

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.9–085.37 (075.8)
ББК 52.54 я 73
С 71

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 22.04.2009 г., протокол № 8

А в т о р ы: канд. мед. наук, доц. Т. А. Канашкова; канд. мед. наук, доц. Ж. Г. Шабан; канд. мед. наук, доц. Д. А. Черношей; канд. мед. наук, доц. И. А. Крылов

Р е ц е н з е н т ы: зав. отделом эпидемиологии и иммунопрофилактики инфекционных заболеваний Белорусского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, д-р мед. наук Н. Н. Полещук; зав. каф. эпидемиологии Белорусского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, проф. Г. Н. Чистенко

Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний : учеб.-метод. пособие / Т. А. Канашкова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2009. – 84 с.

ISBN 978–985–528–082–9.

Посвящено актуальному направлению практической иммунологии — иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний. Описаны препараты для активной и пассивной иммунопрофилактики, принципы их применения и возможные осложнения, а также механизмы поствакцинального иммунитета и факторы, влияющие на его формирование, даны принципы оценки качества иммунизации. Охарактеризованы достижения и проблемы иммунопрофилактики на современном этапе.

Предназначено для студентов 2-го курса всех факультетов.

УДК 616.9–085.37 (075.8)
ББК 52.54 я 73

Учебное издание

Канашкова Татьяна Александровна
Шабан Жанна Георгиевна
Черношей Дмитрий Александрович
Крылов Игорь Александрович

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. А. Канашкова
В авторской редакции
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой
Корректор Ю. В. Киселёва

Подписано в печать 23.04.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 4,88. Уч.-изд. л. 4,67. Тираж 150 экз. Заказ 734.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978–985–528–082–9

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2009

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АаКДС — адсорбированная (ацеллюлярная, бесклеточная) коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
- АДС — адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин
- АДС-М — адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов
- АД-М — адсорбированный дифтерийный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов
- АЕ — антитоксическая единица
- АКДС — адсорбированная (цельноклеточная) коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
- Акт-ХИБ — вакцина против гемофильной инфекции
- АПК — антигенпрезентирующие клетки
- АС — столбнячный анатоксин
- БЦЖ — вакцина против туберкулеза
- БЦЖ-М — вакцина против туберкулеза с уменьшенным содержанием антигена
- ВГА — вирусный гепатит А
- ВГВ — вирусный гепатит В
- ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
- ГКГС — главный комплекс гистосовместимости
- ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа
- ИДС — иммунодефицитное состояние
- ИКК — иммунокомпетентные клетки
- ИЛ — интерлейкины
- ИП — иммунная прослойка
- ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина
- ИФА — иммуноферментный анализ
- КПК — комбинированная вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи
- МЕ — международная единица
- ОКИ — острая кишечная инфекция
- ООИ — особо опасные инфекции
- ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
РА — реакция агглютинации
РН — реакция нейтрализации
РПГА — реакция пассивной гемагглютинации
РПИ — расширенная программа иммунизации
РТГА — реакция торможения гемагглютинации
Th — Т-лимфоциты-хелперы
ТКР — Т-клеточный рецептор
УФО — ультрафиолетовое облучение
CD-антиген — (англ. cluster of differentiation, cluster designation) кластер-дифференцировочный антиген
DLM — минимальная летальная доза
HBs-Ag — поверхностный антиген вируса гепатита В
антиHBs-At — антитела к HBs-антигену
Ig — иммуноглобулин
sIgA — секреторный иммуноглобулин А
TLR — (англ. Tool-like receptor) рецепторы распознавания

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ «ИММУНОПРОФИЛАКТИКА» И «ИММУНОТЕРАПИЯ»

В результате контакта с микроорганизмами во время инфекционного заболевания развивается иммунитет к ним. Иммунопрофилактика позволяет выработать иммунитет до естественного контакта с возбудителем.

Иммунопрофилактика — метод индивидуальной или массовой защиты населения от заболеваний путём создания или усиления искусственного иммунитета. Она подразделяется на неспецифическую и специфическую.

Неспецифическая иммунопрофилактика предполагает:

- следование здоровому образу жизни (качественное полноценное питание, здоровый сон, режим труда и отдыха, двигательная активность, закаливание, отсутствие вредных привычек, благоприятное психоэмоциональное состояние);

- активацию иммунной системы с помощью иммуностимуляторов.

Специфическая иммунопрофилактика — против конкретного заболевания. Она может быть активная и пассивная.

Активная специфическая иммунопрофилактика — создание искусственного активного иммунитета путем введения вакцин. Используется для профилактики:

- инфекционных заболеваний до контакта организма с возбудителем. При инфекциях с длительным инкубационным периодом активная иммунизация позволяет предупредить заболевание даже после заражения бешенством либо после контакта с больными корью или менингококковой инфекцией;

- отравлений ядами (например, змеиными);

- неинфекционных заболеваний: опухолей (например, гемобластозов), атеросклероза.

Пассивная специфическая иммунопрофилактика — создание искусственного пассивного иммунитета путём введения иммунных сывороток, γ -глобулинов или плазмы. Используется для экстренной профилактики инфекционных заболеваний с коротким инкубационным периодом у контактных лиц.

Иммунотерапия — метод лечения инфекционных заболеваний путём создания или усиления искусственного иммунитета. Она подразделяется на неспецифическую и специфическую.

Неспецифическая иммунотерапия — использование иммуностимулирующих препаратов в комплексной терапии различных инфекционных заболеваний (обычно хронических), а также неинфекционных заболеваний

(онкологических, аутоиммунных, предупреждение реакции отторжения трансплантата).

Специфическая иммунотерапия может рассматриваться как метод лечения заболеваний, основанный на использовании:

а) готовых антител:

– антитоксических сывороток и γ -глобулинов — для лечения инфекционных заболеваний;

– антитоксических сывороток — для лечения отравлений ядами (змеиными, пчелиными, ядовитых паукообразных);

– препаратов конъюгатов специфических антител с изотопами, токсинами — для лечения новообразований;

– антител с блокировочной активностью в отношении провоспалительных факторов — для терапии аутоиммунных заболеваний, профилактики и лечения кризов отторжения трансплантата.

б) убитых официальных вакцин для лечения хронических инфекций (бруцеллёза, хронической дизентерии, хронической гонореи, стафилококковых, герпетических инфекций).

в) специфических аллергенов для лечения аллергических заболеваний путём десенсибилизации.

АКТИВНАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ

Активная иммунопрофилактика предполагает использование вакцин, содержащих антигены микроорганизмов и индуцирующих развитие иммунного ответа в организме привитого.

ВАКЦИНЫ

Вакцины — иммунобиологические препараты для создания искусственного активного специфического иммунитета с целью профилактики инфекционных заболеваний (реже — отравлений ядами, опухолей, некоторых неинфекционных заболеваний).

Требования к вакцинам (критерии эффективности вакцин):

1. **Иммуногенность** (иммунологическая эффективность, протективность); в 80–95 % случаев вакцины должны создавать напряженный и длительный специфический иммунитет, который эффективно защитит от заболевания, вызываемого «диким» штаммом патогена.

Напряженность иммунитета — состояние, при котором организм способен оставаться невосприимчивым к заболеванию. Практически любой иммунитет можно преодолеть массивными дозами возбудителя.

И сделать это тем легче, чем больше времени прошло с момента последней иммунизации.

Длительность иммунитета — время, в течение которого сохраняется невосприимчивость.

2. **Безопасность** — вакцины не должны быть причиной заболевания или смерти, а вероятность поствакцинальных осложнений должна быть меньше, чем риск заболевания и постинфекционных осложнений; это особенно актуально для живых вакцин.

3. **Ареактогенность** — вакцины не должны вызывать сильные поствакцинальные реакции. В инструкциях по применению вакцин определяется допустимая степень их реактогенности. Если частота сильных реакций превышает допустимый уровень, оговоренный в инструкции к вакцине (обычно от 0,5 до 4 %), то эта серия изымается из употребления. Наиболее реактогенны убитые вакцины (одна из самых реактогенных — АКДС за счет коклюшного компонента); наименее реактогенны живые накожные вакцины.

4. **Стабильность** — сохранение иммуногенных свойств при производстве, транспортировке, хранении и применении вакцины.

5. **Ассоциируемость** — возможность одновременного применения антигенов нескольких микроорганизмов в составе комбинированных вакцин (КПК, АКДС, Тетраксим, Пентаксим). Ассоциированные вакцины позволяют одновременно иммунизировать против нескольких инфекций, уменьшить сенсбилизацию прививаемых, совершенствовать календарь прививок и удешевить процедуру иммунизации.

Проблема при создании ассоциированных вакцин — конкуренция антигенов. Ранее существовало мнение о жесткой конкуренции антигенов при их совместном введении и невозможности создания сложных комплексных вакцин. В настоящее время доказано, что при правильном подборе вакцинных штаммов в комплексных вакцинах можно избежать отрицательного действия их компонентов друг на друга. В организме существует огромное разнообразие субпопуляций лимфоцитов, обладающих разными видами специфичности. Практически каждый антиген может найти соответствующий клон лимфоидных клеток, способных к иммунному ответу. На практике все достаточно сложно: нужно учесть компартиментализацию иммунного ответа, необходимость поляризации, недостаточно изученные механизмы общей и парциальной регуляции иммунного ответа. Кроме того, существуют проблемы физико-химической совместимости и долговременной стабильности ассоциированных вакцин.

6. **Стандартизуемость** — должны легко дозироваться и отвечать международным стандартам.

7. **Практические соображения** — относительно низкая цена вакцины, удобство применения.

Критерии эффективности вакцин должны соблюдаться всеми производителями. При создании новых вакцин руководствуются гипотетическим понятием «идеальной вакцины».

«Идеальная вакцина» должна соответствовать следующим требованиям:

- 1) высокая иммуногенность: должна индуцировать иммунитет напряженный, длительный (лучше пожизненный), без бустерных вакцинаций;
- 2) содержание только протективных антигенов. Термин «протективный антиген» применяют по отношению к молекулярным структурам возбудителя, которые при введении в организм способны индуцировать протективный эффект — невосприимчивость организма к заражению. Протективные антигены не всегда бывают иммуногенны, чаще — наоборот;
- 3) полная безопасность: не способна вызвать заболевание и поствакцинальные осложнения;
- 4) ареактогенность: отсутствие сильных поствакцинальных реакций;
- 5) хорошая стандартизуемость и удобство применения: введение раннее, пероральное, без разведения;
- 6) стабильность при хранении;
- 7) хорошая ассоциируемость: одна инъекция препарата должна индуцировать иммунитет против всех инфекций.

С точки зрения молекулярной и клеточной иммунологии вакцина должна удовлетворять следующим требованиям:

- а) активировать вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса), участвующие в процессинге и представлении антигена, формировать микроокружение и поляризацию, необходимые для протективного ответа, т. е. содержать структуры, распознаваемые АПК;
- б) содержать протективные эпитопы для Т- и В-лимфоцитов;
- в) эффективно презентироваться: легко подвергаться процессированию, эпитопы должны взаимодействовать с антигенами ГКГС;
- г) индуцировать образование регуляторных, эффекторных клеток и клеток иммунологической памяти.

КЛАССИФИКАЦИИ ВАКЦИН

I. По составу:

- **моновакцины** — содержат антигены одного серовара (вакцины против туберкулеза, ВГВ);
- **поливакцины (поливалентные)** — содержат антигены нескольких сероваров (вакцины против гриппа, полиомиелита, пневмококковых инфекций, лептоспироза);
- **ассоциированные** (комбинированные, комплексные, многокомпонентные) — содержат антигены нескольких видов (КПК, АКДС,

II. По цели применения:

А. Вакцины для профилактики инфекционных заболеваний:

1. *В плановом порядке*, согласно календарю прививок, всем лицам, указанным в календаре и не имеющим противопоказаний.

Календарь прививок — инструктивно-нормативный документ, который издается в виде приказа Министерства здравоохранения и регламентирует виды прививок, эпидемиологически оправданные в настоящее время. Календарь прививок периодически пересматривается, исходя из эпидемической ситуации и экономических возможностей государства.

Проведение вакцинации в Республике Беларусь в настоящее время регламентируется *приказом Министерства здравоохранения № 913 «О совершенствовании организации проведения профилактических прививок» от 05.12.2006 г.*, который включает:

а) *календарь плановых профилактических прививок* — регламентирует наименования прививок против 9 инфекций (в г. Минске — против 11), наименования вакцин, возраст вакцинируемых (см. прил. 1).

б) *календарь прививок по эпидемическим показаниям* — регламентирует наименования прививок, контингенты, подлежащие прививкам, сроки вакцинации и ревакцинации;

в) *инструкцию об организации проведения профилактических прививок.*

2. *По эпидемическим показаниям* в календаре прививок Республики Беларусь предусмотрена вакцинация против бешенства, бруцеллеза, брюшного тифа, ВГА, ВГВ, гриппа, дифтерии, желтой лихорадки, клещевого энцефалита, кори, краснухи, лептоспироза, менингококковой инфекции, полиомиелита, сибирской язвы, туляремии, чумы, эпидемического паротита.

По эпидемическим показаниям прививки делают:

– *контактным лицам в очагах при возникновении вспышки вакциноуправляемой инфекции;*

– *группам риска накануне эпидемии гриппа* (напр., медработникам, группам высокого риска неблагоприятных последствий заболевания);

– *группам риска при высокой опасности заражения ВГВ* (например, членам семей-носителей HBs-Ag или больных ВГВ);

– *профессиональным группам риска* (напр., вакцинация против ВГВ студентов медуниверситетов);

– *выезжающим в неблагополучные регионы и страны с широким распространением заболевания* (напр., вакцинация против клещевого энцефалита).

