиальных шага: первый основан на внутримышечном введении эпинефрина (адреналина), второй включает дополнительные вмешательства.

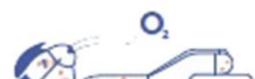
Неотложно и одновременно выполняйте меры 4, 5, 6	1	Обеспечьте наличие письменного протокола распознавания и лечения анафилаксии и регулярно его отработывайте.	
	2	Прекратите поступление аллергена (если это возможно), например, прекратите внутривенное введение диагностического или лечебного препарата, который мог вызвать анафилаксию.	
	3	Оцените состояние пациента: проходимость дыхательных путей/ наличие дыхания/ кровообращения, уровень сознания, проявления на коже, примерную массу тела.	
	4	Позовите на помощь: реанимационную бригаду (в стационаре) или вызовите скорую медицинскую помощь.	
	5	Введите эпинефрин (адреналин) внутримышечно в середину переднелатеральной части бедра в дозе 0,01 мг/кг раствора 1/1000 (1 мг/мл) – максимально 0,5 мг взрослым или 0,3 мг детям; зафиксируйте время введения и при необходимости повторяйте эту же дозу через 5-15 минут. Большинство пациентов отвечает на введение одной или двух доз.	
	6	Положите пациента на спину или, при наличии респираторного дистресса или рвоты – в комфортное для него положение; поднимите нижние конечности; резкий переход пациента в положение стоя или сидя может привести к смерти в течение нескольких секунд.	 
Дополнительно	7	Если нужно, дайте кислород потоком 6-8 л/мин через лицевую маску или воздуховод.	
	8	Наладьте внутривенный доступ с помощью иглы или катетера широкого диаметра (14-16G). Обеспечьте быстрое введение физраствора в объеме 1-2 литра (5-10 мл/кг за первые 5-10 минут для взрослого, 10 мл/кг для ребенка).	
	9	При появлении показаний, немедленно начинайте сердечно-легочную реанимацию с компрессиями грудной клетки.	
	10	Обеспечьте частый регулярный (по возможности постоянный) мониторинг артериального давления, ЧСС и сердечной функции, статуса дыхания и оксигенации.	

Рисунок 7.1. Алгоритм помощи при анафилаксии [WAO 2020]

Таблица 7.7. Медицинская помощь при анафилаксии
[постановление МЗ РБ от 01.06.2017 №50]

I. Мероприятия первого порядка	
<p>1) оценить проходимость дыхательных путей, наличия и адекватности дыхания, гемодинамики, уровня сознания, состояния кожных покровов;</p> <p>2) немедленно ввести раствор эпинефрина 1,8 мг – 1 мл, внутримышечно в середину передненаружной поверхности бедра: взрослым 0,3-0,5 мл (0,01 мл/кг, максимально 0,5 мл), детям – 0,05 мл/кг (максимально 0,3 мл), новорожденным – 0,01 мл/кг; предотвратить поступление предполагаемого аллергена в организм;</p> <p>3) позвать помощь;</p> <p>4) при наличии венозного доступа ввести внутривенно эпинефрин в дозе 0,3-0,5 мл в разведении до 10 мл 0,9% NaCl.</p>	
II. Мероприятия второго порядка (выполняют после мероприятий первого порядка)	
1) При остановке дыхания и/или кровообращения	<p>Проводят сердечно-легочную реанимацию и вызывают реанимационную бригаду.</p> <p>Сердечно-легочная реанимация начинается с проведения непрямого массажа сердца: компрессия грудной клетки с частотой 100-120 в минуту на глубину 5-6 см, детям – 100 в минуту на глубину до 5 см; соотношение вдохов к компрессии – 2:30.</p>
2) При гипотензии или коллапсе	<ul style="list-style-type: none"> ▪ положение пациента на спине с приподнятыми нижними конечностями; ▪ подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6-8 л/мин; ▪ введение 0,9% NaCl внутривенно или внутрикостно (до 20 мл/кг); ▪ вызов реанимационной бригады. <p>При отсутствии ответа в течение 5-10 минут:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ повторное введение эпинефрина в указанной выше дозировке внутримышечно или внутривенно; ▪ наладить внутривенное введение растворов.
3) При стридоре (нарушение вдоха)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ сидячее положение пациента; ▪ подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6-8 л/мин; ▪ будесонид ингаляционно (1-2 вдоха). <p>При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ повторное введение эпинефрина в указанной выше дозировке внутримышечно или внутривенно. ▪ венозный доступ; ▪ вызов реанимационной бригады.
4) При бронхоспазме (свистящее дыхание, затрудненный выдох)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ сидячее положение пациента; ▪ подачу увлажненного кислорода (при наличии) через лицевую маску или воздуховод со скоростью 6-8 л/мин; ▪ ингаляции β_2-агонистов – сальбутамол 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/ 3 мл. <p>При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ повторное введение эпинефрина в указанной выше дозировке внутримышечно или внутривенно; ▪ венозный доступ. <p>При отсутствии ответа на терапию в течение 5-10 минут:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ повторные ингаляции β_2-агонистов – сальбутамол 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/ 3 мл; ▪ повторное введение эпинефрина в указанной выше дозировке внутримышечно или внутривенно; ▪ вызов реанимационной бригады.

(продолжение таблицы 7.7)

III. Мероприятия третьего порядка
1) введение кортикостероидов (для предотвращения поздних симптомов анафилаксии) – преднизолон 90-120 мг (детям 2-5 мг/кг) внутримышечно или внутривенно или внутрь;
2) введение антигистаминных лекарственных средств для терапии кожных симптомов (крапивница, ангиоотек) внутримышечно клемастин 2 мг или хлоропирамин 20 мг или дифенгидрамин 25-50 мг внутримышечно или внутривенно или внутрь;
3) доставку пациента в отделение анестезиологии и реанимации ближайшего учреждения здравоохранения, с госпитализацией минуя приемное отделение.

Рекомендуемая WAO разовая доза эпинефрина (адреналина) составляет 0,01 мг/кг массы тела, максимальная доза для подростков и взрослых равна 0,5 мг.

Эпинефрин (адреналин) выпускают в виде ампул эпинефрина гидротартрата 0,18% раствора (1,82 мг/мл – 1 мл), что соответствует содержанию эпинефрина 1 мг/мл. При разведении раствора в 10 раз (то есть 1 мл раствора эпинефрина + 9 мл физраствора) получают раствор 0,1 мг/мл, который более удобно дозировать для детей первого года жизни.

Таблица 7.8. Рекомендуемые дозы эпинефрина (адреналина) для внутримышечного введения [WAO 2020]

Возраст пациента	Доза	Раствор 1 мг/мл [готовые ампулы 1 мл*]	Раствор 0,1 мг/мл [1 ампула* + 9 мл физраствора]
Младенцы до 10 кг	0,01 мг/кг	0,01 мл/кг	0,1 мл/кг
Дети 1–5 лет	0,15 мг	0,15 мл	1,5 мл
Дети 6–12 лет	0,3 мг	0,3 мл	3 мл
Подростки и взрослые	0,5 мг	0,5 мл	5 мл

Примечание: *1 мг/мл эпинефрина соответствует 1,82 мг/мл эпинефрина гидротартрата (ампула 1 мл)

Всех пациентов с симптомами системной анафилаксии независимо от степени тяжести следует продолжать наблюдать в медучреждении даже после ухода клинических проявлений. Анафилактические реакции могут быть однофазными, двухфазными и длиться от 24 до 36 часов, несмотря на раннее выявление и быструю эффективную помощь. Длительность наблюдения при неосложненном течении анафилаксии составляет не менее 24 часов.

Противопоказания к вакцинации и состояния, требующие предосторожности

Противопоказания [contraindications] – состояния, повышающие риск серьезных нежелательных реакций до степени, которая превышает пользу от вакцинации. При наличии противопоказаний вакцину вводить НЕ следует. Противопоказанием ко всем вакцинам является анафилаксия на вакцину или ее компоненты в анамнезе, за исключением ситуации проведенной десенсибилизации [desensitization].

Состояния, требующие предосторожности [precautions] – состояния, которые могут: 1) повышать риск или тяжесть серьезных нежелательных реакций, либо 2) затруднять дифференциальный диагноз в случае возникновения нежелательных реакций на вакцину, либо 3) затруднять развитие поствакцинального иммунитета. Эти состояния, хотя и не являются противопоказаниями, требуют тщательной оценки баланса потенциальной пользы от вакцинации и вероятных рисков. Если риски оцениваются как перевешивающие пользу, от иммунизации следует отказаться; если польза оценивается как перевешивающая риски (например, во время вспышки болезни или зарубежной поездки), следует провести иммунизацию.

Таблица 7.9. Общие противопоказания к вакцинации и состояния, требующие предосторожности, при введении всех рутинно используемых вакцин [AAP RedBook 2018]

Противопоказания	Состояния, требующие предосторожности	Состояния, при которых вакцину следует ввести, если она показана
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на вакцину является противопоказанием к введению этой вакцины в последующем. Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на компонент вакцины является противопоказанием к введению вакцин, содержащих это вещество.	Текущие заболевания средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Аллергия на латекс.*	Местная реакция от легкой до умеренной (болезненность, покраснение, отек) после инъекции вакцины. Лихорадка от легкой до умеренной после введения предыдущей дозы вакцины. Текущее легкое острое заболевание с субфебрильной температурой или без нее. Текущая противомикробная терапия. Период выздоровления. Недоношенность (используют те же показания и схемы, как и для здоровых доношенных детей, за исключением вакцины от ГВ – см. пояснения в главе 25). Недавний контакт с переносчиками инфекционными заболеваниями. Аллергия (на пенициллин, другие неспецифические аллергии) в личном и семейном анамнезе. Беременность у матери или других членов семьи. Непривитые члены семьи. Иммунодефициты у членов семьи. Грудное вскармливание (младенец или кормящая мать). Отсутствие недавнего медицинского обследования.

Примечание. *Вакцины, поставляемые во флаконах или шприцах, содержащих натуральный каучук, не должны вводиться, если человек сообщает о тяжелой (анафилактической) аллергии на латекс (если только польза от иммунизации не перевешивает риски аллергической реакции на вакцину), и могут вводиться при неанафилактической аллергии на латекс (например, контактная аллергия на латексные перчатки в анамнезе).

Противопоказания к введению отдельных вакцин рассмотрены в соответствующих главах.

В Беларуси медицинское применение ЛС «осуществляется по показаниям, предусмотренным инструкциями по медицинскому применению (листочками-вкладышами) и общими характеристиками ЛС, а также в соответствии с клиническими протоколами или методами оказания медицинской помощи, утвержденными МЗ» (закон «Об обращении лекарственных средств»). «Профилактические прививки осуществляются с учетом показаний и противопоказаний к их проведению, в строгом соответствии с инструкцией по медицинскому применению, прилагаемой к иммунобиологическому лекарственному средству» [О профилактических прививках, постановление МЗ РБ от 17.05.2018 №42]. «ИЛС не может быть назначено пациенту в случае наличия противопоказаний, установленных инструкцией по применению»; «запрещено повторное введение ИЛС пациентам, у которых после проведения профилактической прививки развилась серьезная побочная реакция» [Санитарные нормы и правила, постановление МЗ РБ от 02.12.2013 №114]. Инструкции по применению к зарегистрированным в Беларуси вакцинам можно найти в Реестре лекарственных средств [<https://www.rceth.by/Refbank/>], введя в строку поиска название вакцины или выбрав нужную вакцину из списка по фильтру «Имунобиологическое лекарственное средство (вакцины)».

В случае регистрации серьезных нежелательных реакций решение о дальнейшей тактике вакцинации пациента принимается иммунологической комиссией при организации здравоохранения, полномочной принимать решения об установлении медицинских противопоказаний [Инструкция по тактике проведения профилактических прививок, приказ МЗ РБ от 03.03.2014 №191].

Ложные противопоказания к вакцинации

Формулировка противопоказаний к вакцинации и перечня состояний, требующих предосторожности (ведущих к отсрочке вакцинации), в прошлом часто была основана лишь на безосновательных опасениях. С внедрением более безопасных вакцин и накоплением результатов анализа обширных эмпирических данных по их применению, перечень противопоказаний к вакцинации был значительно сокращен.

Согласно действующим нормативным документам, количество детей в возрасте до 1 года с длительными и постоянными противопоказаниями должно составлять не более 2%, с «временными противопоказаниями» (по сути с состояниями, требующими предосторожности) – не более 10% [Инструкция по тактике проведения профилактических прививок, приказ МЗ РБ от 03.03.2014 №191]. И скорее всего в ближайшем будущем эти доли будут сокращаться в еще большей степени.

Часто встречающиеся состояния, которые не должны служить поводом к отводу от прививки, но бывает ошибочно считаются противопоказаниями [AAP RedBook 2018]:

- Диарея.
- Лёгкие заболевания верхних дыхательных путей (включая острый средний отит) с лихорадкой или без неё.
- Легкая и умеренная местная реакция на предыдущую дозу вакцины.
- Контакт по инфекционным болезням.
- Текущая антимикробная терапия.
- Период выздоровления от острого заболевания.
- Аллергия на утиное мясо или утиные перья.
- Аллергия на антибиотик (за исключением анафилактической реакции на неомидин, гентамицин или стрептомицин, если какой-либо из них находится в вакцине, подлежащей введению).
- Неанафилактическая аллергия на яйца в анамнезе.
- Судороги в анамнезе у данного ребенка или у члена семьи.
- Синдром внезапной смерти у другого ребенка в семье.
- Неблагоприятные события после иммунизации у другого ребенка в семье.
- Домашний контакт с беременной или кормящей грудью.

AAP также рекомендует исключить избыточные «обязательные» обследования до вакцинации (например, проведение общих анализов крови и мочи, осмотр здорового ребенка неврологом). Кстати, и национальные нормативные документы не содержат требований к проведению каких-либо рутинных обследований перед вакцинацией.

Компенсация вреда

Некоторые страны декларируют, что общество несет обязанность заботиться [duty of care] и быть благодарным тем немногочисленным людям, которые получили вред здоровью в результате вакцинации; примером может служить работающая в США с 1988 Национальная программа выплаты компенсаций людям, пострадавшим от вакцинации [National Vaccine Injury Compensation Program, VICP, <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/>], в фонд которой отчисляется 0,75 USD с каждой дозы вакцины, входящей в рутинный календарь для детей (для комбинированных вакцин – согласно числу профилактируемых заболеваний).

8. ОТНОШЕНИЕ К ВАКЦИНАЦИИ

Вакцинация в современных обществах является социальной нормой. Большинство людей принимает вакцинацию, некоторая часть имеет ряд сомнений и являются колеблющимися в отношении вакцинации [hesitants], и лишь совсем небольшая (хотя и активно заявляющая о себе) часть людей занимает антивакцинальную позицию и является отказчиками от вакцинации [refusers].

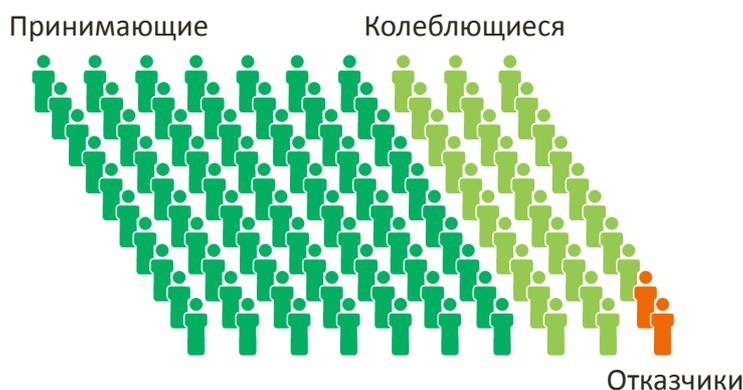


Рисунок 8.1. Принимающие, колеблющиеся и отказчики
[MacDonald et al, Vaccine 2015;33(34):4161-4]

Причины обеспокоенности в отношении вакцинации

Принимая добровольное информированное решение о проведении вакцинации, человек как автономный субъект руководствуется собственным пониманием того, отвечает ли проведение вакцинации его лучшим интересам, при этом основываясь как на собственной оценке баланса пользы и рисков от вакцинации, так и на личных социальных, культурных и религиозных ценностях.

Программы иммунизации стараются соблюдать разумный баланс между пользой от вакцинации (как для индивида, так и для общества) и рисками, которые несет вакцинация для отдельного человека. К отказам от вакцинации могут вести имеющиеся сомнения в безопасности вакцин: научно обоснованные, или базирующиеся на недостаточных доказательствах (мифы). Склонность человека недооценивать риски от бездействия (риск непривитого заболеть инфекцией) и значительно преувеличивать крайне малые риски (риск развития серьезных нежелательных реакций на вакцинацию, как в случае с неверным преувеличением рисков погибнуть в авиакатастрофе по сравнению с путешествием автомобилем) приводят к смещению в адекватной оценке человеком баланса пользы/рисков от вакцинации. Эффект от вакцинации может быть неочевиден для обывателя (эффектом является по сути отсутствие наступления события – заболевания), а антивакцинальные фейки (как и многие другие негативные реакции) обычно эмоционально окрашены и легко запоминаются.

Непринятие вакцин частью общества может быть связано с отдельными технологиями, используемыми в производстве некоторых вакцин: рост вируса на куриных эмбрионах (грипп) или культуре эмбриональных клеток человека, полученных в 1962 из абортированного материала (краснуха), использование желатина из костей свиней или телят как стабилизатора в некоторых убитых вакцинах.

Обеспокоенность в отношении вакцинации часто может не иметь рациональной природы и быть отражением общих жизненных позиций и базовых ценностей человека [теория моральных оснований, 2004]. Например, отражением ценности чистоты, в свете которой вакцина расценивается как что-то техногенное, чужеродное для ребенка, содержащее токсичные примеси. Мы как общество традиционно больше беспокоимся о детях (чем о взрослых), больше боимся рисков от деятельности человека (чем природных рисков, «заболеть ветрянкой – естественно»). Еще одно распространенное моральное основание – это ценность свободы, рассматривающая вакцинацию как диктат «большого брата», нечто насильно навязываемое правительством или системой здравоохранения (при этом во многих жизненных ситуациях эти же люди могут жаждать патернализма и опираться на авторитет, но на своем отношении к вакцинации они безопасно реализуют возможность сказать «нет», поскольку такое поведение вполне социально приемлемо). Ценность лояльности к субгруппе предполагает следование образу поведения, демонстрируемому кумиром (вспоминаются антивакцинальные позиции ряда селебрити и политиков), а также ориентирование на мнение равных себе членов локального сообщества (например, мам с колясками на прогулке, чье мнение может быть более значимым, чем мнение врача).

Социальная приемлемость антивакцинальных высказываний в последние годы снизилась (в том числе после роста заболеваемости корью во многих регионах мира, и в условиях ожидания решающего вклада вакцинации в сдерживание пандемии COVID-19), тем не менее толерантность общества позволяет отказчикам не стесняться громко заявлять о своей позиции.

Стратегии консультирования колеблющихся и отказчиков

ВОЗ рекомендует разные стратегии консультирования для колеблющихся и для отказчиков [WHO SAGE Conclusions and recommendations on vaccine hesitancy, 2014].

Колеблющимся следует предоставить возможность сформулировать свои обеспокоенности и дать на них ответ.

С отказчиками не имеет смысла дискутировать (они охотно вызывают врача на обсуждение потенциальных рисков и связанных с вакцинацией мифов, но это обсуждение не продуктивно); врачу следует лишь обозначить свою про-вакцинальную позицию (как позицию, которую разделяет всё медицинское сообщество), информировать об ответственности за риски, связанные с их решением отказаться от вакцинации, а

также оставить открытой возможность последующей коммуникации и (в случае изменения позиции отказчика) выполнения прививок.

Таблица 8.1. Характеристики и стратегии консультирования колеблющихся и отказчиков [ВОЗ 2014]

	Колеблющиеся	Отказчики
Характеристика	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Имеют сомнения в эффективности и/или безопасности прививок ▪ Относительно многочисленны 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Убежденные противники вакцинации ▪ Встречаются весьма редко
Стратегии консультирования	<ul style="list-style-type: none"> ▪ «В чем ваша обеспокоенность?» ▪ Расспросите о причинах колебаний (они бывают разные) ▪ Не переоценивайте колебания ▪ Дайте ответ на колебания 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Не отказывайтесь от разговора ▪ Выстраивайте доверительность ▪ Не дискутируйте, а обозначайте свою позицию ▪ «Что бы вас заставило принять вакцинацию?» ▪ Ответственность отказчиков

Недооценка врачами приверженности родителей прививкам. Противников вакцинации мало, но их голоса громкие. Пожалуй, каждый педиатр часто встречается с колеблющимися в отношении прививок, но крайне редко мы видим убежденных отказчиков от вакцинации. При этом медики обычно склонны недооценивать насколько родители доверяют прививкам: так, в исследовании мнение врачей о доверии пациентов прививкам от гриппа и ВПЧ оказалось значимо ниже, чем реальный уровень доверия пациентов [Healey et al, Vaccine 2014;32: 579–84].

Избегание патернализма. Поскольку основной этической проблемой программ вакцинации (и тем, что вызывает сопротивление со стороны пациентов) является их патернализм *per se*, следует избегать навязывания вакцинации ребенку родителям – это может их дополнительно оттолкнуть. Педиатру следует помнить, что человек как автономный субъект сам дает информированное согласие на вакцинацию и имеет право отказаться от проведения вакцинации по любой причине (например, связанной с религиозными или личными представлениями). Следует проговорить с родителями факт того, что именно они принимают решение о вакцинации или отказе от вакцинации ребенка (юридически ответственность за здоровье ребенка несет его родитель или законный представитель, и он же уполномочен принимать все связанные со здоровьем ребенка решения). Задача врача – информировать родителей о пользе и рисках, связанных с каждым из решений. Проговорить риск упущенных возможностей в случае отказа от вакцинации, обозначив понятие «риск от бездействия». Занимать такую позицию врачу бывает непросто, поскольку на участкового педиатра возложена функция обеспечения охвата детского населения прививками, однако предоставляя родителям право принять собственное решение, мы зачастую легче получаем их согласие, чем навязывая им своё «единственно правильное решение».

Уверенность врача: предлагать, а не обсуждать. Большинство родителей не имеют предубежденности против прививок и не ждут от врача долгих обсуждений. Часто сами врачи сеют сомнения в пациентах, начиная обсуждать то, что можно просто предложить. В исследовании показано, что в случае, когда врачи предлагали новую прививку настоятельно, 74% пациентов приняли предложение привиться (и только 26% отказались), в случае, когда врачи предлагали прививку как выбор на усмотрение пациента, только 4% приняли предложение привиться (83% отказались и 13% предложили свой план действий) [Opel et al, Pediatrics 2013;132(6):1037–46].

Позитивное представление прививки. Предлагая вакцинацию, мы часто начинаем с негатива: не с беседы об уникальном основном эффекте прививки (вспомним здесь слоган одной из про-прививочных организаций: prevent what's preventable – предотврати то, что может быть предотвращено), а с оправданий за возможные побочные эффекты вакцин. Действительно, вакцинация проводится здоровому ребенку, и родители непосредственно не видят каких-то проблем, от которых ребенка надо защитить в данный конкретный момент, в отличие, например, от дачи жаропонижающего препарата в случае простудной инфекции с лихорадкой. Можно напомнить родителям, что прививки в целом безопаснее лекарств и большинство реакций на прививку неопасны, а проводимое медперсоналом краткосрочное наблюдение после прививки позволит среагировать на очень редкие, но угрожающие осложнения вакцинации.

Семейно-ориентированный подход. Как и в других областях педиатрии, в процесс вакцинации следует вовлекать членов семьи ребенка. Поощрять их разговор с ребенком о прививках на доступном его возрасту уровне. Не пугать ребенка прививками и визитом к врачу, не угрожать ему. Объяснять, что во время прививки ребенок может почувствовать кратковременную боль или дискомфорт, но это быстро пройдет. Говорить ребенку, что после прививки он сможет гордиться что защищен от инфекций и не заболеет ими. Для ребенка может быть полезен разговор с кем-то из старших детей в семье или с авторитетным для него взрослым (например, с дедом). В прививочном кабинете стоит создать безопасную и удобную для всей семьи среду.

Работа со страхами. Страхы иррациональны: «информирование не изменит то, что чувствует сердце». Может помочь поиск значимых для конкретного родителя моральных оснований: например, ранее упомянутой ценности лояльности к субгруппе – «посмотри, все твои подруги уже привили своих детей» или «а как бы поступил твой любимый рэп исполнитель?», а также ценности заботы – «ребенок будет благодарен вам, что вы защитили его от этих тяжелых инфекций». Обычно не работает апелляция к ценности справедливости: аргумент о том, что широкая вакцинация детей приведет к формированию коллективного иммунитета, который сможет защитить тех, кто не может быть привит (например, получающих противоопухолевое лечение), как правило не является основанием изменить свое отношение к вакцинации.

Противники прививок среди медицинских работников

Мнение врача крайне важно: даже в эпоху доступности множества источников информации, врач-педиатр по-прежнему является основным заслуживающим доверия источником данных о прививках для населения (по данным опроса родителей в ГДИКБ 2016, значительно опережая мнение членов семьи и друзей, а также информацию в интернете).