3. *«Туровая» вакцинация* с целью допривить неохваченные вакцинацией группы населения. В 2008 г. в Беларуси проводилась «туровая» вакцинация против краснухи ранее не привитым женщинам детородного возраста.

4. *Вакцинация на коммерческой основе* проводится по желанию граждан против инфекций, не входящих в календарь профилактических прививок: пневмококковой инфекции, ветряной оспы, клещевого энцефалита, папилломавируса (в Городском центре вакцинопрофилактики по адресу: ул. Якубовского, 53 и в коммерческих медцентрах).

Б. Вакцины для лечения инфекционных заболеваний:

1. *Для лечения хронических инфекций* — подкожное введение инактивированных лечебных официальных вакцин в период ремиссии заболевания. Этот подход может быть использован для лечения хронической гонореи, дизентерии, стафилококковой инфекции, брюшного тифа, бруцеллеза, герпетической инфекции. Важным требованием специфической активной иммунотерапии является правильный выбор для каждого больного рабочей дозы вакцины. Большие дозы препарата могут оказать иммунодепрессивное действие и вызвать рецидив заболевания, а малые не дают необходимого эффекта.

2. Для неспецифической стимуляции иммунной системы:

а) в прошлом наиболее распространенной вакциной при лечении различных заболеваний была вакцина БЦЖ, неспецифически стимулирующая лимфоретикулярную систему легких, печени, селезенки. В настоящее время существенные побочные эффекты ограничивают ее широкое клиническое применение (разрешена к применению в некоторых странах при раке мочевого пузыря);

б) в последние годы делается акцент на использование поливалентных препаратов, обладающих одновременно свойствами и иммуностимулятора, и вакцины. Препараты, содержащие лизаты (бронхомунал, ИРС-19, имудон) или рибосомы и протеогликаны (рибомунил) наиболее распространенных возбудителей инфекций носоглотки и респираторного тракта, оказывают влияние на систему местного иммунитета и повышают уровень IgA в слюне. Они используются при лечении хронических рецидивирующих инфекций носоглотки и респираторного тракта, особенно у детей, а также при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта.

III. По способу введения в организм вакцины делят на накожные, внутрикожные, подкожные, внутримышечные, интраназальные, пероральные.

Выбор метода иммунизации зависит от иммуногенности вакцины и степени ее реактогенности. При вакцинации может быть использован безыгольный инъектор — аппарат для в/к или п/к введения вакцин, путем подачи их под давлением тонкой струей, способной пронизывать кожу.

Накожно вводятся сильнореактогенные живые вакцины против ООИ. Место введения:

- наружная поверхность плеча на границе верхней и средней трети (чумная, туляреминая, сибиреязвенная, бруцеллезная);
- середина внутренней поверхности предплечья (чумная).

Внутрикожно вводятся сильнореактогенные живые бактериальные вакцины. Место введения — наружная поверхность плеча на границе верхней и средней трети (БЦЖ, чумная).

Подкожно вводятся живые (коревая, паротитная, краснушная, против желтой лихорадки и др.) и все инактивированные вакцины. В подкожной клетчатке мало нервных волокон и кровеносных сосудов; антигены депонируются в месте введения и медленно резорбируются. Место введения:

- подлопаточная область;
- наружная поверхность плеча на границе верхней и средней трети;
- передненаружная поверхность средней трети бедра.

Внутримышечно — предпочтительный путь для введения сорбированных вакцин (АДС, против ВГВ и др.). Хорошее кровоснабжение мышц гарантирует максимальную скорость выработки иммунитета и максимальную его интенсивность, поскольку большее число иммунных клеток имеет возможность «познакомиться» с вакцинными антигенами. Место введения:

- детям до 18 мес. — передненаружная поверхность верхней части бедра;
- детям старше 18 мес. и взрослым — дельтовидная мышца.

Вводить вакцины в верхненаружный квадрант ягодичы крайне не рекомендуется! Во-первых, у новорожденных и детей раннего возраста ягодичная область бедна мышечной тканью и состоит преимущественно из жировой. При попадании вакцины в жировые ткани возможно снижение иммуногенности вакцины. Во-вторых, любая инъекция в ягодичную область сопровождается риском повреждения седалищного и других нервов.

Интраназально путем распыления в носовые ходы (реже — из шприца без иголки) вводится живая гриппозная вакцина.

Перорально вводится живая полиомиелитная вакцина (ОПВ).

IV. По кратности введения различают вакцины:

- вводимые однократно — все живые, кроме полиомиелитной;
- с последующими бустерными иммунизациями и ревакцинациями: инактивированные, субъединичные, анатоксины, рекомбинантные.

V. По происхождению вакцины для профилактики инфекционных заболеваний разделяют на используемые в настоящее время и перспективные.

A. Используемые в настоящее время вакцины (табл. 1) получают из микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности или из их антигенов:

1. **Живые (аттенуированные) вакцины** — вакцины, у которых биологическая активность не инактивирована, но способность вызвать заболевание резко снижена. Живые вакцины готовят на основе ослабленных (аттенуированных) живых штаммов микроорганизмов со сниженной вирулентностью, но сохраненными антигенными и иммуногенными свойствами.

Пути получения вакцинных штаммов для приготовления живых вакцин:

- отбор мутантов с ослабленной вирулентностью: так были получены первые вакцины против ООИ;
- экспериментальное снижение вирулентных свойств возбудителей при культивировании в неблагоприятных условиях (например, авирулентный штамм *M. bovis* (БЦЖ-вакцина) получен при культивировании вирулентного штамма на среде с желчью);
- длительное пассирование возбудителей через организмы маловосприимчивых животных (получение Пастером первой антирабической вакцины);
- генетическое скрещивание авирулентного и вирулентного штаммов вируса гриппа и получение авирулентного рекомбинанта;
- использование штаммов, вирулентных для других видов, но авирулентных для человека: вирус осповакцины защищал человека от заболевания натуральной оспой.

В настоящее время для получения живых вакцин популярен принцип «обратной вакцинологии». Последовательные этапы современной аттенуации представлены на рис. 1.

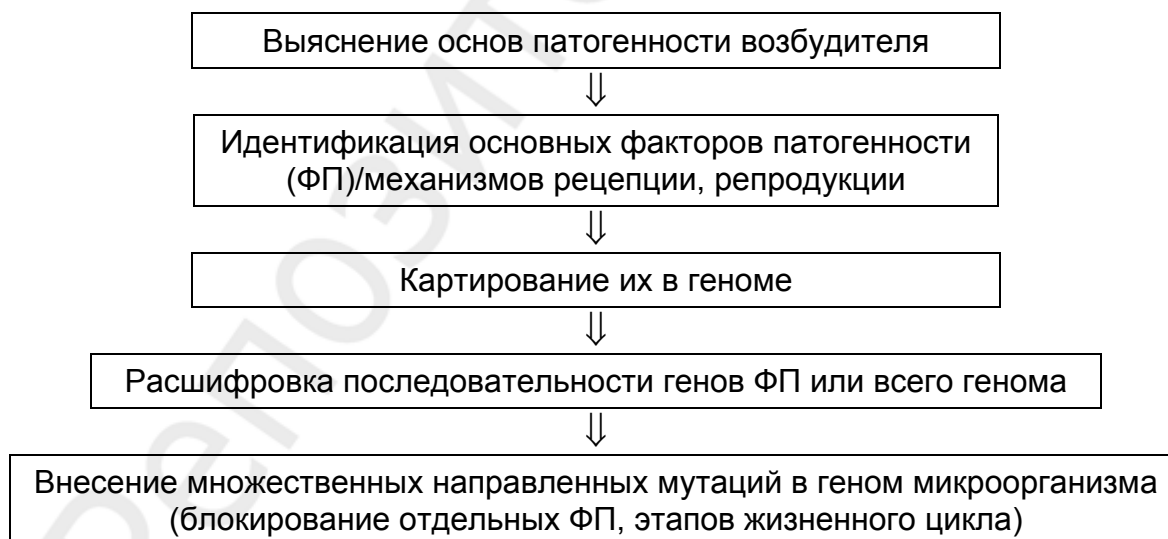


Рис. 1. Технология современной аттенуации

Живые вакцины содержат наибольшее количество различных микробных антигенов, обеспечивают нарастающее антигенное воздействие,

которое длится сутки или недели. В организме привитого вакцинный штамм размножается и вызывает вакцинальную инфекцию, в норме — легкую (без выраженных клинических симптомов) и непродолжительную (5–8 дней).

Живые вакцины высоко иммуногенны. Размножение вакцинного штамма в организме обеспечивает напряженный и довольно длительный (иногда пожизненный) иммунитет, иногда требуется лишь одна ревакцинация. В тканях, где происходит размножение вакцинного штамма, развивается местный иммунитет. Так, при иммунизации живым аттенуированным вирусом полиомиелита в носоглотке устанавливается высокий уровень sIgA. Иногда поствакцинальный иммунитет носит нестерильный характер, т. е. при сохранении вакцинного штамма возбудителя в организме (БЦЖ).

Утрата вирулентности у вакцинных штаммов закреплена генетически, однако у лиц с иммунодефицитами они способны вызывать инфекции, тяжесть которых зависит от степени повреждения иммунной системы. Помимо этого возможна реверсия к «дикому» фенотипу или формирование вирулентного фенотипа вследствие мутаций исходного штамма. Это может привести к заболеванию вакцинируемого. Частота таких осложнений очень низкая, однако иммунодефицитное состояние (на фоне иммуносупрессивной терапии, химиотерапии опухолей, при СПИДе и др.) является противопоказанием к введению живых вакцин.

У живых вакцин выражены аллергенные свойства, они плохо ассоциируются и трудно стандартизуются, требуют строгого соблюдения «холодовой цепи». При несоблюдении условий хранения возможна гибель вакцинного штамма. Для лучшей сохранности живые вакцины выпускают в сухом виде, кроме полиомиелитной, которую изготавливают в жидком виде. Живые вакцины вводят различными методами, кроме в/м.

Примеры живых вакцин: вакцины для профилактики гриппа, краснухи, кори, эпидемического паротита, полиомиелита (ОПВ), ООИ (желтой лихорадки, чумы, туляремии, бруцеллеза, сибирской язвы, натуральной оспы), туберкулеза.

2. Инактивированные (убитые) вакцины: корпускулярные, химические, конъюгированные, расщепленные субвирионные и субъединичные вакцины. Вводятся п/к или в/м.

Корпускулярные вакцины получены из цельных вирусов (цельновирионные) или бактерий (цельноклеточные), у которых прекращена биологическая способность к росту или репродукции. Они представляют собой целые бактерии или вирусы, инактивированные химическим или физическим воздействием, при этом протективные антигены сохраняются. Затем вакцины очищают от балластных веществ, консервируют тиомерсалом.

По иммуногенности корпускулярные вакцины уступают живым: через 10–14 дней индуцируют иммунный ответ продолжительностью до года. Слабая иммуногенность связана с денатурацией антигенов в процессе приготовления. Для повышения иммуногенности используют сорбцию на адьювантах и бустерные иммунизации.

Корпускулярные вакцины хорошо ассоциируются, стабильны и безопасны. Они не вызывают заболеваний, так как реверсия и приобретение вирулентности невозможны. Корпускулярные вакцины высокоректогенны, вызывают сенсибилизацию организма и индуцируют аллергические реакции. Выпускаются в жидком и сухом виде. Они не так чувствительны к условиям хранения, как живые вакцины, но после заморозания их нельзя использовать.

Примеры корпускулярных вакцин: цельноклеточные — коклюшная (как компонент АКДС), холерная, лептоспирозная, брюшнотифозная; *цельновирионные* — антирабическая, противогриппозная, противогерпетическая, против клещевого энцефалита, ИПВ, вакцина против ВГА.

Химические вакцины — выделенные из бактериальной биомассы вещества определённой химической структуры. Преимущество таких вакцин заключается в снижении количества балластных веществ и снижении реактогенности. Такие вакцины легче поддаются ассоциации.

Недостаток химических вакцин, содержащих полисахаридные Т-независимые антигены, — независимость от рестрикции по антигенам ГКГС.

Примеры химических вакцин: против пневмококковой (Пневмо-23), менингококковой инфекций, брюшного тифа, дизентерии.

Конъюгированные вакцины — комбинации бактериальных полисахаридов с иммуногенным белком-носителем (обычно анатоксином другого типа микроорганизмов).

Некоторые бактерии (гемофильная палочка, пневмококки) имеют антигены, которые плохо распознаются иммунной системой детей. В современных вакцинах полисахариды конъюгируют с иммуногенным белком-носителем, хорошо распознаваемым иммунной системой ребёнка. В результате иммуногенность конъюгированных вакцин повышается, а при их введении индуцируется Т-клеточная иммунологическая память.

Примеры конъюгированных вакцин: Акт-Хиб — вакцина для профилактики гемофильной инфекции (конъюгирована со столбнячным анатоксином), Превенар — вакцина для профилактики пневмококковой инфекции (конъюгирована с дифтерийным анатоксином).

Расщепленные субвирионные (сплит-вакцины) содержат поверхностные антигены и набор внутренних антигенов вирусов гриппа. Благодаря этому сохраняется их высокая иммуногенность, а высокая степень очистки обеспечивает низкую реактогенность, и следовательно,

хорошую переносимость и небольшое количество нежелательных реакций. Большинство сплит-вакцин разрешено использовать у детей с 6-месячного возраста.

Примеры сплит-вакцин: вакцины против гриппа (*Ваксигрипп, Бегри-вак, Флюарикс*).