Поддерживаемые некоторыми белорусскими врачами анти-прививочные мифы (например, о связи затяжных неонатальных желтух с вакцинацией от гепатита В, или о способности прививки от гриппа усугублять течение заболевания), равно как и публичные заявления некоторых врачей «я не прививаюсь и не прививаю своих детей» резко снижают доверие населения к вакцинации и затрудняют работу других коллег, позволяя пациентам замечать что «предыдущий доктор говорил мне совершенно противоположное». Если медицинский работник не разделяет основные ценности, принятые медицинским сообществом (в том числе ценность вакцинации), ему следует задуматься о целесообразности дальнейшей своей принадлежности к сообществу.

Основные мифы о вакцинации

Таблица 8.2. Мифы о вакцинации [AAP RedBook 2018, адаптировано из Myers MG, Pineda D. Do Vaccines Cause That? Galveston; 2008:79]

Миф	Реальность
Естественные способы повышения иммунитета лучше прививок	Единственный «естественный способ» обрести иммунитет – это переболеть инфекцией. Иммунитет после вакцинации обеспечит защиту от инфекции, если человек заразится ей в будущем. Этот иммунитет обычно аналогичен тому, который приобретается в результате перенесенной естественной инфекции, хотя, возможно, ребенку придется ввести несколько доз вакцины, чтобы развить адекватный иммунный ответ
Одновременное введение нескольких вакцин вызывает «перегрузку» иммунной системы	Вакцинация не перегружает иммунную систему ребенка; рекомендуемые вакцины используют лишь небольшую часть «памяти» иммунной системы. Хотя количество вводимых вакцин возросло за последние десятилетия, количество вводимых антигенов уменьшилось из-за изменений в их производстве. Институт медицины США (ИОМ) заключает, что нет никаких доказательств того, что вакцинация в рамках календаря прививок являлась бы небезопасной
Вакцины неэффективны	Вакцины избавили миллионы людей от последствий тяжелейших болезней
Даже до появления вакцинации число инфекционных заболеваний начало снижаться из-за улучшения питания и гигиены	В 19-20 веках некоторые инфекционные заболевания стали лучше контролироваться благодаря улучшениям в области санитарии, доступности чистой воды и пастеризованного молока, а также борьбе с насекомыми-переносчиками инфекций. Однако число заболеваний, которые можно предотвратить с помощью вакцин, резко снизилось после того, как вакцины от этих болезней были одобрены и стали вводиться большому числу детей

(продолжение на следующей странице)

Миф	Реальность
Вакцины вызывают такие не до конца изученные заболевания и расстройства, как аутизм, синдром внезапной детской смерти, нарушения иммунитета, диабет, неврологические расстройства, аллергический ринит, экзему и астму	Эти утверждения ложны. Многочисленные должного качества исследования не смогли подтвердить какую-либо связь между вакцинами и этими состояниями здоровья. Об этом четко сказано в отчетах ИОМ
Вакцины ослабляют иммунную систему	На самом деле вакцины укрепляют иммунную систему. У вакцинированных детей снижен риск развития инфекций. При этом важно отметить, что естественные инфекции, такие как грипп, корь и ветряная оспа, могут ослабить иммунную систему, увеличивая риск других инфекций
Одновременное введение нескольких вакцин не проверялось в исследованиях	Все новые вакцины проходят тестирование совместного использования с ранее существующими вакцинами [concomitant use studies]. Эти исследования проводятся для обеспечения того, чтобы новые вакцины не влияли на безопасность или эффективность существующих вакцин, вводимых одновременно, и чтобы существующие вакцины не влияли на безопасность или эффективность новых вакцин
Введение всех или некоторых вакцин можно откладывать без всяких последствий	Многие болезни, которые можно предотвратить с помощью вакцин, возникают уже в раннем возрасте. Ряд вакцин для достижения оптимального ответа требует введения нескольких доз. Любая задержка вакцинации в сравнении со сроками, рекомендованными национальным календарем, увеличивает риск развития инфекций, которые могли бы быть предотвращены с помощью вакцин

Провакцинальные действия общества

«Почему мы разрешаем непривитому ребенку посещать детский сад, если при этом не помывшему руки хирургу мы не разрешаем зайти в операционную?» – общественный консенсус в отношении обязательности вакцинации в разных странах складывается по-разному. Австралия в 2015 году приняла две инициативы: No Jab, No Play – только полностью привитые дети могут посещать детский сад, кружки и спортивные секции (в наиболее населенных штатах Виктория и Квинсленд), и No Jab, No Pay – непривитые дети не получают государственные льготы и пособия (во всей стране). После роста заболеваемости корью в обеих Америках и Европе ряд стран и регионов также приняли подобные инициативы.

Показательна история лишения лицензии на право занятия медицинской практикой д-ра Andrew Wakefield (Соединенное Королевство, 2010), безосновательно настаивавшего на связи вакцинации КПК с развитием аутизма и язвенного колита. Отсутствие таковой связи было в итоге подтверждено Британским административным судом, и журнал Lancet признал ранее опубликованную работу (1998) отозванной как содержащую обманно данные и нарушившую этику научной работы.

Тем не менее, потребовались годы дополнительных исследований для опровержения возможной связи (ИОМ 2011, CDC 2013), а из-за отказов от вакцинации (которые повлекла за собой публикация работы) в десятки раз выросла заболеваемость и смертность от кори и паротитной инфекции в США, Соединенном Королевстве и Ирландии. По словам д-ра Paul Offit, «публикация убила детей».

Вакцинация как эффективное медицинское вмешательство поддерживается многими общественными и религиозными институтами, в том числе православной, католической и большинством протестантских церквей.

Примером успешных адвокационных усилий общества является история включения МенВ вакцины в национальный календарь Соединенного Королевства (2016), когда после широкого общественного обсуждения случая смерти девочки от менингококковой инфекции серогруппы В на сайте парламента была создана петиция о внесении МенВ вакцины в календарь (петицию подписало больше 800 тысяч человек и парламент принял решение о включении вакцины в календарь). Подобная петиция была создана и в Беларуси (<https://petitions.by/petitions/2344>), но кампания не стала успешной.

Личные истории всегда вдохновляют. Это знают и антивакцинаторы, и представители пропрививочных инициатив. В документальном фильме «Привитые: любовь, страх и вакцины» (Австралия, 2013) [<https://www.youtube.com/watch?v=GSDQPcMKJ1U>] собраны истории людей, которые в силу разных обстоятельств занимали антивакцинальную позицию, а затем изменили свое отношение к вакцинам. Широко обсуждались размещенные на сервисе Reddit три десятка историй детей, которые по достижению легального возраста приняли самостоятельное решение привиться несмотря на антивакцинальную позицию собственных родителей [например, <https://twentytwowords.com/children-of-anti-vaxxers-respond-to-their-parents-philosophy/>].

Провакцинальным инициативам следует действовать на опережение: если человек изначально услышал дезинформацию, то она может прочно укорениться в памяти и сложно поддаваться коррекции в последующем, эффективнее изначально подавать верную информацию. Например, такие ресурсы как Facebook, Amazon, Pinterest принимают меры по удалению антивакцинального контента из рекомендаций и результатов поиска. Тем не менее, антивакцинальных страниц в Facebook достаточно много, и они имеют более широкий выход на внешнюю аудиторию, чем провакцинальные страницы [Johnson et al, Nature 2020;582:230–3].

В последние годы, в связи с глобальным повышением внимания к инфекционным болезням (рост заболеваемости корью в конце 2010-х, затем распространение инфекции COVID-19), вопросы вакцинации стали горячей темой общественных обсуждений.

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Информация по вакцинации от отдельных инфекций приведена исключительно с образовательной целью и не может быть использована в качестве альтернативы инструкциям по применению препаратов, клиническим протоколам и другим действующим нормативно-правовым документам.

9. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА

Туберкулез – аэрогенная респираторная инфекция, вызываемая *M.tuberculosis* и приводящая к поражению легких и/или внелегочным проявлениям. Заболеваемость туберкулезом в Беларуси снижается, и на настоящий момент страна относится к регионам со средним уровнем заболеваемости (<40 на 100 тысяч), но при этом сохраняется высокая доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ, 37% от первичных случаев и 69% от ранее леченых случаев в 2018 году по оценке ВОЗ, которая включает Беларусь в перечень из 30 стран мира с наиболее высоким бременем МЛУ-ТБ). Наиболее подвержены заражению туберкулезом и развитию тяжелых форм дети первых пяти лет жизни.

Тип вакцины: живая аттенуированная *M.bovis* (БЦЖ, бацилла Кальмэ́та-Жерéна), являющаяся близкородственным микробом для *M.tuberculosis*. В мире используют разные штаммы БЦЖ.

ВОЗ преквалифицированы БЦЖ вакцины производства AJ Vaccines (Дания), ВВ-NCIPD (Болгария), Serum Institute of India (Индия) и Japan BCG Laboratory (Япония). В Беларуси используют вакцину БЦЖ-М производства НПО Микроген (РФ), форма выпуска: 0,05 мг лиофилизата микробных клеток для восстановления 0,1 мл суспензии (по 10 доз в ампуле и ампула с 1 мл растворителя). Многодозовые ампулы используют для вакцинации фактически имеющегося числа детей, несмотря на потери любого количества вакцины.

Показания: ВОЗ рекомендует вакцинацию БЦЖ для всех регионов с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (≥ 40 на 100 тысяч); при снижении уровня заболеваемости до низкого (<10 на 100 тысяч) следует рассмотреть переход к вакцинации только новорожденных групп риска [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от туберкулеза, WER 2018;93(8):73–96].

Схема вакцинации: однократная доза при рождении (в НКП на 3-5 сутки жизни) всем здоровым новорожденным с весом ≥ 2500 г. Если вакцину нельзя ввести при рождении, ее следует ввести в последующем при первой же возможности, причем ранее невакцинированных детей >2 месяцев следует прививать при отрицательном результате кожной туберкулиновой пробы (Манту); интервал между постановкой кожной туберкулиновой пробы и введением вакцины должен быть не менее 3 дней и не более 2 недель [приказ МЗ РБ от 03.03.2014 №191]. Вакцину БЦЖ

можно безопасно вводить вместе с другими рутинно применяемыми вакцинами для детей, включая первую дозу вакцины против гепатита В.

Путь введения: строго внутрикожно. Инъекцию проводят на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча, вводя иглу срезом вверх в поверхностный слой натянутой кожи, после чего образуется папула белого цвета диаметром 7-9 мм, исчезающая через четверть часа. Подкожное введение недопустимо, поскольку повышает риск развития холодных абсцессов и других нежелательных реакций.

В настоящее время ВОЗ не рекомендует проведение повторной вакцинации БЦЖ, поскольку исследования не показывают каких-либо дополнительных преимуществ этого, даже если у ребенка отрицательные кожная туберкулиновая проба (Манту) или тест высвобождения γ -интерферона (IGRA). ВОЗ допускает проведение вакцинации БЦЖ ранее невакцинированным детям школьного возраста и более старшим людям, имеющим высокий риск контакта с дикой микобактерией туберкулеза, при отрицательных пробе Манту или IGRA тесте.

Иммунологическим коррелятом эффективности вакцинации является формирование Т-клеточного ответа, который поддерживается в процессе персистенции вакцинного штамма. Формирование Т-клеточного иммунного ответа (как в ответ на вакцинацию БЦЖ, так и на внедрение дикой *M.tuberculosis*) можно установить тестами (кожными и по крови) на наличие гиперчувствительности IV типа (клеточной) к специфическим антигенам микобактерий. При постановке кожных тестов учитывают размер сформировавшейся папулы в ответ на внутрикожное введение антигенов. Кожные тесты могут содержать общие антигены вакцинного штамма *M.bovis* и дикой *M.tuberculosis* (проба Манту, становится положительной как у вакцинированных БЦЖ, так и у больных активным туберкулезом), либо только антигены ESAT-6/ CFP10, характерные для активно размножающейся дикой *M.tuberculosis* и отсутствующие у вакцинной *M.bovis* (например, Диаскин тест, С-Тб тест, остаются отрицательными после вакцинации БЦЖ, а положительный результат говорит об активном туберкулезе). Тесты по крови определяют высвобождение γ -интерферона лейкоцитами после экспозиции крови с антигенами дикой *M.tuberculosis* (квантифероновый тест, T-SPOT.TB тест), поэтому они также остаются отрицательными после вакцинации БЦЖ, а положительный результат говорит об активном туберкулезе.

Таблица 9.1. Тесты на определение гиперчувствительности к БЦЖ и к дикой *M.tuberculosis*

Метод диагностики	Примеры тестов
Кожные тесты с туберкулином [tuberculin skin test, TST]	Проба Манту [purified protein derivative, PPD test] Диаскин тест, С-Тб тест
Тесты высвобождения γ -интерферона [interferon gamma release assay, IGRA] по крови	Квантифероновый тест [QuantiFERON-TB] (Cellestis) T-SPOT.TB тест (Oxford Immunotec)

Клиническая эффективность вакцинации БЦЖ в профилактике легочного туберкулеза составляет 44-99%, являясь более высокой в случае вакцинации новорожденных и меньшей в случае вакцинации школьников. Продолжается разработка вакцин, обеспечивающих лучшую защиту, чем БЦЖ, от всех форм туберкулеза для всех возрастных групп.

Противопоказаниями к вакцинации являются беременность и иммунодефицитные состояния, включая новорожденных, чьи матери принимали иммуносупрессанты во время беременности или принимают в период грудного вскармливания. ВИЧ-экспонированным детям без клинических проявлений иммунодефицита, равно как и детям от матерей с неустановленным ВИЧ-статусом, может проводиться вакцинация БЦЖ. Детям с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции вакцинацию БЦЖ проводят при отсутствии тяжелого иммунодефицита после начала антиретровирусной терапии. ВОЗ рекомендует проведение вакцинации БЦЖ новорожденным от матерей с легочным туберкулезом только в случае, если ребенок не имеет клинических проявлений туберкулеза, не имеет ВИЧ-инфекции, при отрицательных кожной туберкулиновой пробе или тесте высвобождения γ -интерферона. Вакцинацию на фоне химиопрофилактики туберкулеза не проводят.

Около 95% привитых БЦЖ развивают местную реакцию в месте введения вакцины, которая заживает в течение 2-5 месяцев с образованием поверхностного рубчика, что считается нормальной реакцией. В Беларуси регламентировано ежемесячное наблюдение вакцинированного БЦЖ ребенка «до отпадения корочки».

Нежелательные реакции на введение БЦЖ включают: локальные кожные проявления (подкожный инфильтрат, холодный абсцесс, язва, регионарный лимфаденит), диссеминированную БЦЖ-инфекцию (в том числе БЦЖ-остит, нефрит, волчанка), пост-БЦЖ-синдром (инфекционно-аллергические проявления в виде узловатой эритемы, кольцевидной грануломы). Диссеминированная БЦЖ-инфекция встречается с частотой 1,5-4,2 на 1 млн привитых здоровых детей и до 1% привитых детей с тяжелыми иммунодефицитами. Частота развития нежелательных реакций зависит от используемого штамма БЦЖ, количества вводимых микробов, соблюдения техники внутрикожной инъекции. Утверждена инструкция по диагностике, лечению и учету СНР на вакцину БЦЖ [приказ МЗ РБ от 20.01.2011 №27].

10. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ГЕПАТИТА В

Гепатит В – вирусная инфекция с гемоконтактным механизмом передачи, проявляющаяся преимущественно поражением печени в виде острого гепатита (который иногда может приводить к острой печеночной недостаточности) и хронического гепатита (который может протекать в виде носительства вируса или активного гепатита, приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы).

Тип вакцины: рекомбинантная на основе поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), собранного в виде вирусоподобных частиц (VLP), обычно с алюминиевым адьювантом. Исторически с 1971 использовали плазменные вакцины (инактивированная нагреванием сыворотка HBsAg-позитивных людей), с 1987 и по настоящее время используют рекомбинантные вакцины на основе HBsAg, полученного генно-инженерным методом на культуре дрожжевых клеток. Моновалентные вакцины содержат HBsAg в концентрации 20 мкг/мл (для введения 0,5 мл детям в возрасте ≤ 15 лет и 1 мл подросткам ≥ 16 лет и взрослым), но также существуют вакцины с повышенной концентрацией антигена (40 мкг/мл). Доступны комбинированные вакцины для детей (ГВ+КДС±ХИБ±Полио), см. таблицу 11.2. Вакцины от гепатита В от разных производителей являются полностью взаимозаменяемыми, а также могут назначаться одновременно с другими вакцинами (например, с БЦЖ при рождении).

Показания к вакцинации. В Беларуси, как и в большинстве стран мира, проводят рутинную вакцинацию детей от гепатита В. Подчеркиваемая ВОЗ важность начала вакцинации от гепатита В при рождении (это самая первая вакцина для ребенка, в Беларуси ее вводят в первые 12 часов жизни, ВОЗ считает «вовремя введенной при рождении» дозу, введенную в первые 24 часа жизни) обусловлена необходимостью предотвращения случаев передачи гепатита В от матери ребенку (поскольку в этом случае высок риск хронизации и прогрессирования), а также имеющейся вероятностью внутрибольничного заражения новорожденного при медицинских манипуляциях и трансфузиях компонентов крови [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от гепатита В, WER 2017;92(27):369–92]. «Поздняя доза при рождении», впервые вводимая после 7 суток жизни, имеет весьма низкую эффективность в профилактике передачи от матери ребенку, но защищает от горизонтального заражения, поэтому ВОЗ рекомендует всем детям, по каким-либо причинам не получившим дозу вакцины ранее, ввести ее при первом же визите ребенка в медучреждение.

Догоняющую вакцинацию ВОЗ рекомендует рассматривать исходя из странового контекста, считая приоритетной группой ранее непривитых молодых лиц, поскольку среди них наиболее высок риск хронизации инфекции. Так, в момент старта рутинной вакцинации от гепатита В в Беларуси курс иммунизации получали как младенцы, так и подростки 13 лет.

ВОЗ также рекомендует вакцинацию групп риска заражения гепатитом В, к которым относят: пациентов, которым требуются частые трансфузии компонентов крови, пациентов на диализе, пациентов с диабетом, лиц с трансплантацией солидных органов, лиц с хроническими заболеваниями печени, в том числе с гепатитом С, лиц с ВИЧ-инфекцией, лиц, находящихся в местах лишения свободы, лиц, употребляющих инъекционные наркотики, лиц, имеющих бытовые (внутрисемейные) и половые контакты с людьми с хроническим гепатитом В, мужчин, имеющих секс с мужчинами, лиц с несколькими половыми партнерами, а

также медицинских работников и других лиц, которые при профессиональной деятельности могут иметь контакт с кровью, продуктами крови или другими потенциально заразными жидкостями.

Схема вакцинации. Для рутинной вакцинации младенцев ВОЗ рекомендует 3- или 4-дозовую схему с введением первой дозы при рождении и последующих доз, вводимых одновременно с первой и третьей, либо первой, второй и третьей дозами КДС-содержащих вакцин (в том числе в виде комбинированных вакцин). В Беларуси после внедрения пятивалентной (АКДС-ГВ-ХиБ) и шестивалентной (АаКДС-ГВ-ХиБ-ИПВ) вакцин используют 4-дозовую схему вакцинации от гепатита В. Минимальные интервалы между двумя первичными дозами составляют 4 недели, между первой дозой и последней (бустерной) дозой – 16 недель.

Для догоняющей вакцинации ранее непривитых детей и вакцинации взрослых используют схему 0–1–6 месяцев; допускаемые CDC интервалы составляют 0–(1-2)–(6-18) месяцев.

Схема вакцинации недоношенных с массой тела <2000 г зависит от HBsAg статуса матери: при отрицательном статусе матери возможно отложить введение первой дозы вакцины до достижения ребенком хронологического возраста одного месяца, при положительном или же неизвестном статусе (результат определения HBsAg у матери недоступен в течение 12 часов после рождения) следует ввести дозу вакцины при рождении, но не засчитывать ее как часть стандартного курса из трех (или четырех) доз, и дать следующую дозу в хронологическом возрасте одного месяца (то есть ребенком будет получено четыре (или пять) общих доз) [MMWR 2005;54(RR16):1–23], см. также главу 25.

При иммунизации детей от HBsAg-положительной матерей или от матерей с неизвестным статусом используют как вакцину, так и специфический гипериммунный иммуноглобулин (HBIG), который обеспечит немедленную пассивную защиту для ребенка.

Таблица 10.1. Тактика профилактики вертикальной передачи вируса гепатита В у детей в зависимости от HBsAg-статуса матери

HBsAg-статус матери	
Положительный*	Неизвестный
Вакцина ГВ + HBIG** в первые 12 часов	Вакцина ГВ в первые 12 часов и тест матери на HBsAg: при положительном тесте – HBIG** в первые 7 дней

Примечания: *помимо использования вакцины и иммуноглобулина, с целью профилактики вертикальной передачи вируса гепатита В в случае наличия у беременной вирусной нагрузки >10⁸ копий/мл (или 2×10⁷ МЕ/мл) следует рассмотреть назначение беременной противовирусных ЛС (например, TDF или ЗТС);

**дозировка HBIG для новорожденного составляет 100 МЕ (0,5 мл или 0,06 мл/кг для раствора ~200 МЕ/мл) однократно внутримышечно или внутривенно (в соответствии с инструкцией по применению препарата); при одновременном введении вакцины от ГВ + HBIG в разных шприцах в разные участки тела не наблюдается снижения поствакцинального титра anti-HBs.

Путь введения вакцины от гепатита В: внутримышечно.

Иммунологическим коррелятом эффективности вакцинации является развитие гуморального ответа – появление anti-HBs и формирование В-клеток памяти.

Оценка поствакцинального ответа по факту сероконверсии (появлению anti-HBs после вакцинации) рекомендована лицам, имеющим высокий риск инфицирования и/или риск развития субоптимального ответа на вакцинацию [ACIP CDC]: это пациенты на гемодиализе, лица с иммунодефицитами, половые партнеры HBsAg-положительных лиц, младенцы от HBsAg-положительных матерей, медицинские работники (имеющие контакт с пациентами и биологическими жидкостями). Определение anti-HBs у вакцинированных следует проводить через 1-2 месяца после введения последней дозы вакцины, у младенцев от HBsAg-положительных матерей – обычно при очередном визите к педиатру в возрасте 9-15 месяцев. Пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе, рекомендуется проводить контрольное тестирование ежегодно.

Клиническая эффективность. Вакцины против гепатита В весьма эффективны, значительно снижают заболеваемость и распространенность гепатита В и при многолетнем применении – заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (вакцина от гепатита В является первой «противораковой» вакциной), также снижают смертность от острой печеночной недостаточности и осложнений цирроза печени.

Начало защитного действия наступает через 3-4 недели после вакцинации. Защитным титром anti-HBs антител является >10 мМЕ/мл, однако даже после снижения титра антител ниже обозначенного порога (что происходит в среднем через 10-15 лет после вакцинации) человек вероятно остается защищенным. ВОЗ не рекомендует введение дополнительных бустерных доз в этом случае, полагая, что сформированные в результате первичного курса вакцинации В-клетки памяти в случае контакта с диким вирусом будут способны развить вторичный иммунный ответ и быстро обеспечить появление вируснейтрализующих антител в защитном титре (по крайней мере в течение 1-2 недель, что быстрее чем длительность инкубационного периода при естественном течении гепатита В). Исследовательские данные также не подтверждают необходимости введения бустерных доз. Тем не менее, при накоплении эмпирических данных об эффективности вакцины, рекомендации по введению бустерных доз в отдельных группах населения могут быть скорректированы.

Субоптимальный иммунный ответ после вакцинации возможен у лиц с иммунодефицитами, включая тяжелый иммунодефицит при ВИЧ-инфекции, и сопутствующими заболеваниями, включая хроническую почечную недостаточность, хронические заболевания печени, целиакию, диабет.

Как и другие рекомбинантные вакцины, вакцина от гепатита В весьма безопасна. Следует помнить о наличии компонентов дрожжевых клеток в составе вакцины (в плане сбора анамнеза у пациентов о тяжелых аллергических реакциях на дрожжи). Вакцину можно безопасно вводить

беременным и кормящим женщинам, а также недоношенным детям. ВОЗ рекомендует странам прилагать усилия для избегания ложных противопоказаний к вакцинации от гепатита В (например, в случае вакцинации недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении).

Таблица 10.2. Противопоказания к вакцинации от гепатита В и состояния, требующие предосторожности [AAP RedBook 2018]

Противопоказания	Состояния, требующие предосторожности	Состояния, при которых вакцину следует ввести, если она показана
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины. Гиперчувствительность к дрожжевым грибам	Текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Недоношенность (см. пояснения в тексте выше и главу 25)	Беременность. Аутоиммунное заболевание (например, системная красная волчанка или ревматоидный артрит)

Для создания пассивной защиты от гепатита В используют специфический гипериммунный иммуноглобулин (НВИГ). Показаниями к применению служат профилактика вертикальной передачи вируса новорожденным от HBsAg-позитивных матерей, а также НВИГ является одной из возможностей профилактики реинфекции донорской печени ВГВ ДНК-позитивным реципиентом. Формально показанием к применению НВИГ может служить контакт слизистых или поврежденной кожи неиммунного человека с HBsAg-позитивной кровью или половыми секретами (профессиональный или непрофессиональный), но в этих случаях вполне возможно использование только вакцины. Длительность протективного эффекта после введения иммуноглобулина составляет от 2 недель до 3 месяцев.

11. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ КОКЛЮША, ДИФТЕРИИ И СТОЛЬНЯКА

Коклюш – респираторная бактериальная инфекция, проявляющаяся эпизодами приступообразного кашля с репризами, которые у младших детей могут повлечь остановку дыхания и смерть. Тяжелые случаи наиболее часто регистрируются среди детей первых недель и месяцев жизни. Среди детей старшего возраста, подростков и взрослых коклюш является одной из основных причин длительного кашля. Медицинский персонал часто является источником инфекции для пациентов, в том числе для новорожденных. Обновление стратегий вакцинации вызвано ростом заболеваемости коклюшем в мире (рассматривается внедрение дополнительных бустеров) и необходимости защиты детей первых месяцев жизни (рассматривается обеспечение пассивной защиты путем вакцинации беременных).

Дифтерия – острая экзотоксиновая инфекция, вызываемая токсигенными штаммами *C.diphtheriae* при их попадании в респираторный

тракт (или реже на кожу), обычно проявляющаяся образованием пленок на миндалинах, глотке, гортани, слизистой носа, а также развитием осложнений в виде миокардита, периферических невритов, септического шока. В лечении дифтерии критическим является раннее введение специфической противодифтерийной сыворотки [diphtheria antitoxin, DAT]. Возврат заболеваемости возможен фоне значительного снижения охвата вакцинацией (пороговый уровень коллективного иммунитета для дифтерии не так высок, H=50-75%), что в Беларуси наблюдалось в 1990-х годах.

Столбняк – острая экзотоксигенная инфекция, возникающая при контаминации ран с нарушением целостности кожи (в том числе порезов, проколов и укусов животными) повсеместно распространенными в окружающей среде спорами бактерии *C.tetani*, токсин которой блокирует нормальное высвобождение нейромедиаторов тормозящих нейронов в ЦНС, что приводит к повторяющимся спастическим судорогам и эпистотону. Летальность составляет около 10% (и выше у новорожденных, пожилых, а также в условиях невозможности проведения интенсивной терапии). В странах с низким уровнем дохода большинство случаев столбняка связаны с родами или проведением абортов в недостаточных гигиенических условиях (столбняк матерей и новорожденных [maternal and neonatal tetanus, MNT]).

ВОЗ настаивает на повсеместной рутинной вакцинации от коклюша, дифтерии и столбняка комбинированными КДС-содержащими вакцинами с обеспечением охвата $\geq 90\%$.

Типы вакцин. В состав КДС-вакцин входит: столбнячный анатоксин [tetanus toxoid, T], дифтерийный анатоксин [diphtheria toxoid] (в стандартном [D] или уменьшенном содержании [d]), и инактивированная коклюшная бактерия (цельноклеточная [whole cell pertussis, wP] либо бесклеточная в виде отдельных очищенных белков [acellular pertussis, aP]).

Таблица 11.1. Моно и комбинированные вакцины от коклюша, дифтерии и столбняка

DTwP/ DTaP	АКДС/ АаКДС	Адсорбированные дифтерийный и столбнячный анатоксины, комбинированные с цельноклеточным/ бесклеточным коклюшным компонентом
Tdap	АаКДС-М	Адсорбированные дифтерийный (с уменьшенным содержанием антигена) и столбнячный анатоксины, комбинированные с бесклеточным коклюшным компонентом
DT	АДС	Адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин
Td	АДС-М	Адсорбированный дифтерийный (с уменьшенным содержанием антигена) и столбнячный анатоксин
T	АС	Адсорбированный столбнячный анатоксин
d	АД-М	Адсорбированный дифтерийный (с уменьшенным содержанием антигена) анатоксин

Таблица 11.2. Комбинированные вакцины с коклюшным компонентом в Беларуси

	АКДС (Микро- ген)	Эупента (LG Chem) ¹	Гексаксим (Sanofi Pasteur)	Инфанрикс Гекса (GSK) ²	Тетраксим (Sanofi Pasteur)	Инфанрикс (GSK)	Адасель (Sanofi Pasteur)
Столбняк							
Дифтерия	D	D	D	D	D	D	d
Коклюш	wP	wP	aP	aP	aP	aP	ap
Полио							
ХиБ				отдельно ³			
Гепатит В							
Min возраст ⁴	3 месяца	6 недель	6 недель	6 недель	2 месяца	2 месяца	4 года
Max возраст ⁴	4 года	Детям ⁵	Детям ^{5,6}	36 месяцев	<13 лет	Детям ⁵	64 года

Примечания: ¹ ВОЗ преквалифицирован целый ряд пятикомпонентных вакцин АКДС-ХиБ-ГВ: ComBE Five (Biological E., Индия), Shan-5 (Sanofi Healthcare India, Индия), вакцина от Serum Institute of India (Индия), Easyfive-ТТ (Panacea Biotec, Индия), Eupenta (LG Chem, Южная Корея), Pentabio (PT Bio Farma (Persero), Индонезия);

² также зарегистрирована вакцина Инфанрикс-ПОЛИО+ХиБ (GSK);

³ ХиБ компонент находится отдельно, добавляется перед введением;

⁴ согласно инструкциям по применению, Реестр лекарственных средств РБ

[<https://www.rceth.by/Refbank/>];

⁵ детьми в Беларуси считаются дети до 18 лет; вакцины со стандартным содержанием дифтерийного анатоксина (D) преимущественно вводят детям в возрасте до 7 лет;

⁶ иммуногенность у детей старше 24 месяцев в клинических исследованиях не изучена.

Содержание дифтерийного анатоксина в вакцинах: дети первых четырех лет жизни должны получать вакцину со стандартным содержанием дифтерийного анатоксина [D]; у детей 4 лет и старше по мнению ВОЗ уже могут использоваться вакцины с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина [d], а у детей начиная с 7 лет следует использовать только их [d]; национальный календарь США рекомендует использовать Tdap (вместо DTaP) с возраста 7 лет. Возрастные диапазоны использования отдельных зарегистрированных в Беларуси вакцин согласно инструкциям производителей приведены в таблице выше.

Цельноклеточные коклюшные вакцины [wP] используют с середины 20-го века (в Беларуси зарегистрированы вакцины АКДС и Эупента); ряд стран с 1980-х (Япония) или с конца 1990-х (страны Европы, США) перешли на использование бесклеточных коклюшных вакцин [aP]. Эпидемиологическая эффективность цельноклеточных вакцин составляет 70-90% (ранее она варьировала еще шире в зависимости от используемого штамма, но сейчас низкоиммуногенные штаммы не используют), эффективность бесклеточных вакцин более стандартизирована и составляет 75-95%. Длительность сохранения иммунитета при использовании цельноклеточных вакцин составляет 5-7 лет, бесклеточных – 4-5 лет. То есть бесклеточные вакцины демонстрируют несколько более быстрое угасание иммунитета и могут иметь меньшее влияние на развитие

инфекции и ее передачу [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от коклюша, WER 2015;90(35):433–460]. Профиль безопасности лучше у бесклеточных вакцин, содержащих отдельные очищенные белки *B.pertussis*, чем у цельноклеточных, содержащих в том числе липополисахарид [LPS] и другие бактериальные компоненты (см. ниже). ВОЗ, учитывая более высокую стоимость и ограниченные производственные мощности производителей бесклеточных вакцин, рекомендует странам сохранить цельноклеточные вакцины в проведении первичной вакцинации и рассматривать переход с цельноклеточного на бесклеточный компонент для первичной вакцинации в случаях введения дополнительного бустера или начала вакцинации беременных.

В Беларуси вакцинация с использованием вакцин, содержащих бесклеточный коклюшный компонент, проводится детям, имеющим противопоказания к введению вакцин, содержащих цельноклеточный коклюшный компонент, а также относящимся к следующим категориям: часто и длительно болеющие дети; дети с фебрильными судорогами в анамнезе; дети, имеющие аллергические заболевания (атопический дерматит); недоношенные дети; дети со стабильной и прогрессирующей неврологической патологией (болезнь Дауна, детский церебральный паралич, болезни нервной системы) [приказ МЗ РБ от 03.03.2014 №191].

Таблица 11.3. Состав коклюшного компонента в бесклеточных вакцинах, мкг/дозу [<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html>]

	Вакцина	РТ (коклюшный токсин)	ФНА (филаментозный геммаглютинин)	PERT (пертактин)	FIM (агглютиноген фимбрий)
DTaP	Гексаксим (Sanofi)	10	5	3	5
	Ифанрикс Гекса (GSK)	25	25	8	-
Tdap	Адасель (Sanofi)	2,5	5	3	5
	Бустрикс (GSK)	8	8	2,5	-

Путь введения: внутримышечно (содержат алюминиевый адъювант).

Показания к вакцинации и схемы. Для обеспечения защиты от дифтерии, столбняка и коклюша на протяжении всей жизни ВОЗ рекомендует проведение серии первичных доз и дополнительных бустеров. Рекомендована первичная серия из трех доз, введение которых следует начать после 6 недель жизни, с интервалами между дозами 4-8 недель, завершить которую оптимально до 6 месяцев жизни. Бустерную вакцинацию от коклюша ВОЗ рекомендует провести в возрасте 1-6 лет (предпочтительно в течение второго года жизни). Бустерные дозы вакцин от дифтерии и столбняка ВОЗ рекомендует вводить детям (в 12-23 месяцев, 4-7 лет и 9-15 лет) и взрослым, оптимально интервалы между бустерными дозами должны быть ≥ 4 лет [позиционные документы ВОЗ по вакцинам от дифтерии, WER 2017;92(31):417–436 и по вакцинам от столбняка, WER 2017;92(6):53–76]. ВОЗ полагает, что для защиты от коклюша у более старших детей и взрослых также требуется

периодическое введение бустеров (решение о которых следует принимать с учетом местной эпидемиологической ситуации), в странах Европы бустеры с коклюшным компонентом вводят дошкольникам (детям 4-6 лет) в большинстве стран Европы – также подросткам (детям 11-16 лет); в некоторых странах (например, в США, Австрии, Греции, Италии, Чехии) Tdap вводят также и взрослым каждые 10 лет (в том числе лицам ≥ 65 лет, среди которых число случаев коклюша по крайней мере в 100 раз выше чем зарегистрированных).

Согласно НКП Беларуси, КДС-содержащие вакцины вводят ребенку в 2, 3, 4 и 18 месяцев, бустерную дозу вакцины от дифтерии и столбняка вводят в 6 и 16 лет (и далее каждые 10 лет до возраста 66 лет), бустерную дозу моновакцины от дифтерии – в 11 лет.

Для ранее не вакцинированных детей старше 1 года и взрослых ВОЗ рекомендует использовать трехдозовую схему 0 – (≥ 4 недели) – (≥ 6 месяцев) с использованием DTP-содержащих вакцин для детей 1-7 лет, и Td или Tdap для детей >7 лет, подростков и взрослых; в дальнейшем необходимо введение двух последующих бустерных доз Td или Tdap с интервалами ≥ 1 года.

В последние годы целый ряд стран ввел рутинную вакцинацию беременных от коклюша. Основанием явились данные об эффективности вакцинации беременных в профилактике коклюша у детей первых месяцев жизни (пассивно переданные от матери антитела защищают ребенка до момента выработки им собственных антител в результате вакцинации), а также накопленные широкие данные о безопасности использования aP-содержащих вакцин у беременных (Tdap в течение десятилетий используется у беременных в Африке для элиминации столбняка новорожденных). Так, в США все беременные независимо от прививочного статуса при каждой беременности получают Tdap однократно на сроке 27-36 недель. Пик антител регистрируется через 2 недели после вакцинации. Вакцинация не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности, срок родоразрешения и на вес ребенка при рождении [Public Health Rep 2015;130:10-42]. ВОЗ рекомендует странам, в которых несмотря на высокий охват вакцинацией младенцев сохраняются случаи смерти детей первого года жизни от коклюша, рассмотреть вакцинацию беременных однократной дозой Tdap во 2-3 триместре (по крайней мере за 15 дней до планируемых родов).

Говоря о взрослых, кандидатами на введение бустерной дозы вакцины от коклюша также могут быть члены семьи и другие тесные контакты непривитого ребенка, включая ухаживающих за ним (стратегия кокона), медицинские работники, особенно вовлеченные в оказание помощи беременным и новорожденным (ВОЗ считает их приоритетной группой), работники детских учреждений и учреждений длительного пребывания.

В Беларуси дополнительно подлежат вакцинации некоторые лица в случае контакта в очагах (вакцинация от дифтерии) или обратившиеся с травмами и ранениями (вакцинация от столбняка).

Таблица 11.4. Лица, подлежащие прививкам от дифтерии и столбняка по эпидпоказаниям в Беларуси [постановление МЗ РБ от 17.05.2018 №42]

От дифтерии – контактные лица в очагах	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица, не привитые против дифтерии; ▪ дети, у которых настал срок очередной прививки против дифтерии; ▪ взрослые, у которых после последней прививки против дифтерии прошло 5 и более лет; ▪ лица, у которых титр противодифтерийных антител менее 1:40 (0,01 МЕ/мл).
От столбняка* – лица, обратившиеся за медицинской помощью	<ul style="list-style-type: none"> ▪ травмы с нарушением целостности кожных покровов и слизистых; ▪ обморожения и ожоги (термические, химические, радиационные) II, III и IV степени; ▪ проникающие повреждения желудочно-кишечного тракта; ▪ проведение оперативных вмешательств на ЖКТ; ▪ аборт и роды вне организаций здравоохранения; ▪ гангрена и некроз тканей; ▪ укусы животных.

Примечание: *профилактика столбняка зависит от характера раны и давности последнего введения вакцины, может включать введение противостолбнячной сыворотки (иммуноглобулина) и вакцины.

Замена в схеме вакцинации цельноклеточной и бесклеточной вакцины одна на другую не должна привести к значимым изменениям в иммуногенности и безопасности вакцинации (при том что общая частота нежелательных реакций при использовании бесклеточной вакцины ниже). КДС-содержащие вакцины можно вводить одновременно с другими вакцинами. Вакцины от ХиБ, пневмококка и менингококка, содержащие белки дифтерийного и столбнячного антоксигенов в качестве конъюгатов (CRM, D, T) можно вводить с любым интервалом до вакцин содержащих дифтерийный и/или столбнячный анатоксин либо одномоментно с ними, но в случае введения позже – требуется соблюдение интервала.

КДС-содержащие вакцины весьма эффективны. Так, после введения трех первичных доз защитный титр антител к дифтерии формируется у 96(92-97)% детей, после ≥ 5 доз – у 98(97-99)%; иммуногенность столбнячного и коклюшного компонента также высоки. Эпидемиологическая эффективность цельноклеточных коклюшных вакцин в систематическом обзоре оценивается в 78% (эффективность наиболее высока в предотвращении тяжелых форм болезни), причем показано что серия из трех первичных доз без последующего бустера также обеспечивает защиту для детей первых пяти лет жизни (ВОЗ 2015). Эффективность бесклеточных коклюшных вакцин в систематическом обзоре оценивается в 67-84%. Наблюдательные исследования показывают около 50% снижения частоты тяжелого коклюша в младенчестве после введения однократной дозы коклюшной вакцины wP или aP, и не менее 80% после введения двух доз.

ВОЗ называет КДС-содержащие вакцины одними из наиболее безопасных вакцин, в том числе для использования у беременных, пациентов с ВИЧ-инфекцией и иммунодефицитами. Наиболее реактогенным в КДС-содержащих вакцинах является коклюшный компонент, но нужно помнить, что риски всех указанных в таблице проявлений намного более высоки при заболевании коклюшем, чем при вакцинации любым из

типов вакцин. Наиболее частой СНР является длительный безутешный плач и фебрильные судороги. Частота гипотонически-гипореспонсивных эпизодов при использовании DTwP составляет 1 на 1-2 тысячи вакцинаций. Частота НР может возрастать с каждым последующим бустером DTaP. Tdap является менее реактогенной по сравнению с DTaP, так как содержание коклюшных антигенов в ней меньше. Тактика вакцинации при сопутствующих неврологических состояниях описана ниже в главе 28.

Таблица 11.5. Частота нежелательных реакций DTwP и DTaP [CDC]

Нежелательные реакции		Цельноклеточные вакцины [wP]	Бесклеточные вакцины [aP]
Местные	Покраснение	1 из 3	1 из 4
	Отек	2 из 5	1 из 4
	Боль	1 из 2	1 из 4
Системные легкой степени	Беспокойство	1 из 2	1 из 3
	Отказ от еды	1 из 5	1 из 10
	Снижение активности	1 из 3	1 из 10
Системные умеренной и выраженной степени	Безутешный плач >3 часов	1 из 100	1 из 1 000
	Лихорадка >40°C	1 из 330	1 из 16 000
	Судороги	1 из 1 750	1 из 14 000
	Острая энцефалопатия	1 из 110 000	<1 из 1 000 000

Таблица 11.6. Противопоказания к вакцинации и состояния, требующие предосторожности при введении различных КДС-содержащих вакцин [AAP RedBook 2018]

Противопоказания	Состояния, требующие предосторожности	Состояния, при которых вакцину следует ввести, если она показана
DTaP		
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины. Энцефалопатия (например, кома, снижение уровня сознания или продолжительные судороги), не связанная с другой явной причиной, в течение 7 дней после введения предыдущей дозы DTaP/ DTwP	Текущие заболевания средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Прогрессирующее неврологическое расстройство, включая инфантильные спазмы, неконтролируемую эпилепсию, прогрессирующую энцефалопатию, до прояснения и стабилизации неврологического статуса. ¹ Температура $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ в течение 48 часов после введения предыдущей дозы DTaP/ DTwP. Синдром Guillain-Barré (СГБ) в течение 6 недель после введения предыдущей дозы. ³ Реакция Артюса после введения предыдущей дозы вакцины, содержащей столбнячный или дифтерийный анатоксин (отложить на 10 лет после последней вакцины, содержащей столбнячный анатоксин)	Семейный анамнез судорог. ² Семейный анамнез синдрома внезапной детской смерти. Семейный анамнез НР после применения DTaP/ DTwP. Лихорадка $< 40,5^{\circ}\text{C}$, возбуждение или легкая сонливость после предыдущей дозы DTwP/ DTaP. Стабильные неврологические состояния (например, ДЦП, хорошо контролируемые судороги или задержка развития)

(продолжение таблицы 1.6)

Противопоказания	Состояния, требующие предосторожности	Состояния, при которых вакцину следует ввести, если она показана
Tdap		
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины. Энцефалопатия (например, кома, продолжительные судороги), не связанная с другой явной причиной, в течение 7 дней после введения вакцины с коклюшным компонентом	Текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. СГБ в течение 6 недель после введения вакцины со столбнячным анатоксином. Прогрессирующее неврологическое расстройство, неконтролируемая эпилепсия, или прогрессирующая энцефалопатия, до стабилизации статуса. Реакция Артюса после введения предыдущей дозы вакцины, содержащей столбнячный или дифтерийный анатоксин (отложить на 10 лет после последней вакцины, содержащей столбнячный анатоксин)	Температура $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ в течение 48 часов после введения предыдущей дозы DTaP/DTwP, не связанная с другими причинами. Коллапс или шокоподобное состояние (гипотонический гипореспонсивный эпизод) в течение 48 часов после введения DTwP/DTaP. Безутешный плач длительностью ≥ 3 часов, начавшийся в течение 48 часов после иммунизации DTwP/DTaP. Судороги на фоне лихорадки или без нее, возникшие в течение 3 дней после введения DTwP/DTaP. Обширный отек конечности после введения DTwP/DTaP или Td, кроме реакции Артюса. Стабильные неврологические состояния, включая хорошо контролируемые судороги, судорожное расстройство в анамнезе и ДЦП). Плечевой неврит. Беременность. Грудное вскармливание. Иммуносупрессия, в том числе у людей с ВИЧ (Tdap безопасна, хотя ее иммуногенность не изучалась и может быть субоптимальной). Легкое сопутствующее заболевание. Использование антибиотиков
DT, Td		
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины	Текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. СГБ в течение 6 недель после введения предыдущей дозы. Реакция Артюса после введения предыдущей дозы вакцины, содержащей столбнячный или дифтерийный анатоксин (отложить на 10 лет после последней вакцины, содержащей столбнячный анатоксин)	-

Примечания: ¹ вопрос о том, назначать ли DTaP детям с доказанными или предполагаемыми сопутствующими неврологическими расстройствами и когда это делать, следует решать в индивидуальном порядке;

² при вакцинации DTaP детям с личным или семейным анамнезом судорог возможно использовать парацетамол перед введением вакцины и затем каждые 4 часа в течение 24 часов;

³ решение о введении очередных доз DTaP детям, развившим СГБ, следует принимать на основе рассмотрения пользы от дальнейшей иммунизации по сравнению с риском рецидива СГБ: например, у детей оправдано завершение первичной серии вакцинации.

12. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В

ХиБ-инфекция (инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* типа b) – бактериальная респираторная инфекция, проявляющаяся назофарингеальным носительством либо развитием заболеваний, включая неинвазивные (отит, пневмонию без бактериемии) и инвазивные (сепсис, менингит, эпиглоттит, пневмония с бактериемией и прочие). Более 90% инвазивных форм регистрируются у детей первых 5 лет жизни, с пиком заболеваемости среди детей 4-18 месяцев. Повсеместную рутинную вакцинацию от ХиБ ВОЗ полагает частью комплексной глобальной стратегии борьбы с пневмонией. Рутинную вакцинацию от ХиБ в городе Минске проводят с 2008 года, во всей республике – с 2018 года.

Тип вакцины: конъюгированная. Полимеры полисахаридной капсулы ХиБ [PRP, polyribosylribitol phosphate] связаны с белком-носителем, которым обычно выступает столбнячный анатоксин (PRP-T: вакцины Акт-ХиБ, Хиберикс, Эупента, Гексаксим, Инфанрикс Гекса), реже используют белковый комплекс наружной мембраны менингококка (PRP-OMP, в некоторых не представленных в Беларуси вакцинах).

Доступны моновакцины, например, Акт-ХиБ (Sanofi Pasteur) и Хиберикс (GSK), и комбинированные, обычно шестикомпонентные: вакцина Гексаксим (Sanofi Pasteur) содержит ХиБ-компонент в суспензии в общем шприце (является полностью жидкой, готовой к использованию вакциной), вакцина Инфанрикс Гекса (GSK) включает ХиБ-компонент в виде лиофилизата в отдельном флаконе для последующего восстановления путем добавления к нему суспензии с остальными компонентами вакцины.

Схема вакцинации. ВОЗ рекомендует следовать любой из следующих схем: 3 первичные дозы без бустера (3р); 2 первичные дозы и бустер (2р + 1); 3 первичных дозы и бустер (3р + 1). Выбор схемы зависит от местной ситуации: если пик бремени тяжелой ХиБ-инфекции приходится на младенцев – следует использовать схему в виде раннего введения трех доз (3р); если наибольшая заболеваемость и смертность регистрируется у детей старше года, или достигнутое снижение заболеваемости не в полной мере устойчиво, можно использовать схему с бустерной дозой (2р + 1 или 3р + 1). Вакцинацию следует начать как можно раньше после 6 недель жизни. Интервал между дозами должен составлять ≥ 4 недель, если вводятся 3 первичные дозы, и ≥ 8 недель, если вводятся 2 первичные дозы. Бустерные дозы следует вводить как минимум через 6 месяцев после завершения первичной серии [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от ХиБ-инфекции, WER 2013;88(39):413–428].

В соответствии с НКП Беларуси, вакцинацию от ХиБ-инфекции рутинно проводят детям в возрасте 2, 3 и 4 месяцев одновременно с вакцинами против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и ГВ. Ранее не привитым детям до 5 лет вакцинацию от ХиБ-инфекции проводят при наличии одного из следующих заболеваний или состояний: хронический гепатит, цирроз печени, хронические заболевания почек,

сердца и легких, иммунодефицитные состояния, в том числе ВИЧ-инфекция, муковисцидоз.

В случае отсроченного начала вакцинации детям до 12 месяцев следует провести полную серию прививок, согласно национальному календарю, например, ввести 3 первичные дозы или 2 первичные дозы с бустерной дозой. Впервые прививаемым от ХиБ детям старше 12 месяцев рекомендуется введение одной дозы. Здоровые дети в возрасте старше 5 лет не нуждаются в вакцинации от ХиБ.

Путь введения: моновакцина (Акт-ХиБ) внутримышечно или подкожно; комбинированные вакцины с адъювантом на основе алюминия – внутримышечно.

Защитный уровень антител к ХиБ создается уже к концу первой недели после введения вакцины. Считается, что курса иммунизации достаточно для обеспечения защиты на период наибольшей подверженности ХиБ-инфекции – в возрасте от 4 месяцев до 5-10 лет. Рутинная иммунизация от ХиБ с использованием конъюгированных вакцин привела к снижению случаев инвазивной Ниб-инфекции более чем на 90%, и к значительному снижению частоты носительства ХиБ в носоглотке, в том числе и среди старших детей (как проявление коллективного иммунитета).

Противопоказанием к вакцинации от гемофильной инфекции является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины (включая используемый для конъюгации столбнячный анатоксин). К состояниям, требующим предосторожности, относится текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее [AAP RedBook 2018]. Вакцина от ХиБ показана ВИЧ-положительным детям в связи с высоким риском инвазивных заболеваний.

13. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ПОЛИОМИЕЛИТА

Полиомиелит – это острое инфекционное заболевание, вызываемое полиовирусами трех типов, в довакцинальную эпоху являвшееся одной из основных причин инвалидности у детей в связи с развитием паралитического полиомиелита у каждого двухсотого заболевшего ребенка (а заразился полиовирусом практически каждый ребенок). В настоящее время в большинстве стран мира дикий полиомиелит элиминирован, с 2015 года он встречается только в двух странах (Афганистане и Пакистане). 2 тип дикого полиовируса (WPV2) не выделяли с 1999 года, 3 тип (WPV3) – с 2012, все немногочисленные регистрируемые в последние годы случаи вызывал дикий полиовирус 1 типа (WPV1). ВОЗ с 1988 года декларирует глобальное обязательство по ликвидации полиомиелита.

Типы вакцин: живая аттенуированная (ОПВ, вакцина Сэбина) и инактивированная (ИПВ, вакцина Солка). У ранее не вакцинированных детей обе вакцины вызывают выработку высокого титра антител в

сыворотке, но ИПВ менее эффективна чем ОПВ в формировании местного иммунитета на слизистой кишечника.

Таблица 13.1. Вакцины от полиомиелита

Тип вакцин	Год создания	Штаммы полиовируса	Вакцины в Беларуси
ОПВ	1961	WPV1, 3	-
ИПВ	1955	WPV1, 2, 3	Имовакс Полио (Sanofi Pasteur) Полимилекс (Нанолек, РФ) Комбинированные вакцины (см. таблицу 11.2)

Для стран с высоким охватом вакцинацией и низкой вероятностью завоза дикого полиовируса ВОЗ рекомендует использование схем вакцинации, включающих только ИПВ [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от полиомиелита, WER 2016;91(12):145–168], что реализовано в Беларуси с 2016 года. Для стран с высокой вероятностью завоза дикого полиовируса ВОЗ рекомендует использование ОПВ в схемах вакцинации, причем в качестве первой полученной ребенком дозы вакцины от полиомиелита преимущественно следует использовать ИПВ для снижения риска развития ВА полиомиелита.

Схема вакцинации в Беларуси: первичная серия в 2, 3 и 4 месяца и бустерная доза в 7 лет. Сходную схему введения ИПВ используют в США: 2-4-(6-18) месяцев – (4-6) лет. ВОЗ рекомендует введение дополнительной бустерной дозы в случае, если первичная серия начата в возрасте младше 2 месяцев (например, проводится в 6, 10 и 14 недель), и интервал до введения бустерной дозы должен составлять ≥ 6 месяцев.

Путь введения: моновакцина (Имовакс Полио) – внутримышечно или подкожно; комбинированные вакцины с адьювантом на основе алюминия – внутримышечно.

Эффективность вакцинации по наступлению сероконверсии составляет 99-100%, в течение 5 лет после вакцинации серопротекция сохраняется у 94-99% привитых.

Серьезные нежелательные реакции ОПВ включают развитие вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАП) и появление вакцин-связанных полиовирусов [vaccine-derived polioviruses, VDPVs]. Для выявления случаев ВАП в Беларуси в течение многих лет проводится надзор за случаями острых вялых парезов (ОВП) у детей с лабораторным тестированием образцов кала на полиовирусы. VDPVs могут появляться, когда в результате антигенного шифта вакцинных штаммов и их рекомбинаций с дикими энтеровирусами происходит восстановление патогенности вакцинного полиовируса и распространение его во внешней среде. Поскольку после эрадикации дикого WPV2 в 1999 году продолжалось выделение нейровирулентных циркулирующих вакцин-связанных полиовирусов 2 типа (сVDPV2s), вызывающих случаи ВАП, было принято решение о глобальном прекращении использования

WPV2 как компонента ОПВ с сохранением бивалентного состава вакцины – WPV1 и WPV3 (бОПВ).

Противопоказанием к вакцинации ИПВ является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины. К состояниям, требующим предосторожности, относится текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Прием ОПВ в анамнезе не является противопоказанием к введению ИПВ [AAP RedBook 2018]. Противопоказанием для вакцинации ОПВ являются иммунодефицитные состояния, в этих случаях может быть безопасно введена ИПВ. ВИЧ-положительные дети с сохранным иммунитетом могут получать как ИПВ, так и бОПВ.

14. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ КОРИ, ПАРОТИТНОЙ ИНФЕКЦИИ И КРАСНУХИ

Корь – одна из самых заразных респираторных вирусных инфекций ($R_0=12-18$), требующая аэрогенных мер предосторожности, до внедрения вакцинации инфицировавшая 95% детей уже к 15 годам жизни, имеющая повсеместное распространение, и проявляющаяся клиникой острой инфекции с выраженным катаральным синдромом и этапной сыпью, возможностью развития осложнений в острый период (включая коревую пневмонию и энцефалит), а также редкими отдаленными последствиями (подострый склерозирующий панэнцефалит). Существуют теоретические предпосылки к ликвидации кори в будущем (антигенная стабильность вируса, высокая эффективность вакцин, формирующих у большинства людей пожизненный иммунитет), однако в настоящее время этому препятствует недостаточный охват вакцинацией в разных регионах мира. С конца 2000-х регистрируются вспышки кори в регионах, ранее имевших статус элиминации, в последние годы отмечается подъем заболеваемости в странах Европы (включая Украину, Францию, Италию и ряд других). Глобально на 2018 год корь оставалась основной причиной смертей, которые можно было бы предотвратить с помощью вакцинации. ВОЗ настаивает на рутинной вакцинации от кори детей во всех регионах мира с достижением уровня охвата $\geq 95\%$ [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от кори, WER 2017;92(17):205–228].

Краснуха – обычно легкая респираторная вирусная инфекция с характерной сыпью, передающаяся воздушно-капельным путем, значение которой для общественного здравоохранения обусловлено потенциальным тератогенным эффектом при заражении беременных. Заражение вирусом краснухи в период зачатия и на ранних сроках беременности (обычно в течение первых 8–10 недель) может привести к выкидышу, гибели эмбриона/плода или развитию синдрома врожденной краснухи (СВК). Вирус краснухи считается наиболее частой инфекционной причиной врожденных пороков развития: с СВК ежегодно рождаются около

100 тысяч детей. Внедрение в странах рутинной вакцинации от краснухи предполагает обязательство по долгосрочному поддержанию высокого охвата вакцинацией ($\geq 80\%$) для прекращения циркуляции возбудителя; в случае низкого охвата вакцинацией ($< 80\%$) циркуляция вируса сохранится, заболеваемость детей снизится, но произойдет смещение заболеваемости в более старшие возрастные группы, что приведет к парадоксальному эпидемиологическому эффекту по повышению риска заражения женщин репродуктивного возраста [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от краснухи, WER 2020;95(27):301–324].

Паротитная инфекция (свинка) – острая респираторная вирусная инфекция с преимущественным вовлечением железистой ткани (паротит, подчелюстной сиалоаденит, панкреатит), основными значимыми осложнениями которой являются орхит (у мальчиков в возрасте после достижения пубертата), и менингит. Исходя из показателей смертности и бремени болезней, ВОЗ считает контроль заболеваемости кори и профилактику СВК более приоритетными задачами, чем контроль заболеваемости паротитной инфекцией, и рекомендует использовать комбинированные вакцины с коревым и краснушным компонентом (КПК) [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от паротитной инфекции, WER 2007;82(7):49–60].

Тип вакцин: живые аттенуированные, лиофилизированные. Существуют моновалентные вакцины от каждой из трех инфекций, а также комбинированные вакцины от кори, паротитной инфекции и краснухи (КПК), а также от кори, паротитной инфекции, краснухи и ветряной оспы (КПКВ). Для рутинной вакцинации ВОЗ рекомендует использовать корь-содержащие комбинированные вакцины (КСВ) [measles-containing vaccine combinations, MCVs]. Вакцины от кори, паротитной инфекции и краснухи от разных производителей могут быть взаимозаменяемы.

Таблица 14.1. Штаммы аттенуированных вирусов, используемых в вакцинах КПК

	Корь	Паротитная инфекция	Краснуха
Тримовакс (Sanofi)	Schwarz	Urabe AM-9	Wistar RA 27/3
Приорикс (GSK)	Schwarz	RIT 4385 (произв. Jeryl Lynn)	Wistar RA 27/3
MMR II (MSD)	Edmonston	Jeryl Lynn	Wistar RA 27/3
MMR (Serum Institute of India)*	Edmonston-Zagreb	Leningrad-Zagreb	Wistar RA 27/3

Примечание: *преквалифицирована ВОЗ

Показания к вакцинации и схемы. Для рутинной вакцинации детей от кори, паротитной инфекции и краснухи ВОЗ рекомендует использовать двухдозовую схему. Для регионов с низким риском заражения корью (стремящихся к достижению статуса элиминации или, как Беларусь, уже его имеющих) ВОЗ рекомендует назначать КСВ1 (например, КПК1) в возрасте 12 месяцев и КСВ2 (например, КПК2) – в возрасте, наиболее удобном по программным соображениям для достижения максимального

охвата прививкой, но не раньше чем через 4 недели (в Беларуси регламентированный возраст для введения КПК2 – 6 лет). Для регионов с высоким уровнем смертности от кори ВОЗ рекомендует назначать КСВ1 в возрасте 9 месяцев и КСВ2 в возрасте 15-18 месяцев; минимальный интервал также составляет 4 недели.

Рутинно детей младше 9 месяцев не вакцинируют от кори из-за высокой вероятности связывания вакцинного штамма материнскими антителами. Дополнительную дозу для детей 6 месяцев (КСВ0, которая не засчитывается в общую схему) ВОЗ рекомендует назначать: во время вспышек кори (в том числе как постконтактную профилактику); во время кампаний массовой вакцинации, когда высок риск заражения корью среди детей младше 9 месяцев; для отдельных детей с высоким риском заражения корью; для ВИЧ-инфицированных или экспонированных детей в регионах с высокой заболеваемостью корью и ВИЧ-инфекцией; для детей, выезжающих в страны, где наблюдаются вспышки кори; для внутренне перемещенных лиц, беженцев и населения в зонах конфликтов. Вышеперечисленные показания относятся как к введению коревой моно-вакцины, так и вакцины КПК. В странах со средней или слабой системой здравоохранения ВОЗ рекомендует проводить регулярные кампании массовой вакцинации от кори для достижения охвата детей дошкольного возраста двумя дозами 90-95% по крайней мере в течение 3 лет.

В Беларуси на основании результатов мониторинга напряженности противокоревого иммунитета, проводили дополнительную (подчищающую) вакцинацию от кори среди медработников и лиц некоторых других социальных и возрастных групп. ВОЗ рекомендует проверять статус иммунизации от кори и краснухи при устройстве на работу или прохождении стажировки для всех медработников и другого контактирующего с людьми персонала медицинских учреждений.

Использование вакцин с целью постконтактной профилактики регламентировано для лиц, контактировавших с заболевшим, которые сами ранее не болели и не имеют документально подтвержденных сведений о прививках либо о наличии защитного титра антител против соответствующих инфекций: в случае кори – для лиц в возрасте от 9 месяцев до 55 лет, в случае паротитной инфекции – для несовершеннолетних, в случае краснухи – для лиц любого возраста [постановление МЗ РБ от 17.05.2018 №42].

Путь введения вакцин: подкожно или внутримышечно.

Введение нескольких живых вирусных вакцин следует проводить либо в один и тот же день, либо с интервалом ≥ 28 дней (4 недель) друг от друга, в противном случае иммунный ответ может быть субоптимальный: исследовательские данные подтверждают этот риск для вакцины КПК [AAP RedBook 2018]. Исключением является ОПВ, которую можно давать с любым временным интервалом до или после КПК. ВОЗ рекомендует одновременное введение вакцин КПК и ЖЛ, несмотря на возможное снижение титров антител к краснухе и ЖЛ, поскольку частота

сероконверсии является такой же как и при раздельном введении. После введения иммуноглобулинов или некоторых других компонентов крови следует отложить вакцинацию от кори на 3-11 месяцев (в зависимости от использованного продукта и его дозы, см. таблицу 5.2) и вакцинацию от краснухи на ≥ 3 месяца; после вакцинации КПК по возможности следует избегать применения компонентов крови в течение 2 недель.

Эффективность вакцинации от кори по двухдозовой схеме составляет 98-99%. Эффективность после введения первой дозы детям в возрасте 9-11 месяцев составляет 84(72-95)%, детям 12 месяцев и старше – 93(85-97)%; среди неответивших на первую дозу эффективность введения второй дозы составляет около 95%. Иммунитет является длительным, у большинства здоровых людей – пожизненным.

Эффективность одной дозы краснушной вакцины составляет $\geq 95\%$ при вакцинации в возрасте ≥ 9 месяцев, а краснуха является намного менее заразной инфекцией, чем корь ($R_0=5-7$), поэтому при достижении высокого охвата вакцинацией ($\geq 80\%$) для элиминации краснухи было бы достаточно всего одной дозы вакцины. Однако по программным соображениям (чтобы снизить вероятность ошибок из-за путаницы с вакцинами) ВОЗ рекомендует использовать только комбинированную вакцину (например, КПК) по двухдозовой схеме, с использованием одинаковой вакцины как для первой, так и для второй дозы.

Эффективность вакцин от паротитной инфекции, имеющих в составе разные штаммы вируса, в целом сопоставима. Однократное введение вакцины со штаммом Jeryl Lynn приводило к сероконверсии в 80-100% случаев, и обеспечивало клиническую эффективность в защите от паротитной инфекции (установленную в исследованиях при вспышках) в 63-96%.

Нежелательные реакции после вакцинации КПК обычно легкие и проходящие. Общие нежелательные реакции, включая лихорадку $>39^\circ\text{C}$ в течение 1-2 дней, возникают у 5-15% привитых через 7-12 дней после вакцинации. Преходящая сыпь возникает примерно у 2% привитых.

Очень редкой ВА нежелательной реакцией является развитие тромбоцитопенической пурпуры ($\sim 1/30\,000$ вакцинированных КПК в сравнении с $\sim 1/6\,000$ после перенесенной естественной кори и $\sim 1/3\,000$ после перенесенной краснухи).

Существует теоретический риск ВА краснухи в случае вакцинации во время беременности, хотя он никогда не был продемонстрирован на практике. Рекомендуется избегать беременности в течение 1 месяца после вакцинации против краснухи, но ненамеренная вакцинация во время беременности не является показанием для ее прерывания.

Частота развития ВА паротитной инфекции зависит от используемого в вакцине штамма вируса. Так, частота паротита и/или орхита составляет: штамм Leningrad-Zagreb (4,4%) > штамм Urabe (2,8%) > штамм Jeryl Lynn (0,7%); частота серозного менингита составляет: штамм Urabe (1/1000 – 1/100 000), > штамм Jeryl Lynn (1/100 000 – 1/1 000 000) [Week Epid Rec 2001; 76(45)345-56].

Таблица 14.2. Противопоказания к вакцинации КПК и состояния, требующие предосторожности [AAP RedBook 2018]

Противопоказания	Состояния, требующие предосторожности	Состояния, при которых вакцину следует ввести, если она показана
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины* Беременность** Тяжелый иммунодефицит (например, опухоли крови или солидные опухоли, химиотерапия, длительная иммуносупрессивная терапия, терапия модификаторами биологического ответа, первичный иммунодефицит или тяжелый иммунодефицит при ВИЧ-инфекции)	Текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Недавнее (в течение 11 месяцев, в зависимости от продукта и дозы) введение иммуноглобулина (см. таблицу 5.2). Тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура в анамнезе, развившаяся сама по себе или после предыдущей вакцинации КПК. Туберкулез, или положительная кожная туберкулиновая проба или тест высвобождения γ -интерферона (IGRA). Судороги в личном или семейном анамнезе: рассмотрите возможность введения не КПКВ, а отдельно КПК и ВО	Одновременная постановка кожной туберкулиновой пробы или выполнение теста высвобождения γ -интерферона (IGRA). Грудное вскармливание. Беременность матери получающего вакцину ребенка. Наличие иммунодефицита у члена семьи. Неанафилактические реакции на желатин или неомидин. Аллергия на яйца. Детородный возраст женщины

Примечания: *наличие неанафилактической аллергии на белок куриного яйца не является противопоказанием к вакцинации; **но в случае ненамеренного введения вакцины беременной, прерывание беременности не показано.

По мнению ААР, ВИЧ-положительные дети с тяжелой иммуносупрессией (уровень CD4 лимфоцитов <15% или для детей ≥ 6 лет <200 клеток/мкл) не должны получать коревую вакцину, поскольку описаны случаи тяжелой ВА коревой пневмонии; вакцину КПКВ ВИЧ-положительным детям не следует вводить независимо от степени иммуносупрессии из-за отсутствия данных о ее безопасности. ВОЗ также считает показанной вакцинацию от кори только бессимптомным ВИЧ-положительным детям или симптомным не имеющим тяжелой иммуносупрессии, и в случае проведения вакцинации на фоне имеющегося иммунодефицита рекомендует введение дополнительной дозы вакцины после восстановления уровня иммунитета (уровень CD4 лимфоцитов ≥ 20 -25%) либо в случае отсутствия возможности лабораторного мониторинга восстановления иммунитета – через 6-12 месяцев после начала антиретровирусной терапии.

ААР рекомендует отложить вакцинацию от кори как минимум на 1 месяц после прекращения супрессивной терапии стероидами (прием ≥ 20 мг по преднизолону в сутки в течение ≥ 2 недель).

Существует теоретическая основа для опасений, что вакцина против кори может вызвать обострение туберкулеза, следовательно, людям с нелеченным активным туберкулезом перед введением вакцины КПК рекомендуется начать противотуберкулезную терапию. Введение коревой вакцины может временно подавить реактивность туберкулиновой пробы; вакцина КПК может быть введена после или в тот же день, что и постановка туберкулиновой кожной пробы, но следует отложить туберкулиновую кожную пробу до 4-6 недель после введения КПК; неясно влияние КПК на результаты теста IGRA [AAP RedBook 2018].

Имеются убедительные научные доказательства того, что вакцинация против кори не связана с воспалительными заболеваниями кишечника или аутизмом.

15. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И HERPES ZOSTER

Первичная инфекция вирусом *Varicella Zoster (VZV)* может быть бессимптомной или проявляться клиникой ветряной оспы (*Varicella*), после чего вирус остается пожизненно персистировать в чувствительных нервных ганглиях в виде сменяющих друг друга периодов латенции и реактивации. Реактивация может быть субклинической либо проявляться клиникой опоясывающего лишая (*Herpes Zoster*) в виде болезненных пузырьковых высыпаний на коже, группирующихся по ходу отдельных дерматомов, и в ряде случаев развитием постгерпетической невралгии – постоянных или перемежающихся болей, сохраняющихся >3 месяцев после исчезновения сыпи.

Таблица 15.1. ИЛС от ветряной оспы и опоясывающего лишая

ИЛС	Тип ИЛС	Состав	Путь введения	Торговое название
Вакцина от ветряной оспы ⁴	Живая ослабленная	≥1 350 БОЕ ¹ VZV штамма ОКА	Подкожно	Окавакс (Sanofi)
		≥10 ^{3,3} БОЕ ¹ VZV штамма ОКА	Подкожно	Варилрикс (GSK) ²
Вакцина от Herpes Zoster	Живая ослабленная (ZVL)	≥18 700 БОЕ ¹ VZV штамма ОКА	Подкожно	Zostavax (Merck) 2006
	Рекомбинантная (RZV) ³	Гликопротеин E (gE) VZV в комбинации с адьювантом AS01B	Внутри-мышечно	Shingrix (GSK) 2017
Иммуноглобулин от VZV (VZIG)	Специфический гипериммунный человеческий IgG	5% IgG (флакон 125 ЕД): 125 ЕД/10 кг (min 125 ЕД, max 625 ЕД = 5 флаконов)	Внутри-мышечно	VariZIG

Примечания: ¹ БОЕ – бляшкообразующие единицы; ² зарегистрирована в Беларуси;

³ ACIP CDC называет рекомбинантную вакцину от Herpes Zoster предпочтительной для использования; ⁴ ВОЗ также преквалифицирована вакцина SkyVaricella (SK Bioscience, Южная Корея)

Вакцины от ветряной оспы предотвращают первичное заражение VZV, вакцины от опоясывающего лишая предотвращают реактивацию вируса у уже зараженных. Поэтому вакцины от ветряной оспы используют главным образом у детей, а вакцины от опоясывающего лишая – у лиц, которые были инфицированы VZV ранее и у которых угасает напряженность Т-клеточного ответа, удерживающего VZV от реактивации (это происходит с возрастом и при ряде иммунодефицитных состояний с дефектом клеточного звена).

В Беларуси на настоящий момент зарегистрирована одна из вакцин против ветряной оспы, но не вакцины против опоясывающего лишая.

Ветряная оспа. Схема вакцинации от ветряной оспы включает введение 2 доз вакцины. При рутинной вакцинации первую дозу вводят детям в 12-15 месяцев, вторую – в 4-6 лет (обычно сочетая с рутинным введением вакцины КПК). Детям старше и неиммунным взрослым вводят 2 дозы с интервалом 4-8 недель.

Введение нескольких живых вирусных вакцин следует проводить либо в один и тот же день, либо с интервалом ≥ 28 дней (4 недель) друг от друга, в противном случае иммунный ответ может быть субоптимальный (исследовательские данные подтверждают этот риск для вакцины КПК и рассматривают как возможный для вакцины ВО) [AAP RedBook 2018].

Иммунологическим коррелятом эффективности является как формирование защитного титра антител, так и развитие Т-клеточного ответа. Позиция ВОЗ заключается в том, что получившие в течение жизни две дозы вакцины от ветряной оспы являются защищенными, даже невзирая на угасание титра антител в последующем.

Таблица 15.2. Постконтактная профилактика ветряной оспы [CDC]

ИЛС	Показания для введения после контакта с ВО	Сроки введения после контакта
Вакцина от ветряной оспы	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все неиммунные старше 6-12 месяцев (кроме тех, кому противопоказаны живые вакцины) 	Как можно скорее, но не позже 5 суток
Иммуноглобулин от VZV (VZIG)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Пациенты с иммунодефицитами. ▪ Новорожденные от матерей с клиникой ВО в период 5 дней до и 2 дней после родов. ▪ Недоношенные ≥ 28 недель гестации, бывшие в контакте в неонатальном периоде, чьи матери не имеют данных за наличие иммунитета (перенесенная ВО или вакцинация). ▪ Недоношенные < 28 недель гестации или с весом при рождении ≤ 1000 г, бывшие в контакте в неонатальном периоде, независимо от данных в анамнезе матери о перенесенной ВО или о вакцинации. ▪ Прочие неиммунные, кому противопоказана вакцина 	Как можно скорее, но не позже 4 суток

Ветряная оспа является весьма заразной респираторной инфекцией ($R_0=10-12$) и в стационаре требует соблюдения аэрогенных мер инфекционного контроля. В случае контакта неиммунных с ветряной оспой, существуют возможности специфической постконтактной профилактики. Профилактику проводят преимущественно с использованием вакцины; специфический иммуноглобулин используют в случаях, когда вакцина противопоказана (например, иммунодефицитные пациенты, дети первого полугодия жизни). CDC рекомендует неиммунных контактных медработников отстранить от работы (вне зависимости от того, получил ли постконтактную профилактику) на срок от 8 дня от первого контакта до 21 дня от последнего контакта (до 28 дня, если ввели не вакцину, а VZIG).

Вакцины ВО и КПКВ не следует вводить беременным, пациентам с иммунодефицитами, ВИЧ-положительным детям с тяжелой иммуносупрессией ($CD4 < 200$ клеток/мкл или $< 15\%$ для детей младше 6 лет).

Таблица 15.3. Противопоказания к вакцинации и состояния, требующие предосторожности при вакцинации от ВО [AAP RedBook 2018]

Противопоказания	Состояния, требующие предосторожности	Состояния, при которых вакцину следует ввести, если она показана
Беременность. Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины	Текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Недавнее введение иммуноглобулина (см. таблицу 5.2). Семейный анамнез первичных иммунодефицитов. Судороги в личном или семейном анамнезе: рассмотрите возможность введения не КПКВ, а отдельно КПК и ВО. Прием специфических противовирусных препаратов (например, ацикловира, фамцикловира или валацикловира) за 24 часа до вакцинации; избегать их использования в течение 21 дня после вакцинации	Беременность матери получающего вакцину ребенка. Наличие иммунодефицита у члена семьи. ВИЧ-положительные дети без признаков иммунитета к ветряной оспе и с уровнем $CD4$ лимфоцитов $\geq 15\%$. Семейный контакт с ВИЧ

Опоясывающий лишай (Herpes Zoster). Вакцины от Herpes Zoster показаны для использования у лиц ≥ 50 лет для снижения риска развития опоясывающего лишая и постгерпетической невралгии. Рутинную вакцинацию от ВО начали проводить только в ряде стран после середины 1990-х, и большинство людей, родившихся до начала рутинной вакцинации, были инфицированы VZV еще в детском возрасте и по достижении 50 лет являются потенциальными кандидатами для использования вакцины от опоясывающего лишая.

По рекомендациям CDC, лицам ≥ 50 лет вводится серия из двух доз рекомбинантной вакцины (RZV) с интервалом между дозами 2-6 месяцев

(min интервал составляет 4 недели). Лицам ≥ 60 лет вводится RZV по такой же схеме, либо у ранее непривитых может быть использована живая вакцина (ZVL) в виде однократного введения. Использование RZV является предпочтительным перед ZVL. В случае предшествующего введения ZVL, целесообразна ревакцинация RZV, которую следует назначать не ранее чем через 2 месяца.