Субъединичные вакцины (молекулярные) — протективные эпитопы (определенные молекулы) бактерий или вирусов. Преимущество субъединичных вакцин в том, что из микробных клеток выделяются иммунологически активные субстанции — изолированные антигены. При введении в организм растворимые антигены быстро рассасываются, поэтому для повышения напряженности иммунитета их сорбируют на адьювантах. Иммуногенность субъединичных вакцин выше, чем корпускулярных, но меньше, чем живых. Они малореактогенны, стабильны, легче подвергаются стандартизации, их можно вводить в виде ассоциированных препаратов.

Примеры субъединичных вакцин: вакцины против гриппа (*Гриппол, Инфлювак, Агриппол*), ацеллюлярная (бесклеточная) коклюшная вакцина.

3. **Анатоксины** — препараты, полученные из бактериальных экзотоксинов, полностью лишенные токсических свойств, но сохранившие антигенные и иммуногенные свойства.

Для получения экзотоксинов возбудителей токсинемических инфекций выращивают в жидких питательных средах для накопления экзотоксина, фильтруют через бактериальные фильтры для удаления микробных тел, инактивируют воздействием 0,04%-ного формалина при 37 °С в течение 1 мес. Полученный анатоксин проверяют на стерильность, безвредность и иммуногенность. Затем нативные анатоксины очищают от балластных веществ, концентрируют и сорбируют на адьювантах. Адсорбция значительно повышает иммуногенность анатоксинов.

Анатоксины вводят в/м или п/к. Они индуцируют образование антитоксических антител и обеспечивают развитие иммунологической памяти, формируя напряженный, длительный (4–5 лет и более) иммунитет. Они безопасны, малореактогенны, хорошо ассоциируются, стабильны, выпускаются в жидком виде.

Примеры анатоксинов. Адсорбированные высокоочищенные концентрированные анатоксины применяются только для профилактики бактериальных инфекций, при которых основным фактором патогенности возбудителя является экзотоксин (дифтерии, столбняка, реже — ботулизма, газовой гангрены, стафилококковой инфекции).

4. **Рекомбинантные генно-инженерные субъединичные вакцины** получают методами генной инженерии с использованием рекомбинантной ДНК-технологии: гены вирулентного микроорганизма, отвечающие за синтез протективных антигенов, встраивают в геном носителя-вектора.

Векторный микроорганизм продуцирует белки, кодируемые встроенным геном. Такая технология позволяет использовать для иммунизации очищенные протективные антигены. При этом исключается введение других микробных антигенов, которые не являются протективными, но могут индуцировать реакцию гиперчувствительности или обладать иммунодепрессивным действием.

Сегодня широко используются высокоиммуногенные рекомбинантные вакцины для профилактики ВГВ, полученные на основе клеток дрожжей-сахаромицетов, в геном которых встроен ген, кодирующий синтез HBs-Ag (рис. 2). В результате экспрессии вирусного гена дрожжи продуцируют HBs-Ag, который затем очищается и связывается с адъювантом.

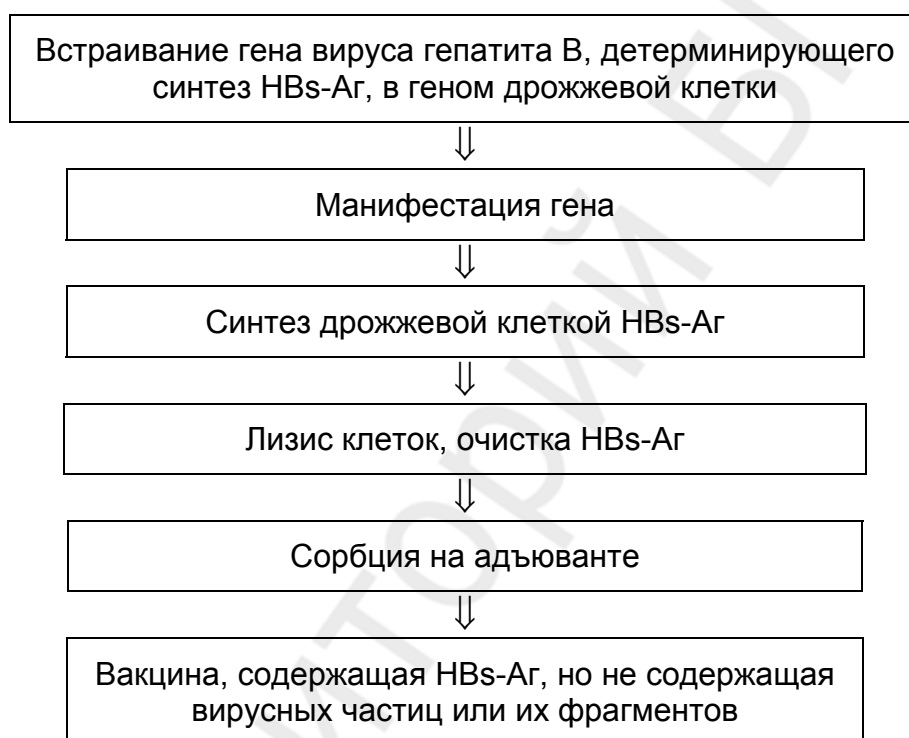


Рис. 2. Получение рекомбинантной вакцины для профилактики гепатита В.

Таблица 1

Сравнительная характеристика инактивированных вакцин

Признак	Живые	Инактивированные		Анаток- сины	Рекомби- нантные
		корпус- куляр- ные	химические, конъюги- рованные, сплит, субъ- единичные		
Иммуногенность	<i>высокая</i>	<i>низкая</i>	<i>низкая у химических, у остальных — высокая</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>
Безопасность	<i>неполная</i>	<i>полная</i>	<i>полная</i>	<i>полная</i>	<i>полная</i>
Реактогенность	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>	<i>низкая</i>	<i>низкая</i>	<i>низкая</i>
Стабильность	<i>низкая</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>
Ассоциируемость	<i>низкая</i>	<i>низкая</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>	<i>низкая</i>
Стандартизуемость	<i>низкая</i>	<i>низкая</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>

Примечание: курсивом выделены преимущества каждого типа вакцин.

Б. Перспективные вакцины:

1. **Рекомбинантные векторные вакцины.** Вектор — микроорганизм, который не является причиной болезни у человека и используется в качестве носителя для транспорта в организм человека генов, кодирующих антигены патогенов. В качестве вектора могут использоваться дрожжевые клетки, безопасные для человека вирусы (вирус осповакцины, вирус птичьей оспы, аденовирусы животных), бактерии, плазмиды.

Ген, отвечающий за антигенные свойства микроорганизма, встраивают в геном вектора. Векторные микроорганизмы размножаются в организме привитого, индуцируя иммунитет против носителя и тех возбудителей, чьи гены встроены в геном. При применении векторных вакцин существует опасность: возможная патогенность носителя для лиц с иммунодефицитами. В перспективе предполагается использовать векторы, в которые встроены не только гены, контролирующие синтез антигенов возбудителя, но и гены, кодирующие различные медиаторы иммунного ответа (интерфероны, интерлейкины).

Кассетные (экспозиционные) вакцины — один из вариантов генно-инженерных. Носитель антигенности в такой вакцине — белковая структура, на поверхности которой экспонируются специально отобранные, обладающие высокой антигенностью и необходимые для формирования специфического иммунитета детерминанты, введенные генно-инженерным или химическим путем.

2. **Синтетические пептидные вакцины** — искусственно синтезированные из аминокислот пептидные фрагменты, соответствующие антигенным детерминантам микроорганизмов. Они индуцируют иммунный ответ узкой специфичности.

Получение синтетических пептидных вакцин:

- выявление главной детерминанты (эпитопа протективного антигена), ответственной за иммуногенность и расшифровка ее структуры;
- проведение химического синтеза пептидных последовательностей эпитопа;
- химическая сшивка эпитопа с полимерным носителем.

Экспериментальные синтетические вакцины получены против дифтерии, холеры, стрептококковой инфекции, пневмококковой инфекции, сальмонеллезной инфекции, ВГВ, гриппа, клещевого энцефалита.

Преимущества синтетических вакцин:

- не содержат микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, имеют высокую степень стандартности;
- исключаются трудности культивирования микроорганизмов и хранения вакцин;

- безопасны, так как отсутствует возможность реверсии в вирулентную форму и остаточная вирулентность ввиду неполной инактивации;
- использование 1–2 иммуногенных белков вместо целого микроорганизма обеспечивает формирование специфического иммунитета и устраняет образование антител к другим антигенам, что обеспечивает самую низкую реактогенность;
- иммунный ответ направлен к определенным детерминантам, это позволяет избежать индукции Т-супрессоров и образования аутоантител, что может произойти при иммунизации целым антигеном;
- использование полимерных носителей позволяет проводить фенотипическую коррекцию иммунного ответа и индуцировать Т-независимый иммунный ответ у особей, которые по генетическим причинам слабо отвечают на антиген;
- к носителю можно присоединить несколько разных пептидов, которые способны индуцировать формирование иммунитета к разным инфекциям.

Проблемы синтетических вакцин:

- отсутствие полной информации о гомологии синтетических пептидов нативным антигенам;
- синтетические пептиды имеют малую молекулярную массу и поэтому низкоиммуногенны (менее иммуногенны, чем нативные антигены); для повышения иммуногенности необходимы носители (адъюванты или полимерные).

3. **ДНК-вакцины** — вакцины на основе плазмидных ДНК, кодирующих протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний.

Доставка вакцины в ядра клеток может осуществляться либо «выстреливанием» безыгольным инъектором микробной ДНК в кожу, либо с помощью жировых шариков-липосом, содержащих вакцину, которые будут активно поглощаться клетками. При этом клетки вакцинированного начинают продукцию чужеродного для них белка, процессируют и презентуют его на своей поверхности. В опытах на животных было показано, что таким путем возможно выработать не только антитела, но и специфический цитотоксичный ответ, который ранее считался достижимым только с помощью живых вакцин.

Преимущества ДНК-вакцин:

- стабильны и не инфекционны;
- могут быть получены в большом количестве;
- дают возможность в перспективе получать многокомпонентные вакцины, содержащие две или несколько плазмид, кодирующих разные антигены, цитокины или другие биологически активные молекулы.

Проблемы ДНК-вакцин:

- неизвестны сроки, в течение которых клетки организма будут вырабатывать чужеродный белок;
- если образование антигена в организме будет продолжаться длительное время (до нескольких месяцев), это может привести к развитию иммуносупрессии;
- образующийся чужеродный белок может обладать побочным биологическим действием: чужеродная ДНК может вызвать образование анти-ДНК-антител, которые способны индуцировать аутоагрессию и иммунопатологию;
- не исключена онкогенная опасность: вводимая ДНК, встраиваясь в геном клетки человека, может индуцировать развитие злокачественных опухолей.

К настоящему времени на животных изучено более 40 ДНК-вакцин. Однако в опытах на добровольцах до сих пор удовлетворительного иммунного ответа получено не было.

4. *Вакцины, содержащие продукты генов ГКГС.* Протективные пептиды вакцинных антигенов презентуются Т-лимфоцитам в комплексе с антигенами ГКГС. При этом каждый протективный эпитоп может презентироваться с высоким уровнем иммунного ответа только определенным продуктом ГКГС.

Для эффективной презентации антигена в состав вакцин предполагается вводить готовые антигены ГКГС или их комплексы с протективными эпитопами. В настоящее время проходят испытания следующие вакцины такого типа:

- а) комплекс антигенов ГКГС I класса с антигенами ВГВ;
- б) комплекс олигопептида и моноклональных антител к антигенам ГКГС II класса.

5. *Антиидиотипические вакцины* — моноклональные антиидиотипические антитела, имеющие сходную конфигурацию с антигенной детерминантой (эпитопом) возбудителя. Антиидиотипические антитела — «зеркальное отражение» антигена, способны вызывать образование антител, реагирующих с детерминантной группой антигена. В настоящее время этот подход утратил популярность.

Перспективные способы введения вакцин:

1. *Съедобные (растительные) вакцины* разработаны экспериментально на основе трансгенных растений, в геном которых встроен фрагмент генома патогенного микроорганизма. Первая съедобная вакцина была получена в 1992 г.: трансгенное растение табака стало продуцировать «австралийский» антиген. Частично очищенный, этот антиген вызывал мощный иммунный ответ против ВГВ у мышей. Затем были получены «табачная» вакцина против кори; «картофельные» вакцины против холе-

ры, энтеропатогенной кишечной палочки, ВГВ; «томатные» антирабические вакцины.

Преимущества съедобных вакцин:

- оральный способ иммунизации является самым безопасным и доступным;
- ассортимент пищевых источников растительных вакцин не ограничен;
- возможность использования «вакцинных продуктов» в сыром виде;
- низкая себестоимость.

Проблемы «съедобных вакцин»:

- сложность определения времени «созревания» вакцин;
- плохо переносят хранение;
- сложность дозировки, так как условия культивирования влияют на синтез белка;
- трудности сохранения антигена в кислой среде желудка;
- возможность иммунного ответа на пищевые продукты.

2. **Липосомные вакцины** представляют собой комплекс: антиген + липофильный носитель (липосомы или липидсодержащие везикулы). Липосомы могут захватываться макрофагами или сливаться с мембраной макрофагов, что приводит к экспонированию антигена на их поверхности. Таким образом, липосомы обеспечивают целенаправленную доставку протективных антигенов в макрофаги различных органов, что способствует повышению эффективности презентации антигена. Возможно дальнейшее уточнение «адреса» доставки вакцины путем встраивания в липосомную мембрану вспомогательных сигнальных молекул.