Обе вакцины представляют собой лиофилизированный порошок для разведения перед введением. Вакцину ZVL вводят строго подкожно в дельтовидную область плеча, вакцину RZV вводят внутримышечно.

Рутинное серологическое обследование на наличие антител к VZV до вакцинации не показано. Ранее перенесенный эпизод опоясывающего лишая не является противопоказанием к вакцинации, но вакцинация может быть отложена примерно на год, поскольку естественная инфекция также буститрует иммунитет к VZV. Введение вакцин от опоясывающего герпеса VZV-наивным иммунокомпетентным лицам хорошо переносится и является безопасным. Вакцина не обладает терапевтическим действием: она не показана для лечения высыпаний при опоясывающем лишае или постгерпетической невралгии – только для профилактики.

RZV демонстрирует высокую эффективность: предотвращает более 90% случаев опоясывающего лишая во всех возрастных группах (эффективность в группе 50-69 лет несколько выше, чем в группе старше 70) и предотвращает 89% случаев постгерпетической невралгии у лиц старше 70 лет. Защита сохраняется по крайней мере в течение 4 лет наблюдения (вакцина вышла на рынок только в 2017). Эффективность ZVL несколько ниже: она предотвращает 70% случаев опоясывающего лишая у лиц 50-59 лет, 64% случаев у лиц 60-69 лет и всего 38% случаев у лиц старше 70 лет, а также 67% случаев постгерпетической невралгии у лиц старше 60 лет. Защита от опоясывающего лишая у привитых ZVL значительно снижается через 5-8 лет наблюдения (с 50% до 20-30% для привитых старше 60 лет), но защита от постгерпетической невралгии длится значительно дольше.

Нежелательные реакции встречаются у 6-11% привитых RZV в сравнении с <1% привитых ZVL, и чаще возникают у лиц 50-69 лет в сравнении с теми кому за 70. Характерны кратковременные (до 2-3 суток) легкие и умеренные нежелательные реакции, которые тем не менее могут нарушать обычную активность.

Обе вакцины противопоказаны в случае имеющих тяжелых аллергических реакций на компоненты вакцины. ZVL, как и другие живые вакцины, противопоказана беременным и лицам с тяжелым иммунодефицитом (в том числе ВИЧ-положительным с уровнем CD4 лимфоцитов <200 клеток/мкл). ZVL производят на культуре стволовых клеток, полученных из абортированного плода (клеточная линия MRC-5, клетки фибробластов легких плода человека), что для ряда людей может выступить препятствием к ее использованию по религиозным или этическим соображениям.

16. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ПНЕВМОКОККА

Пневмококковая инфекция – респираторная инфекция, проявляющаяся носительством пневмококка в носоглотке, либо развитием заболевания в виде неинвазивных форм (например, острого среднего отита и пневмонии без бактериемии) либо инвазивных форм (сепсис, гнойный менингит, пневмония с бактериемией). Наиболее подвержены развитию клинически значимых форм пневмококковой инфекции дети первых 5 лет жизни и лица старше 65 лет. Серотипы пневмококка различаются по распространенности в популяции, заразности и способности вызывать инвазивные формы болезни. В вакцины входит набор серотипов пневмококка, которые ответственны за развитие большей части инвазивных пневмококковых заболеваний.

Типы вакцин: существуют полисахаридные и конъюгированные вакцины от пневмококка. Конъюгированные вакцины используют с возраста 6 или 8 недель. Полисахаридные вакцины не используют у детей младше 2 лет, длительность антительного ответа после их введения более короткая, они не формируют иммунологической памяти, и не влияют на носительство пневмококка в носоглотке.

Таблица 16.1. Вакцины от пневмококка, зарегистрированные в Беларуси

Вакцины		Торговые наименования	Серотипы пневмококка в составе вакцин
Конъюгированные***	10-валентная (PCV10)	Синфлорикс (GSK)*	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
	13-валентная (PCV13)	Превенар13 (Pfizer)**	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
Полисахаридные	23-валентная (PPSV23)	Пневмовакс23 (MSD)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Примечания: *в состав входят белки для конъюгации (PD – D-белок *H. influenzae*, T – столбнячный анатоксин и D – дифтерийный анатоксин) и адъювант (алюминия фосфат); **в состав входит белок для конъюгации (дифтерийный анатоксин CRM₁₉₇) и адъювант (алюминия фосфат); ***ВОЗ преквалифицирована также конъюгированная вакцина Pneumosil (Serum Institute of India).

Показания к вакцинации: вакцинация против пневмококковой инфекции может проводиться рутинно детям первых лет жизни и взрослым старше 65 лет, кроме того, защиты требуют группы риска по развитию инвазивных пневмококковых инфекций.

К группам риска относят лиц, имеющих: хронические сердечно-сосудистые заболевания (в особенности синие врожденные пороки сердца или сердечную недостаточность); хронические заболевания легких (включая астму на базисной терапии высокими дозами оральных кортикостероидов); сахарный диабет; ликворрею; кохлеарный имплант (или ожидающие проведение данной операции); гемоглобинопатии, включая серповидно-клеточную анемию; анатомическую или функциональную асплению; врожденные или приобретенные иммунодефициты;

ВИЧ-инфекцию; хроническую почечную недостаточность; нефротический синдром; злокачественные новообразования и другие заболевания, требующие приема иммуносупрессивных ЛС или проведения лучевой терапии; пересадку солидных органов (ожидающие трансплантацию солидных органов, или непривитые после трансплантации); множественную миелому; хронические болезни печени, злоупотребление алкоголем.

Эффективность вакцинации: общая длительность сохранения антител после вакцинации детей и взрослых любой из пневмококковых вакцин составляет не менее 5 лет. Вакцинация против пневмококковой инфекции ведет к снижению заболеваемости неинвазивными и инвазивными пневмококковыми инфекциями: как вызванными входящими в вакцины серотипами пневмококка, так и (хоть и в меньшей степени) не входящими. Вакцинация конъюгированными вакцинами также снижает уровень носительства вакцинных серотипов в носоглотке.

Поскольку с помощью вакцинации от пневмококка мы боремся по сути с нормальной флорой носоглотки, при уходе вакцинных серотипов из широкой циркуляции их естественную биологическую нишу займут невходящие в вакцину серотипы, произойдет замещение серотипов [serotype replacement] – это является платой за удаление из циркуляции более инвазивных серотипов и оптимально было бы чтобы их заместили менее инвазивные серотипы (хотя это нельзя предсказать). Так, замещение серотипов после внедрения 7-компонентной вакцины (ПКВ7) привело к распространению ряда не входящих в вакцину серотипов (1, 5, 7F), что потребовало их включения в состав новых вакцин (ПКВ10 и ПКВ13).

Схемы вакцинации при использовании конъюгированных вакцин зависят от возраста ребенка; вводят ПКВ строго внутримышечно.

Таблица 16.2. Схемы вакцинации от пневмококка с использованием конъюгированных вакцин

Вакцина	Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Min интервалы между первичными дозами	Возраст введения бустера	Min интервал до бустера
ПКВ13 и ПКВ10	6 недель – 6 месяцев*	3+1	1 месяц	11-15 месяцев	6 месяцев
		2+1	2 месяца	11-15 месяцев	6 месяцев
	7-11 месяцев	2+1	1 месяц	11-15 месяцев	2 месяца
ПКВ13	12-23 месяцев	2	2 месяца	Не вводят	-
	≥24 месяцев, подростки и взрослые	1	-	Не вводят	-
ПКВ10	12 месяцев – 5 лет**	2	2 месяца	Не вводят	-

Примечания: *согласно НКП, рутинно используется схема 2+1 и возраст введения составляет 2, 4 и 12 месяцев; при иммунизации недоношенных и детей из групп риска используют только схему 3+1;

**согласно инструкции по применению, утвержденной в Беларуси, у детей старше 5 лет ПКВ10 не применяют (такого ограничения нет в большинстве других стран).

У взрослых ≥ 65 лет используют как конъюгированные, так и полисахаридные вакцины от пневмококка. Предпочтительная тактика следующая [CDC 2020]: иммунокомпетентным взрослым ≥ 65 лет вводится одна доза ПКВ13 (если они не получали ПКВ13 ранее) с последующим введением одной дозы ППСВ23 с интервалом не менее 1 года после дозы ПКВ13 и не менее 5 лет после последней дозы ППСВ23. Лицам ≥ 65 лет, которые ранее получили ППСВ23, но не получили ни одной дозы ПКВ13, следует ввести дозу ПКВ13 с интервалом не менее 1 года после дозы ППСВ23. Если взрослым ≥ 65 лет показано введение обеих вакцин (ПКВ13 и ППСВ23), то сразу следует ввести ПКВ13 – не следует вводить обе вакцины во время одного визита. ППСВ вводят внутримышечно или подкожно.

Противопоказанием к вакцинации от пневмококковой инфекции является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины (включая дифтерийный анатоксин и другие белки для конъюгации полисахаридных антигенов в ПКВ). К состояниям, требующим предосторожности, относится текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Инвазивные пневмококковые заболевания или пневмония в анамнезе не являются противопоказаниями к вакцинации от пневмококка [AAP RedBook 2018].

17. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ МЕНИНГОКОККА

Менингококковая инфекция – это воздушно-капельная инфекция, имеющая широкий спектр проявлений от носительства и локализованных форм (назофарингит) до генерализованных форм (менингококцемия, гнойный менингит, отдельные органые поражения), которые сопряжены с высокой летальностью (до 10-15% заболевших). Бремя инфекции связано как с летальностью, особенно среди детей первых лет жизни, и развитием инвалидизирующих последствий, так и с возможностью возникновения вспышек в коллективах среди подростков и молодых взрослых (например, в студенческих кампусах и в армии).

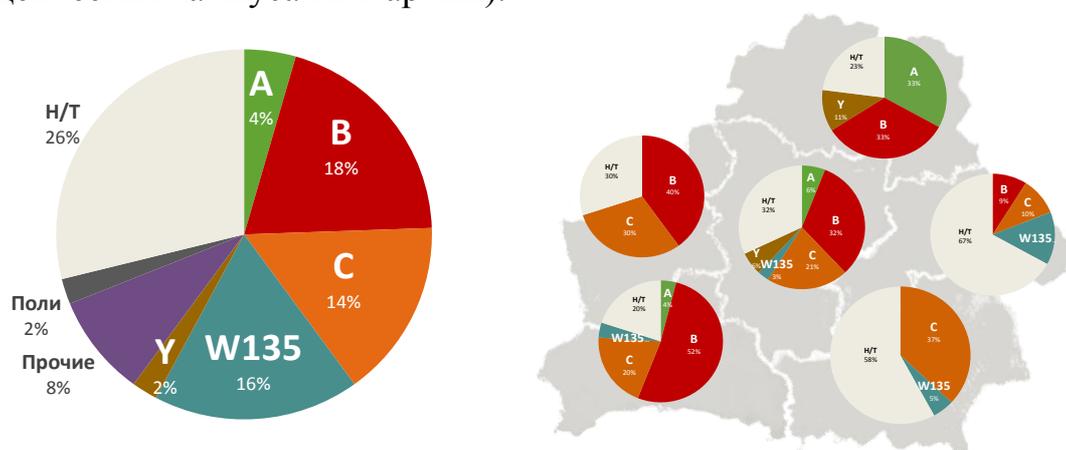


Рисунок 17.1. Серогрупповой пейзаж менингококков в Беларуси за период 2016-2020 (n=212) [Фёдорова И.В., Высоцкая В.С., 2020]

Типы вакцин: в настоящее время используют полисахаридные вакцины (защищающие от менингококка серотипов А и С), конъюгированные вакцины (защищающие от менингококка серотипа А, С, или четырех серотипов А, С, Y и W135), и белковые рекомбинантные вакцины (от менингококка серотипа В).

Конъюгированные вакцины содержат белок для конъюгации (например, в вакцину Менактра входит дифтерийный анатоксин), рекомбинантные вакцины содержат адъювант (обе вакцины – нерастворимые соли алюминия). Полисахаридные прививки неэффективны у детей до 2 лет.

Таблица 17.1. Типы вакцин от менингококка

Серотипы менингококка	Аббревиатура	Торговое название	Год выхода	Возраст применения
Полисахаридные				
А и С		Разные вакцины		
Конъюгированные (полисахарид-белковый конъюгат)				
ACYW (Мен4)	MenACWY-DT	Menactra (Sanofi Pasteur) ^{1,2}	2005	9 мес–55 лет
	MenACWY-CRM	Menveo (GSK) ²	2010	2 мес–55 лет
	MenACWY-TT	MenQuadfi (Sanofi Pasteur)	2020	С 2 лет
	MenACWY-TT	Nimenrix (Pfizer) ²	2012	≥6 мес
С	MenC	Разные вакцины		
А	MenA-TT	MenAfriVac (Ser Inst India)	2010	2– 29 лет
Белковые (субкапсульные белки N.meningitidis серотипа В)				
В	MenB-FHbp	Trumenba (Pfizer) ¹	2014	10– 25 лет
	MenB-4C	Bexsero (Novartis)	2015	2 мес–17 лет

Примечания: ¹ зарегистрированы в Беларуси; ² преквалифицированы ВОЗ.

Показания к вакцинации. Профилактические прививки против менингококковой инфекции рекомендуются лицам из групп риска, а также по эпидемическим показаниям (при вспышках заболевания, особенно в закрытых коллективах); во многих странах проводят рутинную иммунизацию от менингококковой инфекции.

К группам риска тяжелого течения инфекции относят лиц, имеющих: первичные и вторичные иммунодефициты, в том числе ВИЧ-инфекцию и дефекты C5-C7 компонентов системы комплемента (а также получающих еculizumab – моноклоновое антитело против C5); ликворрею; кохлеарный имплантат (или планирующих проведение данной операции); функциональную или анатомическую асплению; лиц, ожидающих трансплантацию солидных органов, или непривитых лиц после трансплантации. К группам риска повышенной вероятности контакта с менингококком относят следующих лиц: работников бактериологических лабораторий и инфекционных стационаров; путешественников в страны Африки к югу от Сахары и паломников в Мекку и Медину; проживающих на территории текущей вспышки менингококковой инфекции; студентов, особенно первокурсников, проживающих в общежитиях; воспитанников закрытых учреждений; призывников и новобранцев. Наиболее подверженные возрастным группам – это дети первых 5 лет жизни (высокая заболеваемость).

мость и частота развития генерализованных форм), подростки 13-17 лет (высокий уровень носительства), взрослые старше 60 лет.

Выбор конкретной вакцины определяется эпидемиологической ситуацией: распространением и структурой серотипов менингококка, выделенных от заболевших на конкретной территории.

Таблица 17.2. Вакцины от менингококка в НПИ Европейских стран [данные ECDC, на 21.06.2021]

МенС	Кипр, Франция, Германия, Исландия, Лихтенштейн, Люксембург, Португалия	7
Мен4	Бельгия, Нидерланды	2
МенВ	Литва	1
МенС+ Мен4	Греция, Испания	2
Мен4+ МенВ	Австрия, Мальта, Соединенное Королевство	3
МенС+ Мен4+ МенВ	Ирландия, Италия	2
Нет вакцинации/ Нет покрытия стоимости	Болгария, Хорватия, Чехия, Дания, Эстония, Финляндия, Венгрия, Латвия, Норвегия, Польша, Румыния, Словакия, Словения, Швеция	14

Схемы вакцинации от менингококка зависят от используемой вакцины. Путь введения – внутримышечно.

Таблица 17.3. Схемы вакцинации от менингококка

Вакцина	Возраст	Схема вакцинации*	
		Первичная серия	Бустер
МенACWY Менактра	9-23 месяца	2 дозы с интервалом 3 месяца	-
	2-55 лет	Однократно	-
МенВ Бексеро**	2-5 месяцев	3 дозы с интервалом ≥ 1 месяца	На втором году жизни (в 12-23 месяца)
	6-11 месяцев	2 дозы с интервалом ≥ 2 месяцев	На втором году жизни, с интервалом ≥ 2 мес
	12 мес–10 лет	2 дозы с интервалом ≥ 2 месяцев	Не требуется
	11-17 лет	2 дозы с интервалом ≥ 1 месяца	Не требуется
МенВ Труменба**	≥ 10 лет	2 дозы с интервалом 6 месяцев, либо 3 дозы с интервалом между первой и второй дозой ≥ 1 месяца, между второй и третьей дозой ≥ 4 месяцев	-

Примечания: *путь введения – внутримышечно;

**прививки против менингококка серотипа В не взаимозаменяемы.

Противопоказаниями к вакцинации является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины (включая дифтерийный анатоксин для МенACWY); состояниями, требующими предосторожности – текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее [AAP RedBook 2018].

18. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ГРИППА

Грипп – широко распространенная острая респираторная вирусная инфекция, для которой характерны ежегодные сезонные подъемы заболеваемости, вызываемые постоянно изменяющимися вирусами типов А и В, и в гораздо меньшей степени вирусом типа С. Бремя гриппа связано как с заболеваемостью и смертностью от гриппа и его осложнений (включая обострения сопутствующих хронических болезней и присоединение вторичной бактериальной пневмонии), так и с влиянием на социальную и экономическую ситуацию.

Вирус гриппа А, «изменчивый, капризный, неразборчивый в связях», поражает широкий спектр хозяев (основная популяция вируса сохраняется среди перелетных птиц в Юго-Восточной Азии) и ежегодно мутирует как путем накопления небольших изменений (дрейф), так и путем появления мутаций, значительно меняющих структуру его поверхностных антигенов – гемагглютинаина и нейраминидазы (сдвиг). Антигенный сдвиг происходит в результате реассортации птичьего и человеческого вируса в организме свиньи, что ведет к формированию нового варианта вируса, способного передаваться от человека к человеку и принимать эпидемическое распространение. Вирус гриппа В более консервативен, но в конце 1980-х разделился на две линии (Victoria и Yamagata), которые либо сменяют друг друга, либо ко-циркулируют в течение сезона.

Таблица 18.1. Характеристика вирусов гриппа типов А и В и вызываемых ими заболеваний

Характеристики	Грипп типа А	Грипп типа В
Восприимчивые виды	Птицы, животные, человек	Почти исключительно человек
Антигенные варианты*	Неоднородность: 18 N и 11 N (от человека стабильно выделяются H1, 2, 3 и N1, 2)	Однородность: один N и один N, но две линии (Victoria и Yamagata)
Способы появления мутаций	Дрейф и сдвиг [shift]	Медленный дрейф
Потенциал к распространению	Эпидемии и пандемии	Локальные вспышки или небольшие эпидемии
Циркуляция в эпидсезон	Доминирование одного субтипа по H1N1 и одного субтипа по H3N2	Смена либо ко-циркуляция обеих линий

Примечание: *поверхностные антигены вируса гриппа включают нейраминидазу, N (разрушает муцин слизи на эпителии респираторного тракта, позволяя вирусу приблизиться к эпителиальным клеткам) и гемагглютинин, H (связывается с рецепторами сиаловых кислот на эпителиальных клетках, обеспечивая слияние мембран и проникновение вируса в клетку).

ВОЗ отслеживает глобальную циркуляцию вирусов гриппа, на основании чего прогнозирует ожидаемые в предстоящем сезоне вирусы и дает ежегодные рекомендации по составу сезонных вакцин для каждого из полушарий, которые включают антигены вирусов гриппа типов А H1N1,

А H3N2 и В (с сезона 2013/2014 ВОЗ рекомендует включать обе линии гриппа В в состав четырехвалентных вакцин). Разработка универсальной вакцины от гриппа, позволившей бы сформировать защитный иммунитет на все предстоящие сезоны, ведется, но пока не принесла результата.

Таблица 18.2. Примеры ежегодных рекомендаций по составу вакцин от гриппа для северного полушария [ВОЗ]

Сезон	3-валентная вакцина	4-валентная вакцина
2018/2019	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) B/Colorado/06/2017 [B/Victoria/2/87]	То же + B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)
2019/2020	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 A/Kansas/14/2017 (H3N2) B/Colorado/06/2017 [B/Victoria/2/87]	То же + B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)
2020/2021	A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)	То же + B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)

Типы вакцин от гриппа: живые аттенуированные, инактивированные (цельновирионные, расщепленные и субъединичные), рекомбинантные. Для получения живых и инактивированных вакцин вирусы в большинстве случаев растят на куриных эмбрионах, реже – на культурах клеток млекопитающих (например, вакцина Flucelvax). Инактивированные вакцины в зависимости от степени очистки антигенов делят на субъединичные (содержат только очищенные гемагглютинин и нейраминидазу) и расщепленные (содержат также ряд внутренних белков, которые могут играть роль в повышении иммуногенности у пожилых). В некоторые инактивированные вакцины добавлены специальные адъюванты (например, эмульсия MF59 в вакцине Fluvad для лиц ≥ 65 лет). В производстве рекомбинантных вакцин нуклеиновую кислоту вируса гриппа встраивают в бакуловирус, который на культуре клеток продуцирует антигены вируса гриппа (например, вакцина Flublok).

Рекомендованное ВОЗ стандартное содержание каждого из антигенов в вакцине от гриппа составляет по 15 мкг в 0,5 мл, но в некоторых вакцинах оно более низкое (например, в вакцине Гриппол Плюс – по 5 мкг) либо более высокое (например, в вакцине Fluzone High-Dose для пожилых – по 60 мкг).

Таблица 18.3. Вакцины от гриппа, зарегистрированные в Беларуси (на 1.12.2020)

	Живая (LAIV)	Инактивированная (ИИВ)		Рекомбинантная
		Расщепленная [split]	Субъединичная	
3-компонентная	Ультравак (РФ)	Ультрикс (РФ)	Гриппол Плюс (РФ) Инфлювак (GSK)	-
4-компонентная	-	Ваксигрип Тетра (Sanofi Pasteur)	-	-

Длительность процесса наработки необходимого количества вирусов или антигенов вируса при производстве вакцин обуславливает их выход на рынок только через несколько месяцев после появления рекомендаций ВОЗ по составу сезонных вакцин, обычно это происходит в сентябре. Кампании по вакцинации против гриппа обычно проводят в октябре и ноябре, до начала сезонной циркуляции вируса; сезонный подъем заболеваемости обычно происходит в январе-феврале. ААР полагает, что несмотря на то, что вакцинацию от гриппа предпочтительно провести до начала сезонного подъема заболеваемости, существует польза от проведения вакцинации от гриппа в любое время в течение сезона, поскольку вакцинация снижает вероятность распространения инфекции и риск возникновения серьезных осложнений гриппа.

Показания к вакцинации от гриппа: прививка может быть показана всем детям старше 6 месяцев и взрослым, но в первую очередь – лицам из групп риска развития серьезных осложнений и групп риска заражения вирусом и его передачи. Вакцинация беременных также обеспечивает пассивную защиту детей с рождения и до 6-месячного возраста.

Таблица 18.4. Группы риска заболевания гриппом по ВОЗ [WER 2012;87(47):461–476]

Группы риска	
развития серьезных осложнений:	заражения и передачи:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Беременные на любом сроке (высший приоритет) ▪ Дети от 6 месяцев до 5 лет ▪ Пожилые 65 лет и старше ▪ Люди с хроническими болезнями ▪ ВИЧ/ СПИД ▪ Путешественники из перечисленных групп 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Медицинские работники ▪ Живущие вместе с людьми из групп высокого риска или осуществляющие уход за ними

Таблица 18.5. Группы лиц, подлежащих прививкам от гриппа [постановление МЗ РБ от 17.05.2018 №42]

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет ▪ Дети в возрасте от 3 лет и взрослые с хроническими заболеваниями ▪ Лица с иммуносупрессией ▪ Лица в возрасте старше 65 лет ▪ Беременные ▪ Медицинские, фармацевтические работники ▪ Дети и взрослые, находящиеся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания ▪ Работники государственных органов, обеспечивающие жизнедеятельность населения

Эффективность вакцинации. Защитный титр антител появляется через 14-21 дней после вакцинации и угасает через полгода-год. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP, 1997) устанавливает требования к иммуногенности вакцин от гриппа по серопротекции к входящим в вакцину штамма вирусов гриппа, достигнутой через 21 день после вакцинации (титр $\geq 1:40$), как $>70\%$ у взрослых 18-60 лет (в реальности для большинства вакцин от гриппа она много выше 90%) и $>60\%$ у лиц старше

60 лет. Современным вызовом является повышение иммуногенности вакцин от гриппа у лиц старше 65 лет.

Основным барьером в достижении высокой эффективности вакцин от гриппа в реальном мире [effectiveness] является возможное несовпадение вакцинных и фактически пришедших в циркуляцию штаммов вируса [mismatching]. Несовпадения по субтипу H1N1 достаточно редки (последнее крупное несовпадение – это пандемический грипп 2009/2010), более часто случаются частичные либо полные несовпадения по субтипу H3N2, и достаточно часты несовпадения по гриппу типа В (поэтому производители постепенно переходят к производству 4-компонентных вакцин, содержащих обе линии гриппа типа В). Несовпавшие штаммы могут обеспечивать частичную перекрестную защиту. В целом, эффективность вакцин от гриппа в реальном мире колеблется из года в год и от региона к региону, в целом составляя от 40 до 60% (или несколько выше для четырехвалентных вакцин).

Схема вакцинации: прививку от гриппа в большинстве случаев вводят однократно. Детям первых восьми лет жизни в случае, если они получают прививку от гриппа впервые в жизни, ВОЗ рекомендует серию из двух прививок, вводимых с интервалом ≥ 1 месяца.

Таблица 18.6. Схема вакцинации детей [ACIP CDC, 2011]

Возраст	Дозировка	Число инъекций для детей, прививаемых		
		Впервые в жизни*	Повторно	
6-35 мес	0,25 мл (половинная)**	2	с интервалом ≥ 1 мес	1
3-8 лет	0,5 мл	2	с интервалом ≥ 1 мес	1
≥ 9 лет	0,5 мл	1		1

Примечания: *детям в возрасте младше 9 лет, которые вакцинируются впервые, рекомендуется через месяц ввести вторую дозу вакцины 0,5 мл; для ряда российских вакцин порог возраста, требующего двухдозовой вакцинации согласно инструкции по применению, является более низким;

**для некоторых вакцин (например, Ваксигрип Тетра) вводится единая доза 0,5 мл для детей всех возрастов.

Живые вакцины от гриппа противопоказаны беременным и пациентам с иммунодефицитами.

Неанафилактическая аллергия на белок куриного яйца в анамнезе, по мнению авторитетных международных организаций (AAP, WAO), не является противопоказанием к вакцинации и не требует какой-либо подготовки к вакцинации; национальные рекомендации касательно данной ситуации подробнее освещены в главе 29.

Из серьезных нежелательных реакций как живых, так и инактивированных вакцин нужно упомянуть развитие синдрома Guillain-Barré с частотой 1-1,5 на 100 тысяч привитых, который (примерно с такой же частотой) развивается и после перенесенного дикого гриппа, может иметь разной степени выраженности проявления и различный прогноз.

Таблица 18.7. Противопоказания к вакцинации от гриппа и состояния, требующие предосторожности [AAP RedBook 2018]

Противопоказания	Состояния, требующие предосторожности	Состояния, при которых вакцину следует ввести, если она показана
Грипп (IV)		
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины	Текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Синдром Guillain-Barré (СГБ) в течение 6 недель после введения предыдущей дозы	Беременность. Нетяжелая аллергия на мертиолят (тимеросал). Текущее назначение варфарина или теофиллина. Все дети с неанафилактической аллергией на яйца могут получать вакцину от гриппа без каких-либо дополнительных мер предосторожности
Грипп (LAIV)		
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины. Беременность. Прием специфических противовирусных препаратов (например, озельтамивир) за 48 часов до вакцинации; также следует избегать их использования в течение 5-7 дней после вакцинации. Дети 2-4 лет с эпизодом обструктивного бронхита или астмы (задокументированным или со слов родителей) в течение предшествующих 12 месяцев. Дети с диагнозом астма. Получающие аспирин или другие салицилаты	Текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Синдром Guillain-Barré (СГБ) в течение 6 недель после введения предыдущей дозы. Состояния, которые АСIP расценивает как требующие предосторожности, но которые не являются противопоказаниями согласно инструкции производителя: иммуносупрессия, некоторые хронические заболевания (астма, диабет, болезни сердца или почек)	Медработники, оказывающие помощь пациентам с хроническими заболеваниями или нарушениями иммунитета (кроме работающих с пациентами с тяжелым иммунодефицитом в условиях защищенной среды, например, в отделении трансплантации костного мозга). Грудное вскармливание. Контакты людей с хроническими заболеваниями или нарушениями иммунитета (кроме контактов с людьми с тяжелым иммунодефицитом в условиях защищенной среды)

19. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) вызывают поражения кожи и слизистых оболочек; инфекция может протекать в виде носительства вируса (транзиторного либо длительного), продуктивной инфекции с образованием бородавок (бородавок на коже, папиллом и кондилом на слизистых половых путей, папиллом гортани и бронхов), а в случае длительной персистенции высокоонкогенных серотипов приводить к онкотрансформации с развитием предраковых изменений и рака (шейки матки, ануса, гортани, вульвы и вагины, пениса).

Рак шейки матки является одним из часто встречающихся раков (четвертая по частоте причина рака среди женщин в Европе и первая – в Африке) и имеет наиболее тесную ассоциацию с ВПЧ: практически во всех случаях он вызван одним из пятнадцати высокоонкогенных серотипов ВПЧ, причем 16 и 18 серотипы вызывают около 70% случаев рака шейки матки, а 45, 31, 33, 52 и 58 серотипы – еще около 20%. Пик заражения ВПЧ приходится на подростков и молодых взрослых, но от момента заражения ВПЧ до развития рака шейки матки обычно проходит много лет: персистенция вируса может приводить к формированию эрозий шейки матки, затем предраковых изменений (цервикальной внутриэпителиальной неоплазии, CIN 1, 2 и 3 степени), неинвазивного рака (carcinoma in situ, CIS) и затем инвазивного рака (рака шейки матки, CC). Стратегия профилактики рака шейки матки включает предотвращение заражения высокоонкогенными типами ВПЧ путем вакцинации и раннее выявление предраковых изменений путем проведения периодического скрининга (осмотр шейки матки в зеркалах с цитологией и/или ПЦР исследованием мазка).

Раки и предраковые изменения других локализаций, как у женщин, так и у мужчин, имеют сходную или меньшую ассоциацию с ВПЧ (например, 16 и 18 серотипы ВПЧ вызывают 90% случаев рака ануса и 78% внутриэпителиальной неоплазии ануса высокой степени, AIN 2/3), и вакцинация также может вести к снижению их числа.

Половые бородавки (папилломы и кондиломы) наиболее часто вызывают неонкогенные серотипы 6 и 11.

Тип вакцин от ВПЧ: рекомбинантные на основе поверхностного L1 белка ВПЧ, собранного в виде вирусоподобных частиц (VLP). Исторически вакцины были предназначены для использования только у девочек (женщин), в настоящее время их применяют у лиц обоих полов, начиная с возраста 9 лет.

Таблица 19.1. Вакцины от ВПЧ

Вакцина	Торговое название	Серотипы ВПЧ в составе вакцины	Схемы
2-валентная	Церварикс (GSK)*	16, 18 типы (70% рака шейки матки, 45-70% CIN2/3)	0-6 месяцев для 9-14 лет, 0-1-6 месяцев для ≥15 лет
4-валентная	Гардасил (MSD)**	16, 18 + 6, 11 типы (то же плюс 90% половых бородавок)	0-6 месяцев для 9-13 лет, 0-2-6 месяцев для ≥14 лет
9-валентная	Гардасил 9 (MSD)**	16, 18 + 6, 11 + 31, 33, 45, 52, 58 типы (>90% рака шейки матки)	0-(6-12) месяцев для 9-14 лет, 0-(1-2)-6 месяцев для ≥15 лет

Примечания: *белок L1 ВПЧ получен с использованием рекомбинантных бакуловирусов на культуре клеток *Trichoplusia ni*; в состав входит адъювант AS04, включающий MPL (агонист TLR4) и алюминий;

** белок L1 ВПЧ получен с использованием рекомбинантных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*; в состав входит адъювант на основе алюминия.

Показания: ВОЗ и НПИ большинства стран рекомендуют рутинную вакцинацию девочек с возраста 9 лет, обычно прививку проводят девочкам подросткам 11-12 лет. Предпочтительно провести курс иммунизации до начала половой жизни. В случае иммунизации женщин старше 26 лет перед прививкой возможно, хотя и не обязательно, провести обследование мазка из шейки матки на входящие в прививку высокоонкогенные типы ВПЧ методом ПЦР (высокоонкогенная панель). В некоторых странах проводят также рутинную вакцинацию мальчиков.

Схема вакцинации зависит от возраста. Для детей 9-13 лет (при использовании вакцины ВПЧ4) или 9-14 лет (при использовании вакцин ВПЧ2 и ВПЧ9) схема состоит из введения двух доз, вторая (бустерная) доза вводится с интервалом 6 месяцев после первичной дозы; минимальный интервал составляет 5 месяцев, максимальный – 12 месяцев. Для подростков и взрослых в возрасте ≥ 14 лет (при использовании вакцины ВПЧ4) или ≥ 15 лет (при использовании вакцин ВПЧ2 и ВПЧ9) схема состоит из введения трех доз, вторая (повторная первичная) и третья (бустерная) дозы вводятся через 2 месяца и через 6 месяцев после первой дозы (при использовании ВПЧ4), либо через 1 месяц и через 6 месяцев после первой дозы (при использовании вакцин ВПЧ2 и ВПЧ9); минимальные интервалы между первой и второй дозами составляют 1 месяц, второй и третьей – 3 месяца, первой и третьей – 5 месяцев. После завершения указанного курса вакцинации дополнительные бустерные дозы в течение дальнейшей жизни не требуются.

Вакцинация особых групп. Для лиц с иммунодефицитными состояниями, включая ВИЧ-инфекцию, курс вакцинации состоит из трех доз по вышеописанной схеме (курс из двух доз не используется независимо от возраста). Представители уязвимых к заражению ВПЧ групп (например, мужчины, имеющие секс с мужчинами, трансгендерные люди) имеют приоритет для проведения вакцинации.

Путь введения: внутримышечно.

Эффективность. Вакцины предотвращают инфицирование теми типами ВПЧ, которые входят в их состав ($>96\%$ эффективность по защите от инфицирования), и развитие связанных с ними заболеваний: предраковых изменений и рака шейки матки (все три прививки), а также половых бородавок (прививки ВПЧ4 и ВПЧ9). Вакцина ВПЧ4 была впервые зарегистрирована в 2006 году, ВПЧ2 – в 2007 ЕМА (2009 FDA), ВПЧ9 – в 2015 ЕМА (2014 FDA), и за прошедший период наблюдения эмпирические исследования продемонстрировали снижение частоты предраковых изменений во всех возрастных группах и снижение частоты рака шейки матки у молодых женщин (математическое моделирование показывает, что при продолжении наблюдения следует ожидать снижение числа рака шейки матки также в остальных возрастных группах). Вакцины от ВПЧ и от ГВ являются первыми «противораковыми» вакцинами: почти каждый пятый рак в мире вызван инфекциями, среди которых *H. pylori* (37%), ВПЧ (28%), вирусы гепатитов В и С (25%) и ВЭБ (10%) [zur Hauzen, 2008].

Вакцины не обладают терапевтическим эффектом, если заражение входящими в их состав типами ВПЧ уже произошло ранее, до проведения иммунизации.

Вакцины от ВПЧ в целом безопасны, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция – обмороки у подростков после инъекции, если ее проводят в положении стоя. Противопоказанием к вакцинации является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины; состояниями, требующими предосторожности – текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее, а также беременность. Хотя прививки от ВПЧ не рекомендованы при беременности, тестирование на беременность перед прививкой не проводится, а в случае случайной вакцинации беременной никакие вмешательства не требуются. Вакцина может быть введена на фоне легких острых заболеваний, детям с иммуносупрессией, девочкам и женщинам с положительной или сомнительной цитологией мазка (тест Папаниколау), при наличии установленной ВПЧ-инфекции, аногенитальных бородавок или других связанных с ВПЧ поражений, а также во время грудного вскармливания [AAP RedBook 2018].

20. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ РОТАВИРУСА

Ротавирусная инфекция – повсеместно распространенная острая кишечная инфекция, являющаяся основной причиной тяжелых диарей с дегидратацией, в том числе в развитых странах, у детей младшего возраста часто требующая госпитализации для инфузионного восполнения потерь жидкости. Практически каждый ребенок переболевает ротавирусной инфекцией к возрасту 3-5 лет.

Выработку нейтрализующих антител способны индуцировать поверхностные белки ротавируса VP7 (выделяют 12 антигенов G-типа) и VP4 (выделяют 15 антигенов P-типа); около 90% случаев ротавирусной инфекции вызывают пять основных серотипов (G1P8, G2P4, G3P8, G4P8 и G9P8). Защита не серотип-специфическая, и выработка нейтрализующих антител к одному из серотипов обеспечивает перекрестную защиту к остальным.

Тип вакцины: живая аттенуированная. В разработке вакцины инактивированные или на основе VLPs, а также комбинированные вакцины от рота- и норовирусной инфекций.

ВОЗ рекомендует включение вакцины от ротавирусной инфекции в НПИ всех стран, считая ее приоритетной, особенно в странах с высоким уровнем летальности от ротавирусного гастроэнтерита. Согласно инструкциям производителя, курс вакцинации проводят у детей в течение возрастного периода от 6 до 32 недели. По мнению ВОЗ, хотя ранняя иммунизация предпочтительна, проведение курса вакцинации возможно и в более позднем возрасте (например, если и первичную серию КДС-содержащих вакцин проводят по каким-либо причинам позже), но обычно

нет необходимости в вакцинации детей старше 2 лет [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от ротавирусной инфекции, WER 2013;88(5):49–64].

Таблица 20.1. Вакцины от ротавирусной инфекции

Вакцина*	Аббревиатура**	Характеристика вируса	Форма выпуска	Возраст 1-ой дозы	Число доз	Интервалы
RotaTeq (MSD) 2006	RV5	Реассортант человеческого и бычьего (серотипы G1-4P7)	Раствор	6-12 недель	3 дозы	4-10 недель
Rotarix (GSK) 2008	RV1	Человеческий (серотипы G1P8)	Лиофилизат	6-15 недель	2 дозы	≥4 недель

Примечания: *ВОЗ преqualифицированы также вакцины Rotasiil (Serum Institute of India) и Rotavac (Bharat Biotech); **обе вакцины защищают от различных серотипов ротавируса (названия RV1 «моновалентная» и RV5 «пятивалентная» не говорят о широте спектра профилактического действия)

Схема вакцинации: первую дозу детям следует ввести как можно скорее после возраста 6 недель (RV5 – с 6 по 12 неделю, RV1 – с 6 по 15 неделю), максимальный возраст для введения последней дозы – 32 недели. Интервал между дозами должен составлять ≥4 недель (4-10 недель для RV5). Обычно вакцину от ротавирусной инфекции назначают одновременно с введением вакцины АКДС или комбинированных КДС-содержащих вакцин: – RV1 с первой и второй дозами, RV5 – с первой, второй и третьей дозами.

Недоношенных ≥27 недель следует прививать в соответствии с хронологическим возрастом по обычной схеме с введением первой дозы в возрасте ≥6 недель (также см. главу 25).

Путь введения: только для приема внутрь (также см. главу 6); запрещено парентеральное применение. Вакцину от ротавирусной инфекции можно применять вне зависимости от приема пищи или любой жидкости, включая грудное молоко. Не следует смешивать ее с другими растворами и вакцинами в одной емкости.

Вакцины показывают высокую иммуногенность по достижению уровня IgA к ротавирусам в сыворотке крови (около 96%). Клиническая эффективность вакцин состоит в обеспечении защиты от тяжелого течения ротавирусного гастроэнтерита, но не от заражения вирусом или развития инфекции. Так, вакцинация снижает заболеваемость тяжелой ротавирусной инфекцией на 80-90% в развитых странах и на 40-60% в странах с высоким уровнем детской смертности. Кормление грудью и недоношенность (<37 недель) не оказывают значимого влияния на эффективность вакцинации. Напряженный иммунитет сохраняется по крайней мере в течение 2 лет. В целом, заболеваемость ротавирусной инфекцией у детей до 2 лет жизни снижается примерно на 60%, а частота госпитализаций детей в развитых странах (например, в США и

Соединенном Королевстве) на 70-86%, хотя в ряде стран эффект по снижению частоты госпитализаций не показан.

Безопасность. Первая живая вакцина от ротавирусной инфекции (RotaShield компании Wyeth) вышла на рынок в 1998 году, но была отозвана через 9 месяцев применения из-за серии случаев инвагинаций кишечника у привитых детей (1/ 12 000 вакцинированных). Частота инвагинаций зависела от возраста, в котором ребенок получил первую дозу прививки (не было случаев инвагинации у начавших вакцинацию в возрасте до 2 месяцев, большинство случаев зарегистрировано у начавших вакцинацию в возрасте 3-6 месяцев). Новые вакцины (Ротатек, Ротарикс) в широких контролируемых исследованиях не показали повышения частоты инвагинаций, однако в ряде постмаркетинговых исследований (хотя и не всех) было показано небольшое повышение риска инвагинации (около 1-2/ 100 000 вакцинированных) вскоре после введения первой дозы. ВОЗ полагает, что выгоды от вакцинации (защита от тяжелой диареи и смерти) намного превышают риск инвагинации. Несмотря на небольшое повышение риска инвагинации, ВОЗ называет вакцины от ротавирусной инфекции вполне безопасными и хорошо переносимыми. Персоналу следует уметь распознавать признаки дегидратации и инвагинации кишечника и своевременно направлять детей на оказание медицинской помощи. Органам управления здравоохранением следует убедиться в существовании налаженной системы фармаконадзора для оценки частоты случаев инвагинации после внедрения вакцины, равно как и эффекта от вакцинации по снижению тяжелых диарей и госпитализаций у детей.

Поскольку вакцина является живой, ее предпочтительно вводить не ранее чем через 42 дня после трансфузии препаратов крови, включая иммуноглобулин.

Таблица 20.2. Противопоказания к вакцинации от ротавируса и состояния, требующие предосторожности [AAP RedBook 2018, в модификации]

Противопоказания	Состояния, требующие предосторожности	Состояния, при которых вакцину следует ввести, если она показана
Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины. Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД). Внутритрубное воздействие модификаторов биологического ответа, таких как анти-ФНО	Текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее. Иммуносупрессия (кроме ТКИД). Эпизод инвагинации в анамнезе; пороки развития кишечника. Хронические заболевания ЖКТ в стадии обострения. Spina bifida или экстрофия мочевого пузыря	Грудное вскармливание. Наличие иммунодефицита у члена семьи. Недоношенные. Наличие беременности у члена семьи

21. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ГЕПАТИТА А

Гепатит А – острая вирусная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи, проявляющаяся поражением печени (существуют бессимптомные и манифестные формы в виде острого гепатита, который редко может приводить к острой печеночной недостаточности). За последние годы в Беларуси заболеваемость гепатитом А снизилась, и по оценке ВОЗ, наша страна относится к регионам со средней эндемичностью: уровень иммунных среди детей 10-14 лет находится ниже среднего (40-59% иммунных), а уровень восприимчивых среди взрослых 35-44 лет является средним (20-39%). Поскольку гепатит А у взрослых протекает тяжелее чем у детей, переход региона от высокой эндемичности к средней, ведущий к смещению заболеваемости в более старшие возрастные группы, может вести к увеличению частоты тяжелых заболеваний.

Типы вакцин: инактивированные формальдегидом с алюминиевым адьювантом (известны с 1995, используют повсеместно) и живые ослабленные вакцины (известны с 1986, на настоящее время производят только в Китае). Инактивированные вакцины разных производителей взаимозаменяемы. Инактивированные вакцины могут быть комбинированными (например, ГА+ГВ).

Таблица 21.1. Инактивированные вакцины от гепатита А

Тип вакцин	Зарегистрированные в Беларуси	Возраст начала	Схема вакцинации	Постконтактная профилактика
Инактивированные	Аваксим (Sanofi Pasteur) Хаврикс (GSK) Альговак-М (РФ)	≥12 месяцев	0-(6-12) месяцев (max до 36 месяцев)	Как можно раньше, но не позже 2 недель от контакта (~80% эффективность)

Показания. ВОЗ рекомендует выбирать стратегию вакцинации от гепатита А в зависимости от уровня эндемичности страны [позиционный документ ВОЗ по вакцинам от гепатита А, WER 2012;87(28-29):261–76]:

- в высокоэндемичных странах, где иммунитет в результате естественной инфекции обычно приобретают уже младшие дети (≥90% к 10 годам), проведение рутинной вакцинации не рекомендовано;

- в странах, находящиеся на переходном этапе от высокой к средней эндемичности (≥50% серопозитивных к 15 годам, но <90% к 10 годам), когда может наблюдаться повышение заболеваемости, ВОЗ рекомендует как проведение рутинной вакцинации, так и введение однократной дозы вакцины всем членам локальных сообществ (и детям, и взрослым) при выявлении случаев заболевания с целью борьбы со вспышками;

- в условиях низкой (≥50% серопозитивных к 30 годам, но <50% к 15 годам) и очень низкой эндемичности (<50% серопозитивных к 30 годам) следует рассмотреть возможность целевой вакцинации групп риска.

Так, американский CDC рекомендует вакцинировать от гепатита А только лиц, имеющих факторы повышенного риска заражения: медицинские (лица с хроническими заболеваниями печени и лица, получающие факторы свертывания крови), поведенческие (мужчины, имеющие секс с мужчинами, и лица, употребляющие инъекционные наркотики), профессиональные (лица, работающие с вирусом в условиях лаборатории), а также связанные с путешествиями (путешествующие в страны с высокой или средней эндемичностью, либо планирующие усыновить ребенка из этих стран). К группам риска тяжелого течения гепатита А ВОЗ относит пожилых и/ или лиц с иммунодефицитами.

В Беларуси регламентировано проведение прививок от гепатита А по эпидемическим показаниям контактными лицам [приказ МЗ РБ от 17.05.2018 №42]; в городе Минске с 2008 года проводят рутинную вакцинацию детей от гепатита А.

Схема вакцинации: вакцину вводят детям старше 12 месяцев и взрослым, по двухдозовой схеме с интервалом 6-12 (max до 36) месяцев. Согласно календарю прививок города Минска, вакцину вводят детям в 18 и 24 месяца, а также ранее непривитым дошкольникам с интервалом 6 месяцев.

Путь введения: внутримышечно.

Эффективность вакцинации. Защитный титр антител после введения двух доз вакцины формируется у $\geq 95\%$ привитых (причем у 80% уже через 2 недели после введения первой дозы). Вакцины против гепатита А могут быть менее эффективными у пожилых людей или людей с иммунодефицитом. Оценочная медианная длительность протективного иммунитета составляет 45 лет (и его следует считать потенциально пожизненным), то есть введение дополнительных бустеров после первичной серии вакцинации не требуется. Длительный иммунитет вероятно формируется и после введения одной дозы вакцины (по крайней мере 4-11 лет).

Противопоказанием к введению инактивированной вакцины от гепатита А является тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на предыдущую дозу вакцины или на компонент вакцины; к состояниям, требующим предосторожности, относится текущее острое заболевание средней или тяжелой степени с лихорадкой или без нее [AAP RedBook 2018]. Инактивированные вакцины в целом безопасны, в случае показаний введение инактивированной вакцины от гепатита А может рассматриваться и для беременных.

Пассивная иммунизация. Нормальный человеческий иммуноглобулин может быть использован для постконтактной профилактики, но приоритет и в этом случае отдается вакцинации.

22. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Клещевой энцефалит (КЭ) – это вирусная инфекция, передающаяся клещами и проявляющаяся широким спектром состояний от острого лихорадочного заболевания до поражения нервной системы в виде менингита и/или энцефалита. Специфичность возбудителя к переносчику (клещи *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus*) обуславливает эндемичность ареала распространения в Евразии. В Беларуси встречается западный вариант КЭ, для которого (в сравнении с восточным) характерно более легкое течение и невысокая частота неврологических последствий.

Тип вакцины: инактивированная.

Таблица 22.1. Вакцины от КЭ, зарегистрированные в Беларуси и некоторые другие

Вакцина	Производитель	Форма выпуска	Дозировка	
			Взрослые	Дети
ТикоВак	Baxter (Immune AG) Австрия	сусп. для в/м введен. шприц	0,5 мл (2,38 мкг)	Тиковак Джуниор 0,25 мл (1,19 мкг) (1-16 лет)
Энцекур	Novartis (Chiron Behring) Германия	сусп. для в/м введен. шприц	0,5 мл (1,5 мкг)	Энцекур Детский 0,25 мл (0,5 мкг) (1-11 лет)
Энцевир	НПО Микроген (филиал Вирион) Россия	сусп. для в/м введен. амп.	0,5 мл (1 доза ИФА \geq 1/128)	Энцевир Нео Детский 0,25 мл (0.3-1.5 мкг) (3-17 лет)
Клещ-Э-вак	ПИПВЭ им. Чумакова Россия	сусп. для в/м введен. амп.	0,5 мл (1 доза ИФА \geq 1/128)	0,25 мл (1 доза ИФА \geq 1/128) (0-16 лет)
Культуральная конц. очищенная сухая инакт. вакцина	ПИПВЭ им. Чумакова Россия	лиофилизат для приготовления сусп. в амп. или фл.	0,5 мл (1 доза ИФА \geq 1/128) или 1 мл (2 дозы)	-

Группами физических лиц, подлежащих прививкам от КЭ в Беларуси [постановление МЗ РБ от 17.05.2018 №42], являются: работники лесоустроительных организаций, выполняющие работы на территориях национального парка Беловежская пуца, Березинского биосферного заповедника и других энзоотичных территориях.

Таблица 22.2. Схемы вакцинации от КЭ

Схема	Первичная серия вакцинации	Бустеры
Стандартная	Две прививки с интервалом (2 нед)- 1-3 мес, в холодное время года (ноябрь-декабрь), не позднее 14 дней до начала периода активности клещей (март-апрель); Третья прививка – через 9-12 мес после второй	Бустер каждые 3 года, или первые три года ежегодно перед эпидсезоном, затем каждые 4 года
Ускоренная	0–7–21 дней	Первый бустер через 12-18 мес

Схема вакцинации: первичная серия состоит из трех прививок, с последующим введением бустеров.

Путь введения: внутримышечно.