3. **Микрокапсулированные вакцины.** Для получения таких вакцин используются биodeградирующие микросферы, которые транспортируют вакцину и легко захватываются тканевыми макрофагами. Максимальный диаметр микросфер обычно не превышает 10 микрон и они состоят из нетоксичных полимеров лактида или гликолида или их сополимеров. Микросферы с одной стороны предохраняют антиген от вредного влияния окружающей среды, а с другой — распадаются и освобождают антиген в заданное время. Микрокапсулированные вакцины допустимо вводить любым способом. С помощью микросфер можно проводить комплексную вакцинацию против нескольких инфекций одновременно: каждая капсула может содержать несколько антигенов, а для иммунизации можно брать смесь различных микрокапсул. Таким образом, микрокапсулирование позволяет значительно сократить количество инъекций при вакцинации. В экспериментальных условиях испытано несколько десятков таких вакцин.

4. **Вакцины-«леденцы».** Трегалоза встречается в тканях многих организмов — от грибов до млекопитающих, ее особенно много в растениях

пустынь. Трегалоза обладает способностью при охлаждении насыщенного раствора постепенно переходить в состояние «леденца», которое иммобилизует, защищает и сохраняет белковые молекулы. При контакте с водой «леденец» быстро тает, высвобождая белки. С помощью такой технологии можно создать:

а) вакцинные иглы, которые при введении в кожу растворяются и высвобождают вакцину с определенной скоростью;

б) быстрорастворимый вакциносодержащий порошок для ингаляций или для в/к инъекций.

Благодаря способности трегалозы сохранять живыми клетки при крайней степени обезвоживания открываются новые перспективы стабильности вакцин, упрощения их транспортировки и хранения.

5. Чрескожная иммунизация. Показано, что кожные пластыри, пропитанные В-субъединицей холерного токсина, не вызывают токсического эффекта. В то же время они активируют АПК, находящиеся в избытке в коже. При этом развивается мощный иммунный ответ. Если в пластыре холерный токсин смешать с другим вакцинным антигеном, то иммунный ответ развивается и к нему. Такой путь испытывается для иммунизации против столбняка, дифтерии, гриппа, бешенства.

ПРИНЦИПЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ВАКЦИН

Контроль качества вакцин на стадии разработки:

1 этап — доклинические испытания на животных. Вакцина-кандидат и все компоненты, которые используются при ее создании, проверяются на токсичность, максимальную дозу, мутагенность, переносимость при введении максимальных доз.

2 этап — клинические испытания на людях. В ходе *клинических испытаний I фазы* вакцину впервые проверяют на ограниченной группе людей, уточняется дозировка, схема применения препарата. Во время *клинических испытаний II фазы* вакцину испытывают у пациентов из групп риска по данной инфекции. Завершают стадию экспериментов *клинические испытания III фазы*, когда вакцина проверяется на большом числе здоровых пациентов. На всех этапах клинических исследований обязательными требованиями являются информированное согласие пациентов на участие в эксперименте и утверждение протокола этическим комитетом.

Препараты, предназначенные для вакцинации детей, подвергаются дополнительным испытаниям и лицензируются отдельно. При этом принимается во внимание, что дети первых лет жизни не могут жаловаться на недомогания, возможно связанные с поствакцинальными осложнениями.

Для правильного учета поствакцинальных осложнений проводятся испытания с обязательным включением групп плацебо, которые получают

препарат, лишенный специфического иммуногена, но во всем остальном идентичный испытуемой вакцине. В целях объективности учета проводятся «слепые» испытания: вакцинные препараты и плацебо поступают на испытания в закодированном виде, а персонал, привлекаемый к регистрации поствакцинальных осложнений, не информируется о содержимом вводимого препарата до конца испытаний.

3 этап — регистрация вакцины в стране-разработчике после успешного завершения трех фаз клинических испытаний.

4 этап — лицензирование вакцины в других странах возможно только после регистрации в стране-производителе. В ходе лицензирования вакцины в стране проводится полное лабораторное и клиническое исследование вакцины, в ходе которого оценивают безопасность и иммуногенность вакцины. Для проведения *контрольных испытаний* выбирается группа участников исследования около 100–200 человек, для которой показана вакцинация данным препаратом.

Контроль качества вакцины на производстве. Для того чтобы произвести препарат, отвечающий всем требованиям, необходимо контролировать каждый этап производства. При изготовлении вакцины проводится также посерийный контроль ее качества. Для последнего контроля используют только методы проверки на животных. Для каждой серии вакцины на производстве выдается паспорт качества.

5 этап — постмаркетинговое (пострегистрационное) наблюдение осуществляется как государственными органами здравоохранения, так и производителями вакцин. Основная его задача — мониторинг числа тяжелых побочных реакций и осложнений, возникающих при практическом применении вакцины. Некоторые, исключительно редкие осложнения на вакцины, удается выявить только при массовом применении, поскольку частота осложнений может быть ниже, чем предельное число добровольцев в контрольных исследованиях. Пострегистрационное наблюдение также включает в себя проведение небольших клинических исследований, в ходе которых подтверждаются характеристики вакцины, проверяется ее эффективность на ограниченных группах риска, обобщаются данные о профилактической эффективности прививок. В некоторых случаях, в ходе таких исследований выявляются новые показания для прививок данной вакциной, новые группы риска, демонстрируются преимущества введения дополнительных доз или равноценность иммунитета при уменьшении числа доз и концентрации вакцины. Именно пострегистрационные исследования являются мощным стимулом для создания новых и совершенствования существующих вакцин.

УТИЛИЗАЦИЯ НЕИСПОЛЬЗОВАННЫХ ВАКЦИН

Подлежащие уничтожению вакцины направляются в ЦГЭ.

Ампулы (флаконы), содержащие инактивированные вакцины, живую коревую, паротитную и краснушную вакцины, анатоксины, а также однократный инструментарий, который был использован для их введения, не подлежат какой-либо специальной обработке. Содержимое ампул выливается в канализацию, стекло и шприцы собираются в емкость для мусора.

Ампулы (флаконы) с неиспользованными остатками других живых вакцин, а также инструментарий, использованный для их введения, обеззараживают физическим (автоклавирование или кипячение) или химическим (обработка дезинфектантами) способами. После экспозиции раствор выливается в канализацию, стекло и шприцы утилизируются аналогично.

После уничтожения вакцин составляется акт списания.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Термины «вакцинация» и «иммунизация» часто считают синонимами, что не совсем верно. **Вакцинация** — процедура введения вакцины, сама по себе иммунитета не гарантирующая, а **иммунизация** — процесс создания специфического иммунитета. При этом формирование поствакцинального иммунитета, его напряженность и длительность зависят от различных факторов (рис. 3).

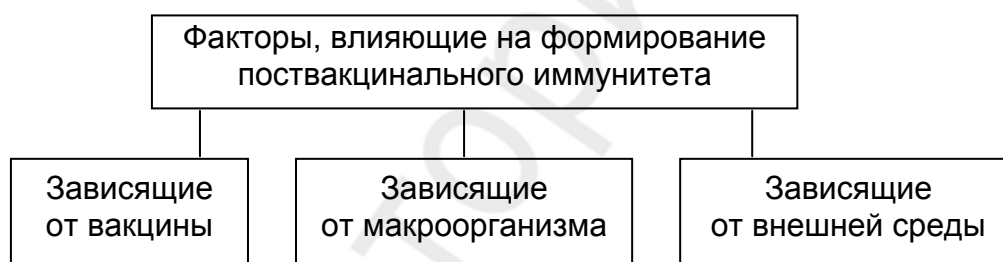


Рис. 3. Факторы, влияющие на формирование поствакцинального иммунитета

Факторы, зависящие от вакцины:

1. **Соответствие вакцинного штамма циркулирующему возбудителю.** Трудно получить эффективную вакцину, если у микроорганизма много антигенных вариантов (вирусы гриппа, риновирусы, ВИЧ, боррелии, плазмодии), поэтому нет вакцин против многих вирусных инфекций и паразитарных заболеваний.

2. **Наличие протективных антигенов.** Основу каждой вакцины составляют протективные антигены, представляющие собой лишь небольшую часть микроорганизма и обеспечивающие развитие специфического иммунного ответа. Протективные антигены могут являться белками, гликопротеидами, липополисахаридами-белковыми комплексами. Они могут быть связаны с бактериальными клетками или секретироваться ими (экзотоксины). У вирусов протективные антигены располагаются преимущественно в поверхностных слоях суперкапсида вириона.

3. **Иммуногенность.** При естественной иммунизации или введении живых и инактивированных вакцин организм отвечает на все виды антигенов, входящих в состав микроорганизмов. При иммунизации химическими, субъединичными, рекомбинантными, синтетическими и ДНК-вакцинами иммунитет менее полноценен, так как он формируется под влиянием только отдельных антигенов. Однако с точки зрения выработки протективного иммунитета последние вакцины имеют преимущество.

Методы повышения иммуногенности вакцины:

- выделение, очистка, модификация протективного антигена;
- направленная доставка антигена;
- применение адъювантов и создание депо антигена.

4. **Степень очистки** вакцины во многом определяет ее качество и снижение частоты побочных явлений при вакцинации. Для защиты от инфекции необходимо создание иммунитета к 1–2 главным антигенным детерминантам патогена. Однако современные технологии создания естественных вакцин не позволяют приблизиться к такой высочайшей степени очистки.

Создание современных вакцин — высокотехнологичный процесс. Для получения протективных антигенов в достаточных количествах нарабатываются большие объемы биомассы микроорганизмов. Для выделения протективных антигенов используют нагревание, ультрафиолетовое облучение, фильтрацию, обработку формалином, фенолом, перекисью водорода, для очистки вакцин — методы изоэлектрического осаждения кислотами и щелочами, высаливания нейтральными солями, осаждения спиртом, сорбции и элюции, ультрафильтрации, хроматографии. При всех действиях в вакцине должна максимально сохраняться первоначальная структура протективного антигена и в то же время должна быть получена максимальная степень очистки препарата.

Хотя очистка вакцины от балластных веществ имеет принципиальное значение, примеси во многих вакцинах составляют до 90 %. Кроме основного действующего начала, вакцины содержат балластные вещества: компоненты разрушенных микробных клеток, адъювант, консервант, наполнитель, стабилизатор, компоненты питательных сред, на которых культивируются микроорганизмы. При этом в качестве консервантов, наполнителей и стабилизаторов используются вещества, допущенные для введения в организм человека. Консерванты входят в состав вакцин, производимых во всем мире. Они присутствуют в низких концентрациях и необходимы для обеспечения стерильности препаратов.

5. **Доза** вакцины должна быть оптимальной, обеспечивающей протективный эффект.

Следствия неправильного подбора дозы антигена:

- 1) **высокая доза** может индуцировать:

а) *аутоиммунные реакции* в результате поликлональной активации лимфоцитов, стимулирования образования аутоантител и специфических клонов аутореактивных лимфоцитов;

б) *иммунологическую толерантность*;

2) **низкая доза** способствует сенсibilизации организма, которая может проявиться впоследствии *аллергической реакцией* у предрасположенных лиц при введении большой дозы белка или приеме его с пищей.

При относительных противопоказаниях иногда используют меньшую дозу антигена: АДС-М, АД-М, БЦЖ-М (М — minima). В таком случае вероятность побочных реакций и осложнений снижается, но *иммунитет формируется менее напряженный*.

6. **Длительность антигенного раздражения.** Многие антигены вызывают субоптимальный иммунный ответ. В то же время, чем дольше антигенное раздражение, тем напряженнее и длительнее иммунитет.

Для управления иммуногенностью вакцины применяют **адьюванты** (лат. *adjuvare* — помогать) — вещества или композиции веществ, которые при совместном введении с вакциной неспецифически усиливают иммунный ответ.

В историческом плане можно выделить **период эмпирического поиска и применения адьювантов и научный период**. Адьюванты, используемые в первый период, создавали депо антигена (гидроокись алюминия, минеральные масла) либо активировали синтез цитокинов, регулирующих активность ИКК (адьюванты бактериального происхождения (клеточные стенки микобактерий, эндотоксин)). Классический пример — *полный адьювант Фрейнда*: антиген заключают в водно-масляную эмульсию, в которую добавляют убитые микобактерии или водорастворимый мурамилдипептид, выделенный из активированных компонентов микобактерий. Эффекты полного адьюванта Фрейнда (повышение активности Th, развитие ГЗТ, развитие аутоиммунных заболеваний) настолько сильны, что его применение на людях не допускается.

Научный период. Благодаря успехам молекулярной иммунологии, раскрытию фундаментальных принципов работы неклональной и клональной систем иммунитета и их взаимодействия происходит:

а) совершенствование существующих адьювантов: лиганды для ТКР + известные депообразующие системы (SEPPIC: Montanide ISA720; Novartis: MF59; Syntex: SAF);

б) разработка новых препаратов:

– *GlaxoSmithKline Biologicals*: AS02 (эмульсия + MPL (малотоксичное производное липида А) + сапонин QS21 (производное коры южноамериканского дерева *Quillaja saponaria*);

– *Iscomatrix TM*;

- *CSL Limited* (липиды + сапонин + детергент = самоформирующиеся полые микрочастицы);
- *Coley Pharmaceuticals* (адьюванты на основе лигандов TLR).

Классификация адьювантов по происхождению:

- 1) минеральные (коллоиды (Al(OH)₃), кристаллоиды, растворимые соединения);
- 2) растительные (сапонины);
- 3) микробные структуры: корпускулярные (*M. bovis*, *S. parvum* и др.) и субъединичные: компоненты клеточной стенки (мурамилдипептид), ЛПС (пирогенал, продигиозан), рибосомальные фракции (рибомунил), нуклеиновые кислоты (нуклеинат натрия);
- 4) цитокины и пептиды тимусного (тактивин, тималин, тимоптин и др.) и костномозгового (миелопид) происхождения;
- 5) синтетические (полиэлектролиты, полинуклеотиды и др.);
- 6) структуры типа целевой эпитоп – Th-эпитоп – ТКР-эпитоп;
- 7) искусственные адьювантные системы (липосомы, микрочастицы).