Для экстренной профилактики КЭ у невакцинированных лиц в случае присасывания клещей в очагах КЭ и в регионах распространения восточного варианта КЭ, а также в случае лабораторного заражения вводят специфический противоклещевой иммуноглобулин в сроки не позднее 4 дня от контакта. Возможно введение иммуноглобулина одновременно с вакциной.

Таблица 22.3. Человеческие иммуноглобулины против КЭ*

IG	Производитель	Состав	Дозировка
FSME-Bulin	Baxter (Immune AG) Австрия	90% γ -глобулина (РТГА 1/2 560 при пороге 1/640) фл. 1, 2, 5, 10 мл	До посещения очага – 0,005 мл/кг После укуса в течение 48 ч – 0,01 мл/кг, от 48 до 96 ч – 0,02 мл/кг
Иммуно- глобулин человека против КЭ	НПО Микроген Россия	10-16% белка (РТГА \geq 1:80 /мл) амп. 1 и 3 мл	0,1 мл/кг не позднее 72 ч от укуса

Примечание: *также существует IG против КЭ из сыворотки лошади.

Противоклещевой иммуноглобулин не обладает терапевтическим действием и не используется для лечения КЭ.

23. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ЖЕЛТОЙ ЛИХОРАДКИ

Желтая лихорадка (ЖЛ) – это вирусная геморрагическая лихорадка, передающаяся комарами и проявляющаяся лихорадкой, геморрагическим синдромом и желтухой. Летальность среди неиммунных приезжих составляет до 70%. Специфичность возбудителя к переносчику (*Aedes aegypti*) обуславливает эндемичность ареала распространения, ограничивающегося рядом стран Африки, Центральной и Южной Америки (для въезда и выезда из некоторых из них, согласно Международным медико-санитарным правилам, требуется наличие сертификата о прививке от ЖЛ).

Тип вакцины: живая аттенуированная лиофилизированная. ВОЗ преквалифицированы зарегистрированная в Беларуси вакцина производства ФНЦИРИП им.Чумакова (РФ), вакцины Sanofi Pasteur (Франция), Institut Pasteur de Dakar (Сенегал) и Bio-Manguinhos/Fiocruz (Бразилия).

Схема вакцинации: вакцина вводится однократно в течение жизни, повторных доз не требуется. Путь введения: подкожно или внутримышечно. Иммунитет формируется через 10 суток после вакцинации (начало действия сертификата о прививке). Эффективность вакцинации близка к 100%.

Показания к вакцинации: дети \geq 9 месяцев и взрослые, проживающие в странах и регионах с риском заражения ЖЛ, или путешественники в эндемичные страны.

Противопоказания к вакцинации от ЖЛ [AAP RedBook 2018]: тяжелая аллергия к компонентам вакцины, возраст до 6 месяцев, ВИЧ-инфекция симптомная и при CD4 <200 клеток/мкл (<15% у детей до 6 лет), заболевания тимуса с иммунодефицитом, первичные Т-клеточные или комбинированные иммунодефициты, злокачественные новообразования, после трансплантации костного мозга и солидных органов, иммуносупрессивная и иммуномодулирующая (модификаторы биологического ответа) терапия. Состояния, требующие предосторожности: возраст 6-8 месяцев и ≥60 лет, ВИЧ-инфекция бессимптомная и при CD4 200-499 клеток/мкл (15-24% у детей до 6 лет), беременность (при наличии показаний можно рассмотреть введение во 2-3 триместрах), кормление грудью.

Вакцинацию с выдачей сертификата проводят в 19-й городской поликлинике Минска (Республиканский прививочный кабинет против желтой лихорадки), каб. № 701А, тел. (+37517) 2670722.

24. ВАКЦИНАЦИЯ ОТ COVID-19

Поскольку имеющиеся методы контроля COVID-19 в виде соблюдения респираторного этикета, социального дистанцирования и изоляции заболевших оказались не в состоянии остановить пандемию, достаточно быстро весь мир включился в гонку по разработке и выводу на рынок вакцин. Было показано, что антитела к АПФ2-рецептор-связывающему домену [RBD] белка шипа [spike protein] коронавируса SARS-CoV-2 обладают вируснейтрализующим действием. Протективные антитела появляются в ранние сроки почти у всех переболевших COVID-19, но длительность защиты в реальных условиях требует дополнительной оценки. Была показана возможность создания более напряженного и стойкого иммунного ответа после вакцинации, чем после перенесенной инфекции, а также было отвергнуто опасение о возможности вызванного вакциной антитело-зависимого усиления заболевания. Отслеживание изменений генома SARS-CoV-2 в процессе его глобальной циркуляции [см. <https://nextstrain.org/ncov/global>] позволило сделать заключение, что структура RBD достаточно консервативна и не следует ожидать формирования сдвиговых мутаций (по типу реассортации вируса гриппа, приводящей к ускользанию из-под поствакцинального иммунного ответа), при этом накопление дрейфовых мутаций вероятно и их влияние на эффективность вакцинации требует дальнейшей оценки.

Вакцины кандидаты были созданы на разнообразных платформах: классических – например, на основе инактивированного вируса, или рекомбинантных белков, и инновационных – например, на основе аденовирусных нереплицирующихся векторов, или мРНК. Актуальное состояние вакцин, вышедших на рынок, а также находящихся в доклинических и клинических испытаниях, можно отслеживать на различных ресурсах, например, на созданном ВОЗ [Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>].

Таблица 24.1. Вакцины от COVID-19, лидирующие по использованию в клинической практике [NYT Coronavirus Vaccine Tracker, на 21.06.2021]

Производитель (вакцина)	Тип вакцины	Число доз	Эффективность, %	Хранение	Экстренное разрешение/ одобрение на использование		
					ВОЗ ¹	ЕС ²	Другие страны
Pfizer-BioNTech (Comirnaty)	мРНК	2	91,3	-25-15 °С	Да	Да	США, Канада, СК, Австралия, Израиль и >60 других
Moderna (mRNA-1273)	мРНК	2	94,1	-20°С	Да	Да	США, Канада, СК, Израиль и >10 др.
Институт Гамалеи (Гам-Ковид-Вак, ⁴ Спутник V)	Ad26, Ad5 ³	2	91,6	+2+8°С или заморозив	--	--	Россия, Беларусь, ОАЭ, Аргентина, Мексика, Венгрия, Иран и >15 других
Oxford-AstraZeneca (Vaxzevria, Covishield)	ChAdOx1 ³	2	76	+2+8°С	Да ⁵	Да	СК, Индия, Австралия, ЮАР, Южная Корея, ОАЭ и >70 других
CanSino (Convidecia)	Ad5 ³	1	65,3	+2+8°С	--	--	Китай, Мексика, Чили, Аргентина, Венгрия и ряд др.
Johnson&Johnson (Janssen Ad26.COVS.S)	Ad26 ³	1	64-72	+2+8°С	Да	Да	США, Канада, ЮАР, Бразилия, Южная Корея и ряд других
НПО Вектор (Эпивак Корона)	Белковая	2	>90	+2+8°С	--	--	Россия, Туркменистан
Novavax (NVX-CoV2373, Covavax)	Белковая	2	90,4	+2+8°С	--	--	--
Sinopharm-Beijing IBP (BBIBP-CorV)	Инактивированная	2	78,1	+2+8°С	Да	--	Китай, Бахрейн, ОАЭ, Непал, Перу, Венгрия и ряд др.
SinoVac (CoronaVac)	Инактивированная	2	50-91	+2+8°С	Да	--	Китай, Бразилия, Чили, Турция, Индонезия, Гонконг, Украина и ряд др.
Bharat Biotech (Covaxin)	Инактивированная	2	КИ-3	+2+8°С	--	--	Индия, Иран, Бразилия, Мексика, Аргентина и ряд др.

Примечания:

Все указанные в таблице вакцины предназначены для внутримышечного введения.

¹ Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process, <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid-19>;

² <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized>;

³ реплицирующийся аденовирусный вектор;

(продолжение примечаний – на следующей странице)

⁴ вакцина «Гам-КОВИД-Вак» допущена к медицинскому применению в Беларуси по процедуре условной регистрации (которая возможна для ЛС, используемых с целью «профилактики жизнеугрожающих заболеваний... при отсутствии эффективных методов оказания медицинской помощи» [Закон об обращении ЛС]), сроком на 1 год; ⁵ включая вакцину производства SK Bioscience (Корея) и Serum Institute of India (Covishield, Индия).

Текущими опасениями и вызовами при разработке, исследованиях и внедрении вакцин являются: возможная нейтрализация нереплицирующихся векторных вакцин на основе аденовируса имеющимися в организме анамнестическими антителами, требования к низкотемпературному хранению некоторых вакцин, организация вакцинации при использовании вакцин в многодозовых флаконах, вопрос доверия общества в условиях пресса правительств в разных странах мира на фармкомпания и регуляторные органы, выдача рядом стран разрешений на клиническое применение вакцин не завершивших 3 фазу клинических испытаний. Вируснейтрализующая активность сыворотки против отдельных новых вариантов SARS-CoV-2 у привитых может быть несколько ниже, но пока остается достаточной для обеспечения защиты; тем не менее вызовом остается слежение за появлением и циркуляцией новых антигенных вариантов с оценкой эффективности вакцинации. Ряд выдвинутых гипотез в отношении вакцинации требует проверки, включая возможное влияние на проявления постковидного синдрома. Проспективной оценки требует также длительность сохранения поствакцинального иммунитета и необходимость использования бустеров в дальнейшем.

Показания к вакцинации: выделяют целевую группу первого приоритета (медицинские работники, полиция и военные, работники служб жизнеобеспечения), второго приоритета (лица ≥ 80 лет, лица 60-79 лет с или без сопутствующей патологии, беременные) и наконец третьего приоритета (здоровые взрослые 20-59 лет, подростки и дети 5-19 лет, дети первых 4 лет) [BMJ 2020;371:m4704].

Следует предлагать вакцинацию независимо от предшествующей симптоматической или бессимптомной инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе. Тестирование на вирусы для оценки острой инфекции SARS-CoV-2 или серологическое тестирование для оценки предшествующей инфекции не рекомендуется. Хотя не существует рекомендуемого минимального интервала между перенесенной инфекцией и вакцинацией, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск повторного инфицирования SARS-CoV-2 в течение нескольких месяцев после первоначального заражения невелик, но со временем может возрасти из-за ослабления иммунитета. Таким образом, пока запас вакцины остается ограниченным в сравнении с высокой численностью приоритетных групп, люди с недавно задокументированной острой инфекцией SARS-CoV-2 могут временно отложить вакцинацию, осознавая, что позже со временем риск повторного заражения и, следовательно, потребность в вакцинации будет возрастать.

Таблица 24.2. Промежуточные рекомендации по вакцинации от SARS-CoV-2 [CDC, <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>]

Клиническая ситуация	Промежуточная рекомендация
Вакцинация от COVID-19 после перенесенной инфекции COVID-19	Формально отсрочка введения вакцины не показана, однако вакцинация может быть отложена на 90 дней с учетом того что в этот период переболевшие обычно еще имеют серопротективный титр антител, и в условиях ограниченного количества доступных доз вакцины ее следует использовать для более приоритетных групп населения
Введение 2-ой дозы из двухдозовой серии вакцины от COVID-19, если после 1-ой дозы человек заболел инфекцией COVID-19	Введение второй дозы вакцины показано; проводят после клинического выздоровления и завершения периода изоляции
Введение вакцины от COVID-19 с целью экстренной профилактики	Не показано (поскольку из-за короткого инкубационного периода экстренная вакцинация не способна обеспечить контроль вспышки инфекции)
Беременность	Беременные могут принять личное решение о введении вакцины, с учетом того что предварительный опыт использования вакцин у беременных не показал их негативного влияния
Интервалы между вакциной от COVID-19 и другими вакцинами	Формально интервал не требуется (поскольку все вакцины от COVID-19 неживые), однако с учетом недостатка исследовательских данных по эффективности и безопасности такого сочетания, рекомендовано соблюдение интервала 14 дней

Вакцины от COVID-19 достаточно безопасны. На старте прививочных кампаний звучали спекуляции насчет высокого числа «умирающих после прививки», что является примером классической логической ошибки “post hoc ergo propter hoc”: действительно, смертность среди пожилых, особенно среди людей старше 80 лет, более высока чем у молодых людей, но в своей возрастной группе она много ниже среди привитых. То же касается и частоты тромботических событий после применения некоторых вакцин на основе аденовирусных векторов.

В постмаркетинговом исследовании мРНК-вакцин показана высокая частота легких и умеренных нежелательных реакций в виде боли в месте инъекции, слабости, головной боли и миалгий, а также лихорадки: те или иные симптомы имели 70-80% привитых. Частота развития анафилаксии после прививки оценена как 4,7 на миллион введенных доз вакцины Pfizer-BioNTech и 2,8 на 1 миллион доз вакцины Moderna. После введения 13,6 млн доз мРНК-вакцин всего было зарегистрировано 640 серьезных нежелательных реакций (0,0047% привитых).

Все имеющиеся в клинической практике вакцины от COVID-19 являются неживыми (включая основанные на нереплицирующихся аденовируных векторах, которые некоторые медиа ошибочно называют

живыми), поэтому не имеют характерных для живых вакцин ограничений по использованию у пациентов с иммунодефицитами.

Эффективность и безопасность вакцин от COVID-19 в педиатрии продолжает изучаться (при одобрении лекарственных средств для взрослых в ЕС и США предусмотрено обязательное утверждение плана проведения исследований в педиатрии). Так, результаты исследования вакцин Pfizer-BioNTech и Moderna у детей 12-15 лет продемонстрировали их высокую эффективность и достижение более высоких титров вируснейтрализующих антител чем в группе лиц 16-25 лет.

Многие страны в настоящее время планируют с помощью вакцинации сформировать коллективный иммунитет. Исходя из оценки заразности вируса ($R_0 = 2,5$), для прекращения его распространения в популяции следует достичь уровня коллективного иммунитета около 60% (его обеспечат лица, приобретшие иммунитет как в результате перенесенной инфекции, так и в результате вакцинации). Демонстрируемая в исследованиях эффективность вакцин на уровне 65-95% по сероконверсии позволяет рассчитывать на создание коллективного иммунитета при широком охвате вакцинацией.

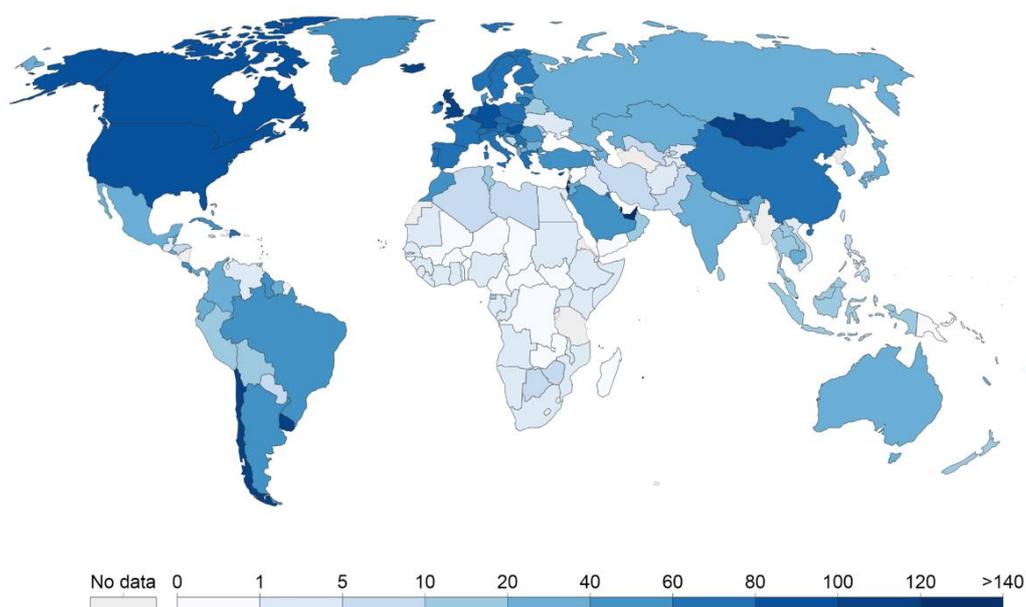


Рисунок 24.1. Число введенных доз вакцины от COVID-19 на 100 человек [Our World in Data, на 21.06.2021]

Определенные усилия предпринимают для обеспечения разумной доступности вакцин в различных регионах мира. Например, создана инициатива COVAX, которую координирует CEPI, ГАВИ и ВОЗ как часть ускорителя Access to COVID-19 Tools (ACT): она направлена на поддержку исследований, разработки и производства широкого спектра вакцин-кандидатов от COVID-19, а также на переговоры с производителями о снижении цен [<https://www.gavi.org/covax-facility>].

Пандемия COVID-19 повлияла на оказание плановой медицинской помощи, в том числе на реализацию программ рутинной иммунизации. В начале пандемии в большей части стран Европы была сохранена рутинная вакцинация детей до 2 лет, но была приостановлена вакцинация старших детей. В Беларуси в марте 2020 плановую вакцинацию взрослого и детского населения было рекомендовано ограничить с учетом имеющихся возможностей (и в ряде поликлиник она была приостановлена), но уже с начала июня проведение плановых прививок было возобновлено в полном объеме. В настоящее время ВОЗ рекомендует проводить все плановые профилактические прививки во время пандемии COVID-19 в соответствии с графиком. Возможный контакт с источником инфекции не является противопоказанием для проведения плановой иммунизации. Лица, перенесшие COVID-19, могут получать рутинные вакцины сразу после разрешения клинических проявлений заболевания.

Таблица 24.3. Промежуточные рекомендации по рутинной вакцинации в период пандемии [CDC, <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>]

Клиническая ситуация	Промежуточная рекомендация
Введение вакцин контактным с инфекцией COVID-19	Введение всех вакцин проводят без дополнительных ограничений
Введение вакцин из НКП после перенесенной инфекции COVID-19	После клинического выздоровления и завершения периода изоляции
Введение вакцин после использования иммунных препаратов для лечения COVID-19 (нормальный иммуноглобулин, плазма реконвалесценто́в)	Требуется интервал перед введением живых вакцин (КПК), но не требуется интервал до введения неживых вакцин, в том числе вакцин от COVID-19

Вакцинация от гриппа и пневмококка рекомендована как интегральный компонент подготовки к последующим волнам пандемии COVID-19, поскольку вероятно наложение пиков заболеваемости гриппом и COVID-19, имеется схожесть групп риска тяжелого течения обеих инфекций (пожилые, лица с сопутствующей соматической патологией, включая ожирение, лица находящиеся в учреждениях длительного пребывания), описано более тяжелое течение COVID-19 при ко-инфекции с гриппом, а также высока частота банальных пневмококковых пневмоний в исходе обеих вирусных инфекций.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

25. ВАКЦИНАЦИЯ НЕДОНОШЕННЫХ И ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Недоношенные (рожденные раньше полных 37 недель гестации) и дети с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г) за несколькими исключениями получают все рутинно рекомендованные вакцины, как и доношенные новорожденные с обычной массой тела, причем в те же сроки согласно хронологическому возрасту. Несмотря на то, что исследования демонстрируют некоторое снижение иммунного ответа на ряд вакцин при использовании у новорожденных с очень низкой массой тела (<1500 г) и с очень малым гестационным возрастом (<29 недель гестации), большинство недоношенных, включая получающих дексаметазон при бронхолегочной дисплазии, развивают достаточный протективный иммунитет. Дозировки вакцин используются такие же, как и для доношенных новорожденных.

Переносимость вакцинации у недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении в целом такая же, как и у недоношенных. У детей с экстремально низкой массой тела при рождении (<1000 г) описаны более частые эпизоды апноэ и брадикардии со снижением сатурации после использования АКДС (но не АаКДС), а также при использовании комбинированной вакцины АаКДС-ГВ-ИПВ-ХиБ. При этом никакого значимого негативного влияния на последующее клиническое состояние ребенка эти кардиоваскулярные события не оказывали. Предрасполагающими факторами развития апноэ после вакцинации являлись эпизод апноэ в период 24 часов до вакцинации, меньший гестационный возраст, масса тела <2000 г на момент вакцинации и оценка по шкале Score of Neonatal Acute Physiology II <10 баллов; таких детей рекомендуют наблюдать в течение 48 часов после вакцинации, если они находятся в отделении.

Стабильные недоношенные дети, которые остаются госпитализированными к хронологическому возрасту 2 месяцев, должны получать все инактивированные вакцины согласно НКП. Под словом «стабильные» имеют в виду детей, которые на настоящий момент не получают лечение серьезной инфекции, не имеют метаболических нарушений, острой почечной, сердечно-сосудистой, респираторной, неврологической патологии и демонстрируют четкое выздоровление и прибавку в физическом развитии. Введение живой ротавирусной вакцины откладывают до выписки, с целью предотвращения потенциального внутрибольничного распространения вакцинного вируса. Рекомендуется использование комбинированных вакцин с целью снижения числа инъекций; при отсутствии возможности использования комбинированных шестикомпонентных вакцин у госпитализированного недоношенного ребенка, если при этом возникают сложности в проведении 3 или 4 инъекций одновременно, вакцины могут быть введены последовательно с любыми интервалами (для инактивированных вакцин не требуется выдерживание 1-месячного интервала между инъекциями); ААР считает

достаточным 2-недельный интервал, чтобы избежать наложения возможных местных реакций.

На введение вакцины от гепатита В стабильные новорожденные с массой тела <2000 г демонстрируют более низкий, но достаточный для защиты эффект. В первые 12 часов после рождения им вводят «нулевую» дозу вакцины от гепатита В, а с хронологического возраста 1 месяц стартуют вакцинацию от гепатита В по стандартной схеме, используя трех- или четырехдозовое (в случае применения комбинированных вакцин) введение вакцины. Схемы вакцинации могут не отличаться для детей, рожденных HBsAg-позитивными матерями (как это регламентировано, например, в НКП США), либо может использоваться «экстренная» схема 0–1–2–12 мес (как это регламентировано, например, в НКП Беларуси).

Поскольку все недоношенные дети имеют повышенный риск осложнений гриппа, с хронологического возраста 6 месяцев им показана вакцинация от гриппа (как только становится доступной сезонная вакцина); следует ввести две дозы вакцины с интервалом 1 месяц (поскольку младенца вакцинируют от гриппа впервые, подробнее см. главу 18). Также следует привить от гриппа тех, кто окружает ребенка: совместно проживающих членов семьи, ухаживающих за ребенком лиц, персонал больницы (стратегия кокона).

Поскольку недоношенные до момента завершения первичной серии вакцинации от коклюша (по сути до возраста 6 месяцев) имеют повышенный риск развития коклюша и его осложнений, следует привить бесклеточной коклюшной вакциной (Tdap) персонал больницы, оказывающий помощь беременной и новорожденному, а также совместно проживающих членов семьи. В ряде стран вакцинацию от коклюша (Tdap) рутинно получают беременные в срок 27-36 недель, а также все проживающие с ними небеременные подростки и взрослые однократно.

Недоношенным с гестационным возрастом <29 недель, новорожденным с врожденными пороками сердца и хронической легочной патологией может быть показано ежемесячное профилактическое введение паливизумаба (моноклоновые антитела к РСВ). Паливизумаб никак не взаимодействует с вакцинами, используемыми для рутинной вакцинации.

26. ВАКЦИНАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Беременность – это время возможностей, в том числе возможности защитить мать и будущего ребенка от ряда инфекционных болезней путем вакцинации. Доступность врачебного наблюдения беременных делает эту возможность легко реализуемой.

Советы беременным по защите от инфекций и вакцинации подразумевают акцент на безопасности [CDC].

1. Следует снизить риск контакта беременной с инфекциями:

- избегать путешествий в регионы высокого риска (например, где есть желтая лихорадка);

- убедиться, что члены семьи привиты согласно НКП (стратегия кокона);
 - поддерживать гигиенические навыки.
2. Не следует использовать живые вакцины:
- существует риск развития ВА заболевания и теоретический риск для плода;
 - рекомендовано избегать беременности в течение 28 дней после введения живой вакцины (опросить и информировать женщину);
 - однако в случае наступления беременности ее прерывание не показано, поскольку в реальном мире не было описано тератогенности при случайном введении беременным вакцин КПК, ВО, ЖЛ, ОПВ.

Таблица 26.1. Когда лучше привиться в контексте беременности [CDC]

При подготовке к беременности	Во время беременности	После родов
<ul style="list-style-type: none"> ▪ В рамках календаря ▪ По эпид показаниям (путешественники) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Грипп (нельзя привить заранее, поскольку прививки появляются только накануне эпидсезона) ▪ Коклюш (основная цель – защита ребенка первых месяцев жизни) ▪ Срочная защита беременной: столбняк, дифтерия, плюс (в определенных регионах) ЖЛ, менингококк 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Любые, в том числе кормящей матери
	Противопоказаны живые вакцины: КПК за ≥ 3 месяца до беременности (США за ≥ 4 недель), живая гриппозная	Противопоказана вакцина от ЖЛ (если нет экстренных показаний)

При подготовке к беременности следует убедиться, что выполнены все вакцины согласно НКП. В целом, наиболее актуальными инфекциями с позиций защиты беременной и новорожденного являются столбняк, грипп, ХиБ, пневмококковая и менингококковая инфекции, стрептококк группы В (*S.agalactiae*), коклюш и РСВ – от ряда из этих инфекций имеются эффективные прививки.

Во время беременности рутинно показана инактивированная вакцина от гриппа (IV), а во многих странах – также и бесклеточная коклюшная вакцина (Tdap).