Механизмы действия адьювантов:

1. *Изменение свойств антигена* (агрегатной структуры, молекулярной массы, полимерности, растворимости и др.).

2. *Стимуляция АПК:*

- а) создание депо антигена, замедление его выделения из организма, повышение иммуногенности;
- б) привлечение в место локализации антигена ИКК;
- в) «адресная» доставка антигена АПК (макрофагам, дендритным клеткам).

3. *Управление типом иммунного ответа:*

- а) программирование АПК на стимуляцию Th1/2/3/17;
- б) мобилизация Th памяти для ответа на вакцинный антиген;
- в) создание микроокружения определенного типа.

4. *Управление интенсивностью иммунного ответа:*

- а) стимуляция локальной воспалительной реакции;
- б) усиление ранних этапов иммунного ответа (активации, пролиферации и дифференцировки ИКК).

Побочное действие адьювантов:

- изменения (морфологические и биохимические) в месте введения вакцины и регионарных лимфоузлах;
- повышение сенсibiliзирующих свойств вакцины;
- неспецифическая поликлональная активация клеточных реакций.

7. **Кратность введения** говорит о том, сколько раз и с каким интервалом необходимо ввести вакцину для формирования иммунитета.

Первичная иммунизация (первое введение вакцины) называется *праймингом*.

Бустерная иммунизация — это вторичная, третичная и т. д. иммунизация (например, 2-е и 3-е введение АКДС, ИПВ) с оптимальным интервалом 1 месяц.

Вакцинация может ограничиться праймингом (корь, эпидемический паротит, краснуха, туберкулез) либо состоять из прайминга и бустерных иммунизаций (полиомиелит, коклюш, дифтерия, столбняк, ВГВ). Бустерные иммунизации необходимы при введении слабоиммуногенных вакцин.

Интервалы между дозами при вакцинации строго регламентированы. Если через месяц ввести вакцину повторно, то титр антител быстро увеличивается, они дольше сохраняются в организме. При уменьшении интервала между прививками вакцина нейтрализуется антителами, выработавшимися после ее первого введения. Увеличение интервала между прививками на качество иммунного ответа не влияет, но приводит к снижению иммунной прослойки. Такие дети могут заболеть раньше, чем им будет сделана повторная прививка. Если при введении вакцины очередная доза пропущена, вакцинацию следует провести при первой возможности, дополнительные дозы вакцины не вводят.

Вакцинация создает базовый иммунитет (так называемый *грунд-иммунитет*) и индуцирует развитие иммунологической памяти.

Ревакцинация — это гипериммунизация, т. е. повторное введение вакцины спустя определенный период времени после законченной вакцинации, на фоне истощения иммунитета от предшествующей вакцинации. Ревакцинация направлена на поддержание иммунитета, выработанного предыдущими вакцинациями. График проведения ревакцинации более свободный, обычно она проводится через несколько лет после вакцинации. После ревакцинации развивается вторичный иммунный ответ и уровень антител увеличивается. Механизм объясняется действием клеток памяти, образовавшихся в ходе первичного иммунного ответа на антиген. Однако максимальное повышение концентрации антител при ревакцинации возникает только при невысоких исходных титрах антител. Высокий предшествующий уровень антител препятствует дополнительной их выработке и длительному сохранению, а в некоторых случаях наблюдается снижение титров антител в результате нейтрализации.

Интервалы между прививками при введении разных вакцин. Было замечено, что при одновременном применении нескольких вакцин иммунный ответ на них может меняться. Так, при одновременном применении вакцин против желтой лихорадки и против холеры или вакцин против желтой лихорадки и против кори иммунный ответ на одну или обе вакцины снижается. Кроме этого, их побочное действие может усиливать-

ся, установить причину побочных реакций в данном случае обычно не удается.

ВОЗ считает возможным введение нескольких вакцин в один день только в тех случаях, когда их эффективность и безопасность точно установлены, что отражено в календаре прививок. При этом нельзя смешивать разные вакцины в одном шприце, так как это может привести к снижению их иммуногенности.

Если живые противовирусные вакцины не были введены в один день, то для предупреждения явления интерференции повторное введение возможно не ранее, чем через месяц. При уменьшении интервала эффективность иммунного ответа на введение второй живой противовирусной вакцины снижается, так как вакцинный штамм нейтрализуется белком интерфероном, синтез которого индуцируется введением первой противовирусной живой вакцины.

Факторы, зависящие от макроорганизма:

1. **Состояние индивидуальной иммунореактивности** определяется генотипом организма, в связи с чем в популяции всегда есть высоко реагирующие индивидуумы ($\approx 20\%$), умеренно реагирующие ($\approx 50\text{--}70\%$), ареактивные (не отвечающие на антиген) ($\approx 10\%$). Наличие иммунодефицита препятствует или делает невозможным формирование поствакцинального иммунитета.

2. **Возраст.** Хуже поствакцинальный иммунитет формируется в периоды физиологических иммунодефицитов: у маленьких детей и пожилых людей.

Однако в иммунной системе доношенного новорожденного в ответ на введение антигенов развивается иммунный ответ, в том числе клеточный. Прививки следует проводить в раннем детском возрасте, когда уже существует риск возникновения инфекционных заболеваний, а пассивный материнский иммунитет постепенно утрачивается, и восприимчивость к возбудителям инфекционных заболеваний возрастает. Дети охвачены системой меднаблюдения в наибольшей мере, что позволяет:

- обеспечить иммунную прослойку, делающую вакцинацию эффективной;
- осуществлять контроль за развитием побочных явлений при вакцинации.

Снижение эффективности поствакцинального иммунитета в пожилом возрасте обусловлено возрастной инволюцией тимуса и развитием клеточного иммунодефицита.

3. **Состояние организма в целом.** Перед вакцинацией нужно ответить на вопрос: готов ли организм к прививке? При подготовке к прививке необходимо учесть все факторы и выбрать оптимальный момент в состоянии здоровья индивидуума. Разрешение на прививку дает врач после

тщательного осмотра прививаемого. Медосмотр включает сбор анамнеза, в том числе аллергологического, опрос (прививаемого или его родителей) на наличие жалоб, термометрию, измерение частоты дыхания, пульса. Особое внимание следует уделить наличию сопутствующих заболеваний и очагов хронической инфекции. После медосмотра врач дает заключение, что обследуемый практически здоров и письменное разрешение на прививку в индивидуальной карте пациента.

Пациентов с отягощающими анамнез факторами относят в группы риска по возможности развития поствакцинальных реакций и осложнений. Их вакцинация должна проводиться с использованием мер профилактики поствакцинальных осложнений (например, назначение десенсибилизирующих препаратов до и после вакцинации).

4. Наличие противопоказаний. Перечень противопоказаний к проведению прививок определен в инструктивно-методических документах. Медицинские противопоказания к проведению прививок подразделяются на три группы:

1) *временные* — до месяца:

а) *острые заболевания*. Согласно инструкции об организации проведения профилактических прививок, плановую вакцинацию проводят после нормализации температуры и исчезновения острых проявлений легких респираторных или кишечных инфекций. Пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами лихорадочных заболеваний должны быть вакцинированы после острой фазы заболевания. Однако желательно проводить вакцинацию не ранее месяца после заболевания, включая период реконвалесценции.

Прививки по эпидпоказаниям могут проводиться на фоне нетяжелых ОРВИ или ОКИ по решению врача;

б) *обострение хронических заболеваний*. Плановые прививки проводят после достижения полной или максимальной возможной ремиссии, в том числе на фоне поддерживающего лечения (кроме иммуносупрессивного). Очаги хронической инфекции необходимо санировать.

Прививки по эпидпоказаниям по решению врача могут проводиться в отсутствие ремиссии на фоне активной терапии основного заболевания. Основанием для принятия решения о прививках по эпидпоказаниям является сопоставление риска возникновения инфекционного заболевания и его осложнений, обострения хронического заболевания с риском осложнений после вакцинации;

2) *длительные* — от месяца до года:

а) *недоношенные дети*: вопрос о вакцинации решается индивидуально с учетом общего состояния ребенка при достижении им нормальных возрастных весо-ростовых показателей (например, введение БЦЖ возможно при достижении массы тела 2500 г);

б) инфекционные заболевания:

– сразу после выздоровления от инфекционных заболеваний кожи, но для БЦЖ — не ранее чем через 6 мес.;

– не ранее 6 мес. после выздоровления: ВГА, менингококковая инфекция, ангина, тяжелая кишечная инфекция;

– не ранее 12 мес. после выздоровления: ВГВ, сепсис новорожденных, гемолитическая болезнь новорожденных;

– после выздоровления от открытой формы туберкулеза, по заключению фтизиатра;

в) аллергические заболевания: прививки возможны через 6 мес. после исчезновения клинических симптомов аллергии. При наличии аллергического дерматита прививку можно делать, если как минимум 3 недели нет новых высыпаний;

г) другие заболевания: с осторожностью следует подходить к вакцинации лиц с декомпенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, прогрессирующими заболеваниями печени и почек, тяжелыми формами эндокринных заболеваний, аутоиммунными заболеваниями;

д) контакт с инфекционным больным: вакцинация возможна по окончании срока карантина или максимального инкубационного периода.

е) интервал между прививками при использовании составляет месяц, так как в процессе иммуногенеза на один антиген организм неспособен ответить на новое антигенное раздражение;

ж) предшествующее (последующее) введение иммуноглобулина (плазмы или цельной крови) — вакцинация разрешена за 6 недель до или через 3 мес. после введения иммуноглобулина (плазмы);

з) период беременности и кормления грудью, за исключением прививок по эпидпоказаниям;

и) *период адаптации в новом коллективе* — месяц;

3) *постоянные (абсолютные)*:

а) ко всем вакцинам:

– поствакцинальное осложнение на введение предыдущей дозы препарата (анафилактический шок в течение 24 часов после прививки, другие немедленные аллергические реакции, энцефалит или энцефалопатия, афебрильные судороги, келоидный рубец); при этом также противопоказаны сходные вакцины;

– указания в анамнезе на сильную поствакцинальную реакцию (повышение t до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и (или) инфильтрат $\geq 8\text{ см}$) на предыдущую дозу;

б) к всем живым вакцинам: первичные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессивная и лучевая терапия;

в) к живым противовирусным вакцинам, выращенным на куриных эмбрионах, — аллергия на яичный белок, куриное или утиное мясо (живые коревая, паротитная, краснушная, противогриппозная вакцины, КПК);

г) к вакцинам, в качестве консервантов которых использованы антибиотики (обычно аминогликозиды), — анафилактическая реакция на антибиотики в анамнезе или выявленная сенсibilизация к антибиотикам (живые коревая, паротитная, краснушная, противогриппозная вакцины, КПК; инактивированные вакцины против полиомиелита и гепатита А);

д) к отдельным вакцинам:

– БЦЖ — недоношенность (масса тела менее 2500 г); осложненное течение поствакцинального периода, развившееся в течение года после первичного введения БЦЖ (БЦЖ-М); «вираж» пробы Манту, гиперергическая или усиливающаяся реакция на туберкулин; туберкулез в анамнезе;

– АКДС — прогрессирующие заболевания нервной системы, эпилепсия, афебрильные судороги в анамнезе. В таких случаях используют АДС (АДС-М);

– вакцина против ВГВ — немедленные аллергические реакции на дрожжи.

Решение об установлении (отмене) временного медицинского противопоказания принимает врач. Решение об установлении (продлении, отмене) длительного и постоянного медицинского противопоказания принимает комиссия. При наличии временных или длительных противопоказаний иммунизация проводится по индивидуальному графику. Лица, имеющие постоянные противопоказания, от прививок отстраняются.

Ложные противопоказания к иммунизации. На материалах многочисленных исследований, проводимых в разных странах, доказано, что опасений перед вакцинацией больше, чем противопоказаний к ней. Часто прививки не проводятся необоснованно. Следует помнить, что у лиц с различной патологией инфекционные заболевания протекают тяжело, с серьезными осложнениями, не редки летальные исходы. Поэтому они должны быть привиты в первую очередь, в стадии ремиссии. При их иммунизации предпочтение следует отдавать препаратам с уменьшенным содержанием антигенов (БЦЖ-М, АДС-М, АД-М).

Факторы, зависящие от внешней среды:

1. **Общественно-политические.** Миграция населения ведет к трудностям охвата населения прививками и соблюдения календаря, в результате иммунная прослойка снижается.

2. Соблюдение правил хранения вакцины. Транспортировка и хранение вакцин должны осуществляться с соблюдением требований «холодовой цепи»: при доставке от места производства до места введения вакцины должна непрерывно соблюдаться температура +2...+8 °С.

Растворители вакцин также необходимо хранить при температуре +2...+8 °С. В противном случае при разведении вакцины может развиваться ее «температурный шок».

При нарушении условий хранения вакцины теряют свойства: их иммуногенность снижается, а реактогенность повышается. Вакцинация при этом не всегда бывает эффективной, а вероятность развития побочных явлений повышается.

Особо уязвимым звеном является транспортировка. Для транспортировки вакцин необходимо использовать термоконтейнеры. Следует также применять меры, исключающие возможность замораживания вакцин и их растворителей.

На практике хранение вакцин — слабое и одно из наименее контролируемых звеньев во всей цепочке вопросов, связанных с вакцинацией. Радикальное решение этой проблемы находится в технической плоскости: каждая ампула должна иметь индикатор, навсегда меняющий цвет в ситуации, когда температура окружающей среды превысит +8 °С. Проще проконтролировать последний этап непосредственно перед вакцинацией. Вакцина должна быть извлечена из холодильника, затем ампулу (флакон) с вакциной отогревают в руках или помещают перед вскрытием в емкость с теплой водой (около 40 °С). На этикетке флакона отмечается дата и время вскрытия. **Необходимо строго соблюдать сроки хранения вакцин после вскрытия ампул, забора вакцин из многодозовых флаконов.**

3. Соблюдение техники вакцинации. Вакцинация проводится в специальном кабинете специально обученным медработником. При проведении прививки пациент должен лежать или сидеть во избежание падения в случае возникновения обморочного состояния. Прививку лучше делать утром. После прививки в ЛПУ должно быть обеспечено медицинское наблюдение за вакцинированным в течение 30 минут, с целью оказания медицинской помощи в случае развития немедленных аллергических реакций.

Сведения о выполненной прививке вносят в медицинскую карту. В записи указывают дату прививки, название вакцины, страну производителя, дозу, серию препарата, срок годности, сведения о наличии или отсутствии поствакцинальных реакций или осложнений. Далее привитой должен активно наблюдаться медработником в первые 3 дня после введения инактивированных вакцин, а также на 5–6 и на 10–11 день после введения живых вакцин. По окончании срока наблюдения за отдаленными поствакцинальными реакциями в медицинской документации делается запись о результатах меднаблюдения.

Дозировка и методы введения вакцины определяются в соответствии с инструкцией по ее применению. Неассоциированные вакцины вводят отдельными одноразовыми шприцами в разные участки тела. Лучше избегать введения двух вакцин в одну конечность (особенно, если одним из вводимых препаратов является АКДС). В тех случаях, когда приходится делать инъекции в одну конечность, то лучше это делать в бедро (из-за большей мышечной массы). Инъекции должны отстоять друг от друга не менее чем на 3–5 см, чтобы не перекрылись возможные местные реакции.

4. Медицинская грамотность населения. Вакцинируемые (их родители) должны знать о важности иммунизации для предупреждения риска развития заболевания, иметь всю информацию о вакцинах, их эффектах и противопоказаниях к прививкам.

5. Правильная подготовка к вакцинации и соблюдение поствакцинального режима. Вероятность того, что поствакцинальный период будет неосложненным, максимальна при правильной подготовке к вакцинации и соблюдении поствакцинального режима.

Не рекомендуется делать плановую прививку в непривычных, нестандартных для вакцинируемого климатических условиях (аномальные погодные условия, предстоящая поездка).

На момент прививки вакцинируемый должен быть здоров (нормальная температура, отсутствие жалоб и изменений в поведении (настроение, аппетит, сон). В идеале, а тем более при наличии сомнений, накануне прививки следует сделать общий анализ крови. Нельзя делать прививку, если был контакт с инфекционным больным.

Необходимо ограничить все социальные контакты за 2 дня до прививки и в течение 3 дней после нее (посещение многолюдных мест, приглашение гостей и походы в гости). В день прививки необходимо свести к минимуму контакты в поликлинике. Во время пребывания в поликлинике для уменьшения вероятности заражения ОРВИ можно капать в нос каждые 15–20 минут по 2–3 капли в каждую ноздрю одного из солевых растворов (салин, физраствор) или использовать оксолиновую мазь.

Предупреждение инфицирования после вакцинации. После вакцинации необходимо ограничить контакты с больными. Это особо актуально, когда прививки проводятся в детских коллективах. Из этих соображений оптимально проводить вакцинацию в пятницу.

Нельзя делать прививку, если в течение суток перед прививкой у ребенка не было стула. Наличие запоров увеличивает риск побочных реакций после прививок. При отсутствии естественного опорожнения кишечника накануне прививки необходимо сделать очистительную клизму или поставить глицериновую свечку.

Прием лекарственных препаратов. Прием накануне вакцинации некоторых лекарственных препаратов снижает иммунный ответ. За 2 дня до

прививки и в течение 7–10 дней после желательно не использовать антибиотики, сульфаниламиды, кортикостероиды, цитостатики, не проводить рентгенологическое исследование, радиотерапию, исключить плановые операции в течение 40 дней (особенно при использовании живых вакцин).

Для пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом за 2–4 дня и в течение 2–4 дней после вакцинации рекомендован прием антигистаминных препаратов.

Условия труда и быта. Как минимум за неделю до прививки и неделю после прививки необходим щадящий режим: предупреждать стрессы, переутомление, перегревание, переохлаждение, заболевания, так как это ведет к появлению иммунодефицитного состояния и нарушает формирование поствакцинального иммунитета.

Питание. Чем меньше нагрузка на кишечник, тем легче переносится прививка. Поэтому за 1–3 дня до вакцинации, в день ее проведения и на следующий необходимо ограничивать объем и концентрацию съедаемой пищи, не употреблять аллергенных продуктов (жирный бульон, яйца, рыба, цитрусовые, шоколад). Не рекомендуется менять рацион и режим питания за неделю до прививки и несколько недель после. Грудничку не вводить прикорм. Детей не кормить минимум час после прививки. В то же время в рационе вакцинированного должно быть достаточное количество белков и витаминов, особенно в первую неделю после прививки.

Одевание. Нежелательно делать прививку сильно пропотевшему ребенку с дефицитом жидкости в организме. Если ребенок потный, его необходимо переодеть и хорошо напоить.

Прогулки на свежем воздухе — после прививки при нормальной температуре тела, чем больше, тем лучше, сведя к минимуму контакты.

Купание. В день прививки лучше воздержаться от купания ребенка, затем — в обычном режиме. Если есть повышение температуры, ограничиться гигиеническим протиранием влажными салфетками.

Закаливание. Закаливающие процедуры не проводить в день прививки и не начинать в течение недели после вакцинации.

МЕХАНИЗМЫ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Молекулами, вызывающими формирование специфической невосприимчивости к инфекционному заболеванию, являются протективные антигены возбудителя, введенные в организм в составе вакцин. Тип последней и наличие адъюванта имеют существенное значение в распределении антигенов вакцины в организме.

Стадии распределения вакцинного антигена в организме:

1. *Присутствие антигена в месте его введения.* При введении антигена около 20 % его подвергаются процессингу и презентации с помощью местных вспомогательных клеток (клеток Лангерганса, дендритных

клеток), которые затем мигрируют в регионарные лимфоузлы, селезенку, печень. Поступление ИКК не зависит от специфичности антигена, они проникают в ткань наряду с другими клетками. Антиген способствует накоплению ИКК в месте введения благодаря увеличению кровотока и проницаемости кровеносных сосудов в воспаленной ткани. Также антиген вызывает локальную специфическую пролиферацию лимфоцитов.

2. Около 80 % антигена поступает через лимфатические сосуды в регионарные лимфоузлы, лимфу грудного протока и кровь. В регионарных лимфоузлах антиген также способствует накоплению ИКК. Там происходит интенсивный процесс расщепления антигена, образование пептидов и презентация их лимфоцитам в комплексе с антигенами ГКГС. Для этого в лимфоузлах присутствует большое количество дендритных клеток, во вторичных узелках пролиферируют и созревают В-лимфоциты, а в мозговых телях находятся Т-лимфоциты.

3. Фиксация антигена в различных органах (селезенке, печени), в которых также происходит процесс переработки и презентации антигена.

4. Элиминация антигена из организма.

Такое ступенчатое развитие иммунного процесса при введении вакцин должно обеспечивать формирование стойкого протективного иммунитета.

Формирование иммунного ответа на вакцины имитирует естественный инфекционный процесс. Основная роль в определении длительности и интенсивности иммунного ответа принадлежит антигену. В зависимости от того, участвуют или нет Т-лимфоциты в процессе синтеза антител, все антигены делятся на тимуснезависимые и тимусзависимые. Бактерии содержат Т-независимые и Т-зависимые антигены, вирусы — только Т-зависимые.

Для Т-независимых антигенов характерно многократное повторение однородных детерминант на молекуле антигена. К *Т-независимым антигенам 1-го типа* относят бактериальные липополисахариды, обладающие митогенностью в отношении В-лимфоцитов. Ответ на эти антигены находится на грани поликлональной стимуляции, которая легко преодолевается при повышении концентрации антигена. При этом синтезируются антитела разной специфичности, могут быть индуцированы аутоиммунные реакции. К *Т-независимым антигенам 2-го типа* относят полисахариды с повторяющимися эпитопами, например, пневмококковые. Они имеют множество точек взаимодействия с мембраной В-лимфоцитов.

Оба типа Т-независимых антигенов легко индуцируют антителообразование, однако образуются низкоаффинные IgM, иммунологическая память не формируется. Кроме того, при ответе на Т-независимые антигены 2-го типа образуются IgG₂. IgG₂ и IgM обладают нейтрализующей и ком-

плементсвязывающей активностью. Они слабо взаимодействуют с Fcγ-рецепторами I и II типов, что ограничивает их защитную активность.

Иммунный ответ на T-независимые антигены недостаточен у детей в возрасте до 2 лет. Для усиления иммуногенности T-независимых антигенов их конъюгируют с T-зависимыми носителями (например, столбнячным или дифтерийным анатоксином).

T-зависимыми антигенами являются поверхностные белки и полипептиды. Они индуцируют синтез антител и клеточный иммунитет. Важно, чтобы вакцины вызывали T-зависимый иммунный ответ. В противном случае иммунный ответ будет кратковременным. Силу иммунного ответа индивида на конкретный T-зависимый антиген определяют:

1) структура макромолекулярного комплекса, включающего в себя CD антиген, ТКР, презентируемый фрагмент антигена, CD4/CD8 молекулы, CD3 рецептор, молекулы клеточной адгезии;

2) процессы биогенеза этого комплекса на клеточной мембране.

Локализация T-зависимого антигена вне или внутри клетки и его презентация в комплексе с молекулами ГКГС I или II класса являются ключевыми факторами для определения типа иммунного ответа организма.

Внутриклеточные антигены презентируются в комплексе с молекулами ГКГС I класса CD8+ цитотоксическим T-лимфоцитам. **Внеклеточные антигены** презентируются в комплексе с молекулами ГКГС II класса CD4+ T-лимфоцитам. Решающая роль в выборе преобладающего типа ответа принадлежит поляризации хелперных CD4+ клеток типов Th1 и Th2. В свою очередь, поляризация определяется дозой и путем поступления антигена, типом вспомогательных клеток, костимуляторами, участвующими в активации этих клеток, факторами микроокружения, особенно цитокинами. Th1 продуцируют преимущественно ИЛ2 и γ-интерферон, в то время как Th2 продуцируют ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ10. Эффекторные механизмы Th1-иммунного ответа стимулируют цитотоксические реакции и развитие ГЗТ. Специфичность механизмов защиты Th2-иммунного ответа обеспечивают антитела.

Поствакцинальный иммунитет — специфическая невосприимчивость к конкретному инфекционному заболеванию, появляющаяся в результате вакцинации.

Характеристика поствакцинального иммунитета:

- обеспечивается специфическими антителами, сенсibilизированными лимфоцитами, лимфоцитами памяти;
- обычно формируется к 3-й неделе после вакцинации;
- по наследству не передается, хотя способность отвечать на антиген — наследственный признак;
- сохраняется длительно благодаря иммунологической памяти;
- уступает по напряженности постинфекционному иммунитету.

Генетический контроль поствакцинального иммунитета. Существует две системы генетического контроля поствакцинального иммунитета. Одна из них контролирует неспецифическую резистентность и зависит от функционального состояния макрофагов. Вторая обеспечивает развитие приобретенного иммунитета и ассоциирована с генами иммунного ответа, кодирующими первичную структуру рецепторов лимфоцитов и регулирующими клеточное взаимодействие.

Основными причинами слабой иммунной реакции на антиген являются отсутствие у индивидуума антигена ГКГС, способного давать комплекс с пептидом антигена, и (или) отсутствие клона Т-лимфоцитов, способных к распознаванию такого комплекса. Генетическая неответственность часто проявляется отсутствием иммунного ответа против коротких пептидов из 10–20 аминокислотных остатков. Отсутствие иммунного ответа из-за генетической ГКГС-рестрикции объясняет тот факт, что у части вакцинированных не наблюдается сероконверсия. Это присуще, в основном, рекомбинантным вакцинам.