ВОЗ относит беременных к группе наивысшего приоритета для вакцинации от гриппа; вакцина может быть введена на любом сроке беременности, сразу как только появляется новая вакцина для предстоящего сезона.

В США, Австралии, Соединенном Королевстве и многих странах Европы все беременные независимо от прививочного статуса получают вакцинацию от коклюша (Tdap) однократно в 27-36 недель при каждой беременности. Пик антител достигается через 2 недели после вакцинации. Вакцинация не оказывает негативного влияния на течение беременности, срок родоразрешения и на вес ребенка при рождении. Вакцина Tdap

безопасно используется у беременных в Африке в течение десятилетий для элиминации столбняка новорожденных.

Живые вакцины КПК и ВО не противопоказаны кормящей матери и детям беременной женщины, поскольку вакцинные вирусы не передаются с грудным молоком и при бытовых контактах.

27. ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Особенности вакцинации детей с иммунодефицитами:

1) Нуждаются в защите в большей степени, чем лица с нормальным иммунным статусом, поскольку имеют высокий риск развития банальных инфекций (вводят не только рутинные, но и ряд дополнительных вакцин).

2) Субоптимальность ответа на вакцинацию, которая зависит от вида иммунодефицита и степени его выраженности (может потребоваться выбор оптимального времени вакцинации, контроль поствакцинальных титров антител, введение бустерных доз).

3) Повышенный риск вакциноассоциированных (ВА) заболеваний (ограничение использования живых вакцин, в том числе семейными контактами). Живые вакцины: БЦЖ, ОПВ, коревая, КПК, ВО/ Zoster, ротавирусная, ЖЛ, брюшной тиф, аденовирусная.

В контексте вакцинации IDSA выделяет следующие группы детей с иммунодефицитами:

- первичные иммунодефициты (ПИД) с нарушениями отдельных звеньев иммунного ответа (фагоцитоза, системы комплемента, В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и комбинированные ПИД);

- вторичные иммунодефициты: ВИЧ-инфекция, трансплантация костного мозга и солидных органов, плановая иммуносупрессивная терапия, химиотерапия опухолей, терапия модификаторами биологического ответа (например, анти-ФНО) и системными стероидами;

- состояния с ограниченными иммунными дефектами (анатомическая или функциональная аспления, хроническая почечная недостаточность – ХПН/ гемодиализ);

- нарушение барьера ЦНС (кохлеарный имплант, врожденная дисплазия внутреннего уха, персистирующая коммуникация между СМЖ и носороотоглоткой).

Отклонение показателей иммунного статуса, не достигающее уровней, характерных для конкретного иммунодефицитного состояния, при отсутствии клинических проявлений иммунодефицита (тяжелых повторных бактериальных, грибковых или оппортунистических инфекций) не является противопоказанием к проведению профилактических прививок [Инструкция по тактике проведения профилактических прививок, приказ МЗ РБ от 03.03.2014 №191].

Таблица 27.1. Рекомендации по иммунизации детей с первичными иммунодефицитами [IDSA 2013]

ПИД с нарушением отдельных звеньев иммунитета	Рекомендации			
	Живые вакцины	Дополнительные вакцины	Субоптимальность ответа ¹	Пассивная профилактика
Фагоцитоза	Противопоказаны бактериальные	ПКВ, ХиБ	Ответ эффективен	
Системы комплемента	Могут использоваться	ПКВ, ХиБ, Мен	Ответ эффективен	
В-лимфоцитов	Противопоказаны все кроме КПК	ПКВ, ХиБ	Ответ субоптимальен, особенно на полисахаридные антигены	IVIg/ SCIG ²
Т-лимфоцитов и комбинированные	Противопоказаны все	ПКВ, ХиБ	Ответ субоптимальен	

Примечания: ¹ оптимальность ответа зависит от выраженности иммунодефицита; ²IVIg/ SCIG в заместительной дозе 0,2-0,4 мг/кг, ежемесячный контроль уровня сывороточного IgG.

Таблица 27.2. Рекомендации по иммунизации детей с вторичными иммунодефицитами и состояниями с ограниченными иммунными дефектами [IDSA 2013]

Состояния	Рекомендации
ВИЧ-инфекция	Ограничение живых вакцин: ОПВ → ИПВ, LAIV → ИВ; детям с ИС показана только КПК; детям без ИС вводят БЦЖ, КПК, ВО. Пассивная иммунопрофилактика: IVIG при тяжелой ИС и IgG < 4 г/л в дозе (0,2)-0,4 г/кг ежемесячно на период нахождения в зоне риска. Химиопрофилактика туберкулеза (по контакту; или при длительном сохранении ИС) и ранняя этиотропная терапия гриппа
Трансплантация костного мозга	Дети после трансплантации костного мозга считаются неиммунизированными и должны быть вакцинированы: убитыми вакцинами – через 12 месяцев; КПК – через 2 года (двукратно с интервалом в 1 месяц)
Трансплантация солидных органов	Инфекции наиболее значимы в первые 3 месяца после трансплантации (когда ИС максимальна), поэтому предпочтительна плановая вакцинация до внесения в лист ожидания
Плановая ИС терапия	Живые вакцины вводят за ≥4 недель до планируемой ИС (и следует воздержаться после и в первые 2 недели), инактивированные вакцины за ≥2 недель до иммуносупрессии
Химиотерапия опухолей	На фоне химиотерапии не вакцинируют (живые вакцины небезопасны, убитые низко иммуногенны); возможно введение специфических ИГ (например, VZIG). ¹ После химиотерапии убитые вакцины можно вводить сразу, живые – через 3 мес (ВО – через 12 мес) и после вакцинации определение титров антител; мало данных об иммуногенности полисахаридных вакцин
Модификаторы биологического ответа ²	Следует избегать первичного введения живых вакцин на фоне терапии. Низкая иммуногенность полисахаридных вакцин

(продолжение таблицы на следующей странице)

Состояния	Рекомендации
Системные стероиды ³	Убитые вакцины вводят сразу после завершения курса. Живые вакцины вводят через 1 месяц после отмены терапии
Аспления	Дополнительные вакцины: ПКВ, ХиБ, менингококковая; иммуногенность вакцинации обычная. Противопоказанных вакцин нет
ХПН/ гемодиализ	Дополнительные вакцины: при ХПН – ПКВ, при диализе – от ГВ (с контролем сероконверсии по anti-HBs). Противопоказана LAIV (→ ПIV)
Нарушение барьера ЦНС ⁴	Дополнительные вакцины: ПКВ, ХиБ, менингококковая; иммуногенность вакцинации обычная. Предпочтительна вакцинация за ≥ 2 недели до проведения кохлеарной трансплантации

Сокращения: ИС – иммуносупрессия, иммуносупрессивный.

Примечания: ¹ VZIG – специфический человеческий иммуноглобулин против VZV (для внутримышечного введения);

² модификаторы биологического ответа, используемые для подавления воспалительных реакций, включают блокаторы основных провоспалительных цитокинов (например, анти-ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6);

³ дозировка >2 мг/кг/сут по преднизолону в течение >2 недель; не касается местных стероидов (кожных мазей, интраназальных, ингаляционных, внутрисуставных);

⁴ кохлеарный имплант или врожденная дисплазия внутреннего уха или персистирующая коммуникация между СМЖ и носо/ротоглоткой.

28. ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ЛИЧНЫМ ИЛИ СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ СУДОРОГ

Исследования показывают краткосрочное повышение риска развития фебрильных судорог после введения некоторых вакцин: цельноклеточной коклюшной (АКДС), КПК, КПКВ, и РСВ. Наиболее высокий риск имеют дети с личным или семейным анамнезом судорог. Нет доказательных данных за то, что эпизод фебрильных судорог может повлечь повреждение мозга или развитие эпилепсии, обострить течение и ухудшить прогноз сопутствующих неврологических заболеваний. Совпадение по времени вакцинации ребенка с первичной манифестацией некоторых неврологических расстройств может вводить родителей в заблуждение о возможной причинной связи.

Вакцинацию от коклюша детей с недавними судорогами следует отложить до исключения прогрессирующих неврологических заболеваний или установления причины произошедших судорог. Детям со стабильными неврологическими заболеваниями, в том числе с медикаментозно хорошо контролируемым судорожным синдромом, следует проводить вакцинацию от коклюша, при этом используя бесклеточную коклюшную вакцину (АаКДС).

Причину судорог и других неврологических проявлений обычно удается установить к 12-месячному возрасту, и в этом случае нет смысла откладывать введение вакцин КПК и ВО. Детям в возрасте от 1 до 4 лет

с личным или семейным анамнезом судорог предпочтительно вводить вакцины КПК и ВО отдельно (вместо комбинированной вакцины КПКВ).

Судороги у кого-либо из членов семьи ребенка не являются противопоказанием к вакцинации и не должны служить причиной для отсрочек в вакцинации.

Таблица 28.1. Тактика введения вакцин с коклюшным компонентом при сопутствующих неврологических состояниях [CDC]

Сопутствующее состояние	Рекомендация
Судороги ранее	Отложите вакцинацию и наблюдайте; вакцинируйте после начала лечения и стабилизации неврологических нарушений
Предполагаемое неврологическое нарушение	
Эпизод неврологического нарушения между дозами прививки	
Стабильное/ разрешившееся неврологическое нарушение	Вакцинируйте

29. ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ И РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) на вакцину или ее компоненты в анамнезе является противопоказанием к введению вакцины, за исключением ситуации проведенной десенсибилизации. «Запрещено повторное введение ИЛС пациентам, у которых после проведения профилактической прививки развилась серьезная побочная реакция» [постановление МЗРБ от 02.12.2013 №114, п.75].

Наличие нетяжелых аллергических реакций на введение вакцин или их компонентов не является противопоказанием к вакцинации: в ряде случаев прививку можно сделать обычным способом без особых мер предосторожности, в ряде случаев требуется постановка кожной пробы с вакциной или определение специфических IgE к ее компонентам в крови и в случае положительного результата – проведение десенсибилизации (введения вакцины ступенчатыми дозами под наблюдением).

Таблица 29.1. Подход при возможной аллергии к компонентам вакцин, согласно рекомендациям WAO [World Allergy Org J 2016;9:32]

Компонент	Вакцина	Рекомендации
Яичный белок	КПК	Сделайте вакцину обычным способом без особых мер предосторожности.
	Грипп	
	Желтая лихорадка	
Желатин	Грипп, КПК, ВО, zoster, бешенство, тиф, ЖЛ	Кожная проба с вакциной; в случае положительного результата вводите ступенчатыми дозами под наблюдением.
Белок коровьего молока	DTaP	Сделайте вакцину обычным способом без особых мер предосторожности.
	Tdap	
Дрожжи	Гепатит В	Кожная проба с вакциной; в случае положительного результата вводите ступенчатыми дозами под наблюдением.
	ВПЧ-2 и ВПЧ-4	
Латекс	См. состав флаконов отдельных вакцин	Сделайте вакцину обычным способом без особых мер предосторожности.

Таблица 29.2. Пробы для выявления аллергии к компонентам вакцин, согласно рекомендациям WAO [World Allergy Org J 2016;9:32]

Вакцина	Кожные тесты	In vitro IgE тесты
АКДС, АД-М, Tdap	DTaP, АД-М, Tdap, АС, желатин, белок коровьего молока	Желатин, белок коровьего молока
Гепатит В	Геаптит В, дрожжи	Дрожжи
Грипп	Грипп, белок куриного яйца, желатин	Белок куриного яйца, желатин
КПК	КПК, корь, паротит, краснуха, желатин	Желатин
ВО, Zoster	Varicella или Zoster, желатин	Желатин
Желтая лихорадка	Желтая лихорадка, белок куриного яйца, желатин	Белок куриного яйца, желатин

Действующие национальные рекомендации определяют, что «при наличии в анамнезе пациента аллергических реакций, возникших при употреблении куриных яиц, продуктов содержащих дрожжи, вакцинация ИЛС, содержащими данные компоненты, противопоказана» [приказ МЗРБ 03.03.2014 №191, п.118], однако международные рекомендации, в том числе рекомендации WAO, не относят неанафилактическую аллергию на яичный белок и дрожжи к противопоказаниям к вакцинации.

Таблица 29.3. Особенности вакцинации детей с аллергическими заболеваниями [приказ МЗРБ от 03.03.2014 №191, пп.114-119]

Клиническая ситуация	Рекомендации
Бронхиальная астма	Вакцинация в период ремиссии (спонтанной или медикаментозной), на фоне приема базисной терапии
Пищевая аллергия	Диета с исключением «облигатных» аллергенов (рыба, мед, шоколад, орехи, какао, цитрусовые); исключить продукты, на которые ранее отмечались аллергические реакции, и не включать новые продукты в течение 2-х недель после вакцинации
Поллиноз	Вакцинация вне сезона цветения причинно-значимых растений
Гипосенсибилизирующая терапия	Вакцинация через 1,5-2 месяца после завершения курса терапии (кроме неживых вакцин по эпидпоказаниям)

В случае компенсированной ревматической патологии вакцинация, похоже, не оказывает негативного влияния на течение заболевания. Так, при оценке безопасности использования вакцины КПК у детей с ювенильным идиопатическим артритом не было показано каких-либо изменений в клиническом состоянии и лабораторных маркерах воспаления [Ann Rheum Dis 2007;66:1384-87]. Вакцинацию следует отложить на период лечения в случае использования системных стероидов в дозе >2 мг/кг/сутки в течение более 2 недель, либо в случае недавнего использования модификаторов биологического ответа (в первую очередь анти-ФНО).

30. ВАКЦИНАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Медицинские работники, которые работают непосредственно с пациентами либо с патогенами в лаборатории, сами подвергаются повышенному риску заражения инфекциями, и в свою очередь могут служить источниками инфекции для пациентов, в том числе приводя к внутрибольничным вспышкам инфекций. Медицинские работники должны получить все прививки в рамках рутинной иммунизации. Инфекциями, представляющими специальный интерес, являются гепатит В, грипп, коклюш, а также корь, краснуха и паротитная инфекция. Следует уточнять прививочный статус всего персонала медицинского учреждения при приеме на работу и в последующем.

При вакцинации медработников от гепатита В через 1-2 месяца после введения последней дозы следует определить факт сероконверсии как появление anti-HBs антител в концентрации ≥ 10 мМЕ/мл. Неответившим на курс вакцинации следует повторно провести такой же трехдозовый курс по стандартной схеме (0–1–6 месяцев). Неответившим на повторный курс для постконтактной профилактики в случае контакта с кровью или другими биологическими жидкостями пациента с гепатитом В следует использовать гипериммунный иммуноглобулин (HBIG).

Ежегодная вакцинация от гриппа должна рассматриваться как мера по обеспечению безопасности пациентов, и в случае отказа кого-либо из персонала от вакцинации следует оформить письменную форму отказа и провести обязательное образовательное занятие с отказавшимся о вакцинации от гриппа. Медицинский персонал, получивший живую гриппозную вакцину (LAIV), в течение 7 дней не должен работать с реципиентами костного мозга.

Медработники активно участвуют в передаче кори при вспышках (например, в Беларуси около 15% заболевших корью в 2010-х являлись медработниками). Подтверждением защищенности от кори является документальное свидетельство получения в течение жизни двух доз вакцины с интервалом ≥ 1 месяца, либо наличие защитного титра антител при серологическом обследовании. Лица, родившиеся до начала вакцинации от кори (в Беларуси – 1967 год) считаются иммунными к кори. Лица, получившие только одну прививку от кори в течение жизни (в Беларуси вторая доза для детей 6 лет была внедрена в 1987 году, в городе Минске – в 1984), должны получить вторую прививку. Лица, получившие две прививки от кори с интервалом ≥ 1 месяца, считаются иммунными даже при снижении титра антител ниже защитного.

ААР рекомендует всем медицинским работникам вводить бустерную дозу вакцины с коклюшным компонентом (Tdap) каждые 10 лет.

31. ВАКЦИНАЦИЯ ПУТЕШЕСТВЕННИКОВ

Планирование путешествия следует начать не позже чем за 6-8 недель. Консультирование лиц, собирающихся в путешествия, включает следующее:

1. Уточнить необходимость проведения химиопрофилактики малярии и обязательной вакцинации от желтой лихорадки и менингококка ACWY (например, на сайте CDC YellowBook, <http://www.cdc.gov/travel>, или на посвященном путешественникам сайте ВОЗ, <http://www.who.int/ith>).

2. Уточнить требования стран назначения по наличию сертификата вакцинации от COVID-19, включая перечень вакцин, на которые в данных странах выдано экстренное разрешение/ одобрение на использование.

3. Убедиться, что проведены все рутинные прививки в рамках НКП, включая сезонную вакцинацию от гриппа (консультируя путешественников в страны Южного полушария, следует помнить, что они будут отличаться от Беларуси по времени наступления сезона гриппа и возможно по циркулирующим штаммам).

4. Уточнить эндемичность стран и целесообразность использования дополнительных прививок: от брюшного тифа, холеры, гепатита А, клещевого энцефалита, Японского энцефалита, бешенства.

5. Убедиться, что человек получает поддерживающее лечение сопутствующих хронических заболеваний, и не имеет нерешенных стоматологических проблем. Уточнить, покрывает ли оформленная медицинская страховка возможные случаи обострения имеющихся заболеваний.

6. Предоставить консультацию по гигиене, использованию безопасной еды и питья, защите от насекомых. Аптечка путешественника может содержать жаропонижающие и симптоматические средства при простуде, пакетики соли для проведения оральной дегидратации, средства для обработки кожи при порезах и мелких травмах.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А. НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

[согласно постановлению МЗ РБ от 17.05.2018 №42]

Инфекции, от которых защищает прививка	Первые 12 ч	Возраст ребенка										
		3-5 сут	2 мес	3 мес	4 мес	6 мес	12 мес	18 мес	6 лет	7 лет	11 лет	16 лет
Гепатит В												
Туберкулез												
Коклюш												
Дифтерия												*
Столбняк												*
ХиБ						<5 лет**						
Полиомиелит												
Пневмококк			***		***		***					
Корь												
Паротит												
Краснуха												
Грипп						6мес – 3 года			>3 лет****			

Примечания: *прививка от дифтерии и столбняка также показана взрослым в возрасте 26 лет и каждые последующие 10 лет жизни до достижения возраста 66 лет;

**прививка от ХиБ-инфекции также показана ранее не привитым детям в возрасте до 5 лет, имеющим одно из следующих заболеваний или состояний: хронический гепатит; цирроз печени; хронические заболевания почек, сердца и легких; иммунодефицитные состояния; муковисцидоз;

***прививка от пневмококка показана детям, имеющим одно из следующих заболеваний или состояний: иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, хронический гепатит, цирроз печени, заболевания, связанные с назначением иммуносупрессивной терапии или лучевой терапии, злокачественные новообразования, лейкозы, лимфомы, болезнь Ходжкина, после трансплантации донорского органа, врожденный иммунодефицит, функциональная или анатомическая аспления (серповидно-клеточная анемия, другие гемоглобинопатии, врожденная или приобретенная аспления); рецидивирующий острый гнойный средний отит (более 3 эпизодов в течение года); рецидивирующие пневмонии; бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки дыхательных путей, первичная цилиарная дискинезия, дефицит α 1-антитрипсина; пороки сердца, требующие гемодинамической коррекции и с обогащением малого круга кровообращения; наличие кохлеарного имплантата или планирование проведения данной операции; сахарный диабет; бронхиальная астма;

****прививка от гриппа показана ежегодно всем детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет; детям старше 3 лет и взрослым с хроническими заболеваниями; лицам с иммуносупрессией; лицам в возрасте старше 65 лет; беременным; медицинским, фармацевтическим работникам; детям и взрослым, находящимся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания; работникам государственных органов, обеспечивающим безопасность государства и жизнедеятельность населения.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ О ВАКЦИНАХ

- Материалы ВОЗ Позиционные документы ВОЗ в отношении вакцин, <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers>
WHO recommendations for routine immunization - summary tables [Рекомендации ВОЗ по плановой иммунизации - сводные таблицы], <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>
List of prequalified vaccines [Перечень преквалифицированных вакцин], <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>
- Материалы ААР, АСIP CDC Red Book: Report of the AAP Committee on Infectious Diseases 2018-2021, 31th edition. Editors D.W. Kimberlin, M.T. Brady, M.A. Jackson, S.S. Long. 2018 - 1101 p.
CDC Vaccines & Immunizations, www.cdc.gov/vaccines
Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). <http://www.cdc.gov/mmwr/>
Australian Immunisation Handbook, <https://immunisationhandbook.health.gov.au>
- Книги и пособия Vaccines, 6th edition. Edited by S.A. Plotkin, W. Orenstein, P.A. Offit. Elsevier, 2012. – 1519 p. (Two volume set).
Основы иммунопрофилактики: уч.-метод. пособие / А.М. Дронина [и др.]. – Минск: БГМУ, 2019. – 138 с.
Вакцинация: современные аспекты специфической иммунопрофилактики: практическое пособие для врачей / Е.Л. Денисенко, С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев. – Гомель: РНПЦ РМиЭЧ, 2019. – 80 с.
- Образовательные курсы ACIP CDC Immunization Courses: Webcasts and Self Study, <https://www.cdc.gov/vaccines/ed/courses.html>
WHO E-learning course on Vaccine Safety Basics, https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/ebasic/en/
ESPID Wiser Immuniser, <https://www.espid.org/content.aspx?Group=education&Page=wiser%20immuniser%20online%20course>
Advanced Course of Vaccinology, ADVAC, <https://www.advac.org>
- Ресурсы для пациентов Immunization Action Coalition, www.immunize.org [материалы на русском языке – <https://www.immunize.org/handouts/russian.asp>]
Vaccine Education Center of the Children’s Hospital of Pennsylvania, <http://vaccine.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center>
PATH’s Vaccine Resource Library, www.vaccineresources.org
Vaccines.gov, www.vaccines.gov
CDC Vaccines & Immunizations, www.cdc.gov/vaccines
Привитые: любовь, страх и вакцины [телефильм]. Австралия 2013, <https://www.youtube.com/watch?v=GSDQPcMKJ1U>

Учебное издание

Голобородько Николай Владимирович
Ластовка Инна Николаевна

ВАКЦИНАЦИЯ ДЛЯ ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Romans».

Печ. л. 9,31. Уч.-изд. л. 7,09. Тираж 50 экз. Заказ 92.

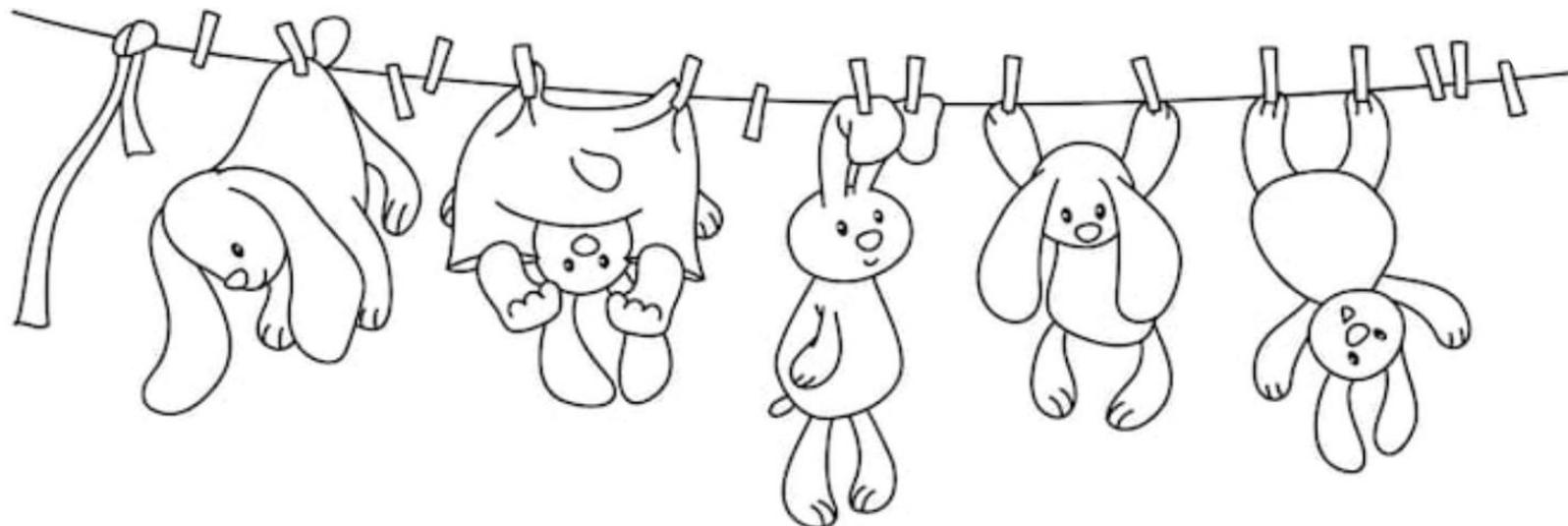
Издатель и полиграфическое исполнение –

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 3/1257 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор. 3.



Голобородько Николай Владимирович,
доцент кафедры педиатрии БелМАПО,
выпускник ADVAC,
член Экспертного совета по иммунизации



Ластовка Инна Николаевна,
доцент кафедры детских инфекционных
болезней БГМУ

Николай Голобородько
Инна Ластовка

ВАКЦИНАЦИЯ ДЛЯ ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие



Минск, БелМАПО

2021