Периоды образования специфических антител в ответ на введение вакцины (рис. 4):

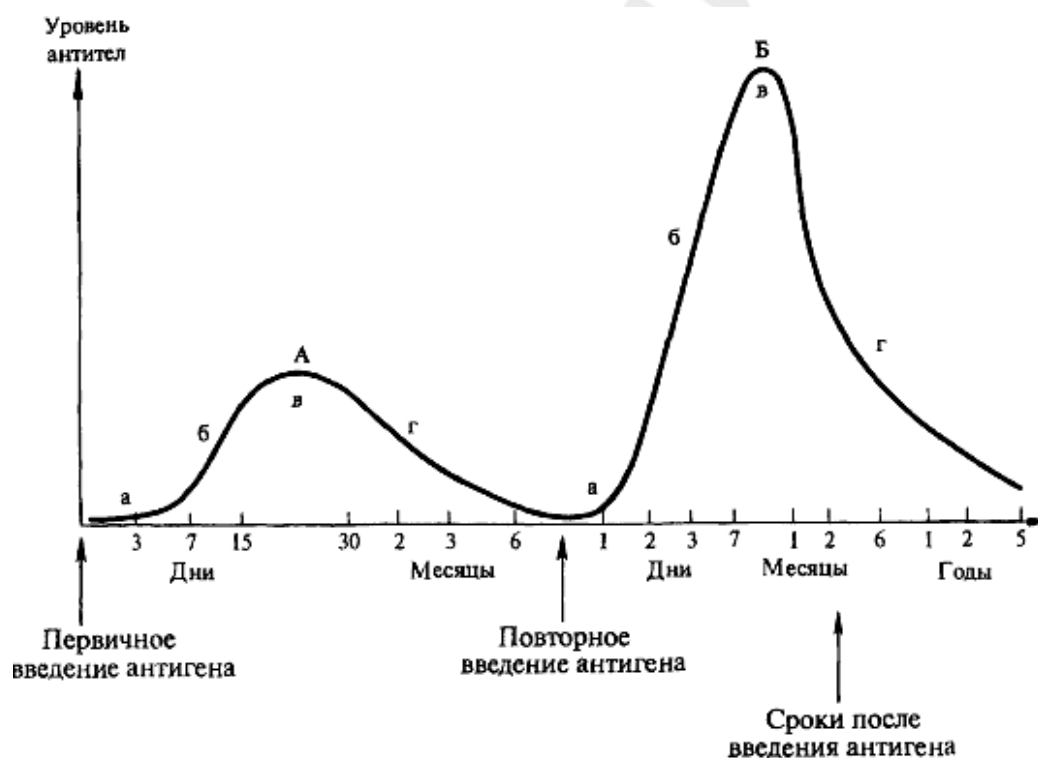


Рис. 4. Динамика образования антител при первичном (А-прайминг) и вторичном (Б-бустерная иммунизация) введении антигена.

Периоды образования специфических антител (А. А. Воробьев и др., 2003): а — латентный; б — логарифмического роста; в — стационарный; г — снижения

– **латентный** («лаг»-фаза) — макрофаги перерабатывают антиген, представляют его Т-лимфоцитам, Th активируют В-лимфоциты, последние превращаются в плазматические антителообразующие клетки, параллельно образуются В-лимфоциты памяти. От введения вакцины до появления антител в сыворотке крови проходит от нескольких суток до 2 недель (время зависит от вида вакцины, способа введения и особенностей иммунной системы);

– **роста** («лог»-фаза) — экспоненциальное увеличение количества антител в сыворотке крови продолжительностью от 4 дней до 4 недель;

– **стационарный** — количество антител поддерживается на постоянном уровне;

– **снижения** — после достижения максимального титра антител происходит его снижение, причем сначала относительно быстро, а затем медленно. Длительность фазы снижения зависит от соотношения скорости синтеза антител и их полураспада. Когда снижение уровня протективных антител достигает критического, защита падает, и становится возможным заболевание при контакте с источником инфекции. Поэтому для поддержания напряженного иммунитета часто необходимо вводить бустерные дозы вакцины.

При первичном иммунном ответе на антиген в основном продуцируются IgM, при вторичном — плазматические клетки переключаются с продукции IgM на более зрелые изотипы и продуцируют антитела классов IgG, IgA или IgE с более высоким сродством к антигену. IgG наиболее полно проходят фазы созревания аффинитета. Они нейтрализуют экзотоксины, активируют комплемент и обладают высоким сродством к Fc-рецепторам всех типов. Нейтрализация и удаление свободных патогенов осуществляется путем их опсонизации и последующего фагоцитоза. IgG являются также важным фактором борьбы с внутриклеточными патогенами. Опсонизируя клетки, IgG делают их доступными для антителозависимого клеточного цитолиза.

Регуляция уровня иммунного ответа определяется соотношением в организме антигена и специфичных к нему антител различных изотипов. Инструментом этой регуляции служат иммунные комплексы. На начальных этапах в их составе преобладают антигены, а антитела представлены преимущественно изотипом IgM. В последующем в составе иммунных комплексов доминируют антитела изотипа IgG.

Иммунные комплексы выполняют функцию иммуногена более активно, чем свободный антиген, так как активнее захватываются макрофагами, благодаря наличию на их поверхности Fc-рецепторов. Ранние иммунные комплексы способствуют усилению иммунного ответа. Это обусловлено наличием в их составе IgM, способного взаимодействовать с Fc μ -рецепторами дендритных клеток, макрофагов и лимфоцитов.

Иммунологическая память — способность иммунной системы отвечать на повторный контакт с антигеном быстрее, сильнее и дольше по сравнению с первичным ответом. Иммунологическая память обеспечивается *клетками памяти* — длительно живущими субпопуляциями антигенспецифических Т- и В-клеток, быстрее реагирующими на повторное введение антигена. Они находятся на стадии G_1 клеточного цикла, т. е. вышли из стадии покоя G_0 и готовы к быстрому превращению в эффекторные клетки при очередном контакте с антигеном.

В процессе превращения наивных Т-клеток в клетки памяти наиболее сильные изменения происходят в клеточном маркере CD45, который обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки при формировании антигенраспознающего комплекса. В отличие от наивных клеток, клетки памяти активируются при более низких концентрациях антигена, обладают специфической хемотаксической активностью, вырабатывают преимущественно эффекторные цитокины.

Иммунологическая память, особенно память Т-лимфоцитов, очень стойкая, благодаря чему удается искусственно формировать длительный противоиnфекционный иммунитет. Преобладающее направление развития вторичного иммунного ответа закодировано в субпопуляционной принадлежности Т-клеток памяти и последующей их дифференцировке в Th1 или Th2.

Вторичный иммунный ответ характеризуется следующими признаками:

1. Более раннее развитие иммунных реакций по сравнению с первичным ответом.

2. Уменьшение дозы антигена, необходимой для достижения оптимального ответа.

3. Увеличение напряженности и длительности иммунного ответа.

4. Усиление гуморального иммунитета: увеличение количества антителообразующих клеток и циркулирующих антител, активация Th2 и усиление выработки ими цитокинов (ИЛ 3, 4, 5, 6, 9, 10, 13), сокращение периода образования IgM, преобладание IgG и IgA.

5. Повышение специфичности гуморального иммунитета в результате феномена «созревания аффинности» (внесения случайных мутаций в гены гипервариабельных участков Ig при размножении В-лимфоцитов, стимулированных антигеном) и усиления конкуренции за антиген (более аффинные В-клеточные рецепторы дольше стимулируются).

6. Усиление клеточного иммунитета: увеличение числа антигенспецифических Т-лимфоцитов, активация Th1 и усиление выработки ими цитокинов (γ -интерферона, ФНО, ИЛ2), повышение аффинности антигенспецифических рецепторов Т-лимфоцитов.

Вторичный иммунный ответ недостаточно выражен, если:

- для иммунизации используется слабый антиген;
- в организме присутствуют пассивно введенные или активно приобретенные антитела;
- антиген вводят пациенту с иммунодефицитом;
- вакцинируют детей раннего возраста.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИММУНИЗАЦИИ

Коллективный (популяционный) иммунитет к определенному возбудителю определяется количеством переболевших и количеством иммунизированных. Решить задачу создания и поддержания индивидуального и коллективного иммунитета раз и навсегда невозможно. Пока угроза данной инфекции существует, приходится иммунизировать каждое новое поколение.

При оценке качества иммунизации определяют **иммунную прослойку (ИП)** — количество лиц в %, имеющих иммунитет к определенному возбудителю. ИП должна составлять 80–95 %. Только в случае высокой ИП системой профилактических прививок можно контролировать инфекционную заболеваемость: заболевания не регистрируются или наблюдаются единичные спорадические случаи. Чем выше ИП, тем меньше вероятность возникновения эпидемии. Если ИП снижается, то в популяции увеличивается количество восприимчивых лиц, возбудители пассируются через их организмы, их вирулентность повышается и они могут вызвать заболевания даже у иммунизированных лиц с недостаточным уровнем поствакцинального иммунитета. ИП никогда не бывает ≥ 100 %, так как всегда есть люди, имеющие постоянные противопоказания, а также не отвечающие на антиген (рефрактерная группа).

Способы оценки иммунной прослойки:

1) **ориентировочный** — *по охвату населения прививками*: доля привитых из числа проживающих на данной территории, подлежащих прививкам согласно календарю. Согласно инструкции об организации проведения профилактических прививок, требуемые показатели охвата прививками составляют:

- для ВГВ-1 — не менее 90 %;
- БЦЖ-1, АКДС-1, Полио-1, ВГВ-2 — не менее 80 %;
- АКДС-2, Полио-2 — не менее 70 %;
- АКДС-3, Полио-3, ВГВ-3 — не менее 60 %.

Ориентировочный способ оценки ИП всегда дает завышенные результаты, так как существует рефрактерная группа, иногда имеют место приписки.

2) **более точную оценку ИП получают путем иммунологического обследования населения.**

Гуморальный поствакцинальный иммунитет оценивают по уровню серопротекции (число лиц с защитным титром антител) и длительности сохранения антител (табл. 2).

При наличии защитного титра антител в случае контакта с больным или при опасности заражения специфическую профилактику можно не проводить.

Таблица 2

Минимальные защитные титры антител против некоторых инфекционных заболеваний

Нозологическая форма	Защитный титр	Метод определения
Коклюш	1:160	РПГА
	1:100	РА
	0,03 МЕ/мл	ИФА
Дифтерия	0,03 МЕ/мл (или 1:40)	РПГА
Столбняк	0,1 МЕ/мл (или 1:20)	РПГА
Корь	1:10	РПГА
	1:4	РТГА
Полиомиелит	1:4	РН
Грипп	1:40	РТГА
Эпидемический паротит	1:40	РН
Вирусный гепатит В	100 МЕ/мл — для групп риска 0 МЕ/мл — для др. категорий	ИФА

Интенсивность клеточного поствакцинального иммунитета оценивают с помощью внутрикожных проб с аллергенами. Используется внутрикожная проба Манту с туберкулином. Нормергическая реакция у вакцинированных БЦЖ проявляется через 24–72 часа, регистрируется на 3-й день и проявляется папулой бледно-розового цвета, без четких контуров, диаметром 5–17 мм у детей и 5–21 мм у взрослых.

Другие показатели качества иммунизации: показатели своевременности проведения прививок в установленные сроки, частота медицинских противопоказаний, показатель среднего расхода вакцины на одну прививку, эпидемиологическая и экономическая эффективность иммунизации.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ

К побочным явлениям относятся поствакцинальные реакции и осложнения.

Поствакцинальные реакции — изменения функционального состояния организма, связанные с вакцинацией и не выходящие за пределы физиологической нормы. Суть поствакцинальных реакций — мобилизация защитных физиологических функций организма, связанная с формированием специфического иммунитета. **Степень выраженности и длительность поствакцинальных реакций** зависят от следующих факторов:

1. **Свойств препарата** (природы вакцины, степени ее очистки, дозы). Наиболее реактогенны инактивированные вакцины, вводимые п/к; наименее реактогенны — ОПВ и живые вакцины, вводимые н/к.

Поствакцинальные реакции на инактивированные вакцины, как правило, однотипны, обычно развиваются рано (в течение нескольких часов), их проявления кратковременные.

Поствакцинальные реакции на живые вакцины специфичны, обычно проявляются в мягкой форме и не вызывают серьезных расстройств жизнедеятельности организма. При введении живых вакцин поствакцинальные реакции не могут проявляться раньше 4-го дня и более чем через 12–14 дней после введения коревой и 30 дней после введения ОПВ и паротитной вакцины. Это связано с тем, что общие реакции после прививок живыми вакцинами развиваются после инкубационного периода, необходимого для размножения микроорганизма.

2. **Индивидуальной чувствительности организма и возраста привитого.**

Различают **местные** и **общие** поствакцинальные реакции.

Местные реакции возникают на месте введения препарата, для живых вакцин не оцениваются. Появляются через 1–2 суток, наблюдаются 2–8 суток, у некоторых привитых вакцинами, сорбированными на адьювантах, в месте введения препарата может наблюдаться безболезненное уплотнение, медленно рассасывающееся до 40 суток.

Местные реакции классифицируются по диаметру инфильтрата (папулы):

- слабые — гиперемия, инфильтрат до 4,9 см;
- средние — инфильтрат диаметром 5–7,9 см с регионарным лимфангоитом, без лимфаденита;
- сильные — инфильтрат диаметром 8 см и более или наличие лимфангита с лимфаденитом, тяжелые гнойные абсцессы либо отек в месте введения вакцины.

Общие реакции проявляются в виде повышения температуры, общего недомогания, головной боли, головокружения, кратковременного обморочного состояния, тошноты, рвоты, полиаденопатии, катаральных явлений в носоглотке, конъюнктивита, артрита, сыпи, гипотонии. Умеренное недомогание у детей после прививки проявляется большей капризностью.

Общие реакции возникают у части привитых, максимальная выраженность наблюдается через 9–12 часов, затем в течение 36–48 часов температура постепенно снижается до нормальной, восстанавливается общее состояние организма.

Общие реакции классифицируются по температуре:

- слабые — t до 37,9 °С,
- средние — t 38–39,9 °С,

– сильные — t выше 40 °С.

Слабые поствакцинальные реакции у лиц, не имеющих противопоказаний к вакцинации и при правильном проведении прививок, не носят патологического характера и не требуют терапевтического вмешательства. В остальных случаях проводится симптоматическая терапия.

Поствакцинальные осложнения — клинические проявления стойких патологических (функциональных и морфологических) изменений в организме, связанные с вакцинацией, выходящие за пределы физиологических колебаний и не связанные с формированием иммунитета.

Поствакцинальные осложнения проявляются в пределах 4 недель после иммунизации, лишь после введения БЦЖ остеомиелиты могут проявляться даже через 14 месяцев после вакцинации.

Виды поствакцинальных осложнений:

1. *Аллергические реакции на компоненты вакцины:*

а) местные:

– кожные сыпи, обычно крапивница (часто после коревой вакцины, АКДС-вакцины, антирабической вакцины);

– отеки;

б) общие: анафилактический шок — аллергическая реакция немедленного медиаторного типа, развивается в сенсibilизированном организме при повторном парентеральном введении чужеродного белка сразу после введения (через несколько секунд, минут) или в течение нескольких часов. Анафилактический шок характеризуется проявлением резкого возбуждения с последующим угнетением ЦНС, резким падением артериального давления — коллапсом, иногда сопровождается судорогами, бронхоспазмом, аллергической сыпью, кишечными симптомами; может наступить смерть.

Осложнения, связанные с повышенной чувствительностью к введенному препарату, представляют наибольшую опасность, поскольку прогнозировать их возможное развитие у конкретного пациента в подавляющем большинстве случаев не представляется возможным. Поэтому медицинский персонал, проводящий вакцинацию, должен иметь набор медикаментов для оказания неотложной помощи.

2. *Вовлечение в процесс различных систем и органов:*

а) поражение ЦНС (неврит, энцефалит, менингоэнцефалит);

б) поражение костей (остеомиелит);

в) специфические осложнения со стороны органа, который является объектом поражения при естественной инфекции: при гепатитах — печеночные осложнения, при полиомиелите — симптомы повреждения двигательных нейронов.

Первое место в структуре поствакцинальных осложнений (до 60 %) занимают осложнения после АКДС-вакцинации. Предполагают, что ши-

рокое использование бесклеточного коклюшного компонента приведет к значительному снижению этих осложнений.

3. *Ложные поствакцинальные осложнения.* Появление клинических симптомов после введения вакцины вовсе не означает, что именно она вызвала эти симптомы. Наиболее частой причиной возникновения ложных поствакцинальных осложнений является провоцирующее действие вакцин. При этом прививки — не причина, а скорее условие, благоприятствующее развитию указанных процессов.

К ложным поствакцинальным осложнениям относятся:

а) интеркуррентная инфекция, возникшая у привитого в раннем поствакцинальном периоде, может утяжелить поствакцинальные реакции или способствовать появлению поствакцинальных осложнений. Поэтому следует помнить о важности предупреждения инфицирования в раннем постпрививочном периоде, когда поствакцинальный иммунитет еще не сформировался;

б) обострение хронических заболеваний после вакцинации. Описаны случаи, когда после вакцинации происходило обострение ревматизма, бронхиальной астмы, туберкулеза, хронической дизентерии, гепатита, эпилепсии;

в) возникновение аутоиммунных расстройств у привитых связано с феноменом антигенной мимикрии и наличием перекрестных антигенных структур между вакциной и собственными компонентами организма;

г) инфекционное заболевание у привитого, от которого в анамнезе он был привит. Иногда люди заболевают инфекциями, от которых были привиты, но, как правило, переносят их легко. Причиной заболеваний в данном случае может являться отсутствие формирования поствакцинального иммунитета или его недостаточная напряженность. Это, в свою очередь, может быть связано с индивидуальными особенностями пациента, неправильным его поведением в поствакцинальном периоде, а также нарушениями правил хранения вакцины (особенно актуально для живых вакцин).

Причины поствакцинальных осложнений:

1. *Качество вакцинного препарата.* Поствакцинальные осложнения могут быть обусловлены:

- токсическим действием вакцины (инактивированные вакцины);
- вакцинальным инфекционным процессом (живые вакцины);
- сенсibilизацией к одной из добавок к вакцинам (тиомерсал, фенолы, альбумин, неомицин);
- реверсией вирулентных (живые вакцины) или токсигенных (анатоксины) свойств.

2. Проведение профилактических прививок без учета медицинских противопоказаний. Типичные ошибки, которые приводят к поствакцинальным осложнениям: проведение прививки на фоне недиагностированного заболевания, несоблюдение интервала между перенесенным заболеванием и прививкой, игнорирование необычных и тяжелых реакций на предыдущие прививки, состояние повышенной аллергической чувствительности, которое не всегда выявляется при обследовании.

3. Неправильное хранение вакцины. Нарушение температурного режима хранения вакцин не только сопровождается снижением их эффективности, но может привести к повышению реактогенности. Так, хранение сорбированных препаратов при высокой температуре и их замораживание приводит к десорбции антигенов. Введение такого препарата, ставшего несорбированным или сорбированным частично, будет сопровождаться быстрым поступлением антигенов в систему циркуляции, что у лиц с высоким уровнем антител может привести к развитию аллергических реакций.

4. Неправильная дозировка и приготовление вакцины:

- введение препарата в большем объеме; при этом развиваются тяжелые токсико-аллергические реакции, вплоть до летального исхода;
- плохое перемешивание сорбированного препарата перед введением;
- использование неправильного растворителя. В качестве растворителей вакцин могут использоваться стерильная вода, физиологический или протеиновый раствор, что указывается в инструкции по применению. Для разведения живых вакцин применяют растворители, которые не содержат консервантов и веществ, которые могут инактивировать живые микроорганизмы.

5. Нарушение правил асептики и контаминация вакцины приводят к развитию нагноительного процесса в месте введения. Для каждой инъекции необходимо использовать только одноразовые шприцы и иглы, чтобы предупредить передачу парентеральных вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции.

6. Нарушение техники вакцинации. Диаметр и длина иглы зависят от способа введения вакцины. Подкожное введение вакцин, разведенных для кожной аппликации или внутрикожного введения, обычно ведет к развитию абсцесса, при этом часто наблюдается вовлечение в процесс лимфоузлов, в ряде случаев заканчивающееся развитием гнойных лимфаденитов (часто при неправильном введении БЦЖ).

7. Индивидуальная реакция пациента.

При развитии поствакцинального осложнения врач обязан:

- 1) оказать больному медицинскую помощь, при необходимости обеспечить своевременную госпитализацию в стационар;

2) незамедлительно информировать руководителя организации здравоохранения;

3) зарегистрировать данный случай в журнале учета инфекционных заболеваний;

4) направить экстренное извещение в территориальный ЦГЭ.

Каждый случай состояния (заболевания), развившегося в поствакцинальном периоде и трактуемый как поствакцинальное осложнение, подлежит расследованию и требует тщательной дифференциальной диагностики как с инфекционными, так и с неинфекционными заболеваниями.

Результаты активного мониторинга поствакцинальных осложнений используются для контроля качества вакцин и разработки индивидуальной тактики безопасной вакцинации. Правильная интерпретация побочных явлений при вакцинации важна для оценки качества применяемой вакцины, для компенсации ущерба, нанесенного привитому, и для отказа в компенсации по ложному заявлению. Вместе с тем анализ причин побочных явлений при вакцинации у конкретных больных бывает затруднен.

ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ

Проведение профилактических прививок гражданам нашей республики регламентировано в Законе Республики Беларусь «О санитарно-эпидемическом благополучии населения». При этом должны быть учтены интересы как общества, так и вакцинируемого.

Вакцинируемый имеет право:

1) на бесплатные прививки согласно календарю прививок;

2) на другие прививки, не входящие в календарь, на коммерческой основе;

3) может отказаться от прививки письменно за себя или несовершеннолетнего ребенка (за исключением прививок по эпидпоказаниям от ООИ). Таким лицам в случае заболевания больничный лист не оплачивается. Формальных причин для недопущения невакцинированных в организованные коллективы нет. Однако контакт с вакцинированными лицами может оказаться опасным для самого невакцинированного: например, вакцинный штамм ОПВ выделяется с испражнениями и может вызвать заболевание у контактных иммунодефицитных лиц;

4) на бесплатную медицинскую помощь при возникновении побочных явлений при вакцинации.

Профилактические прививки детям дошкольного возраста проводятся в поликлиниках по месту жительства в присутствии родителя (или опекуна). Также вакцинация может проводиться в специально оборудованных кабинетах по месту работы (учебы) прививаемых, только при возможности соблюдения в них в полном объеме правил асептики, по согласованию с территориальным ЦГЭ. Перед проведением прививок в учебных заведе-

ниях несовершеннолетним, родителей (или опекуна) информируют об инфекционном заболевании, против которого будет проводиться прививка, свойствах вакцинного препарата, возможных поствакцинальных реакциях и действиях в случае их возникновения. Родитель (или опекун) дает 1 раз в год письменное согласие на проведение прививок его ребенку.

При отказе пациента (для несовершеннолетних детей — родителей или опекуна) от прививок, ему в доступной форме медработником разъясняются возможные последствия отказа от вакцинации. Отказ от профилактической прививки оформляется записью в медицинской документации и подписывается пациентом (родителями или опекуном), а также медработником. В случае отказа от подписи пациента или родителя (опекуна) об этом делается запись в медицинской документации за подписью двух медработников.

Производитель несет ответственность за качество вакцины. Если количество сильных поствакцинальных реакции на серию препарата превышает указанное в инструкции, серия вакцины изымается из употребления.

При реализации любых программ массовых иммунизаций следует учитывать соотношение между *безопасностью вакцин и их эффективностью*. В программах иммунизации имеется конфликт между интересом индивидуума (вакцина должна быть безопасна и эффективна) и интересом общества (вакцина должна вызывать достаточный протективный иммунитет). Следует помнить, что *нет вакцин совершенно безопасных или совершенно эффективных*.

Врачи должны иметь четкие представления о механизмах вакцинопрофилактики и ее роли в деле сохранения здоровья населения, способствовать проведению мероприятий по предупреждению отрицательных последствий вакцинации, знать схемы иммунизации и противопоказания к вакцинации, уметь составить индивидуальный график иммунизации.

Кроме этого, они обязаны активно разъяснять родителям, что отказ от вакцинации ребенка нарушает право последнего на жизнь и здоровье.

РАСШИРЕННАЯ ПРОГРАММА ИММУНИЗАЦИИ

На основании многолетнего опыта вакцинопрофилактики, проводимой во многих странах мира, ВОЗ в 1974 г. разработала **расширенную программу иммунизации (РПИ)**.

РПИ — система организационных мероприятий по созданию искусственного активного иммунитета у населения во всех странах мира путем введения вакцин для предупреждения распространенных инфекционных заболеваний.

Задачи РПИ:

- снижение инфекционной заболеваемости;

- снижение детской смертности;
- увеличение продолжительности жизни и обеспечение активного долголетия,
- эрадикация (глобальная ликвидация) некоторых инфекций.

Этапы РПИ:

1. *РПИ-1* (май 1974–1990 гг.). Планировалось:
 - снизить заболеваемость 6 инфекциями (полиомиелитом, корью, дифтерией, столбняком, коклюшем, туберкулезом);
 - обеспечить иммунную прослойку в 80 %.
2. *РПИ-2* (1990–2000 гг.). Планировалось:
 - ликвидировать полиомиелит, краснуху у беременных, врожденную краснуху, столбняк новорожденных, «местные» случаи дифтерии и кори;
 - снизить заболеваемость эпидемическим паротитом, коклюшем, корью, ВГВ, гемофильной инфекцией;
 - обеспечить иммунную прослойку в 95 %;
 - в развивающихся странах в зависимости от эпидемической обстановки и финансирования проводить активную иммунизацию против ряда других инфекций (гемофильной, менингококковой, желтой лихорадки, японского энцефалита).
3. *РПИ-3* — стратегическая программа в перспективе до 2025 г. Планируется:
 - к 2025 г. защитить каждого жителя Земли от 20–30 наиболее опасных инфекций, при этом в экономически развитых странах планируется прививать против 27 инфекций, в развивающихся странах — против 32 инфекций (см. прил. 1, табл. 2);
 - снизить количество инъекций за счет увеличения количества ассоциированных препаратов;
 - ликвидировать корь, краснуху, эпидемический паротит, дифтерию, гемофильную инфекцию, что, возможно, позволит в последующем отменить эти вакцинации.

СТРАТЕГИЯ ВАКЦИНАЦИИ

Наилучший путь снижения заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями — создание популяции высокоиммунных лиц. Достигается это путем реализации программ иммунизации.

Основным объектом внимания большинства программ иммунизации являются **дети раннего возраста**, для которых в развитых странах ВОЗ предлагает рутинную иммунизацию против **дифтерии, столбняка, коклюша, кори, эпидпаротита, краснухи, полиомиелита**. Перспективным считается включение в национальные прививочные календари вакцина-

ции против *гемофильной, пневмококковой и менингококковой инфекций, ВГВ, гриппа*. Всем больным, находящимся на гемодиализе, показана *стафилококковая вакцина*.

Все больше акценты программ иммунизации смещаются на **подростков и взрослых**. Разработка стратегии вакцинации взрослых — одна из наиболее сложных задач вакцинологии. *Все взрослые должны получать бустерные дозы АДС каждые 10 лет*. Кроме этого, у них важно проводить профилактику *столбняка, гриппа, пневмококковой инфекции, гепатитов*. На постсоветском пространстве, в том числе в Беларуси, является актуальной проблема, решенная в ряде развитых стран, — *вакцинация молодых девушек и женщин детородного возраста против краснухи*.

Еще одна группа лиц, для которых иммунизация является необходимой, — **пожилые люди старше 65 лет**, для которых наиболее актуальными являются гриппозная и пневмококковая вакцины.

В последние годы в мире создано много новых вакцин, которые могут помочь в предотвращении таких заболеваний, как герпес, холера, болезнь Лайма, малярия. Эти вакцины следует использовать в соответствии с индивидуальными показаниями и эпидемической обстановкой.

Иммунопрофилактика гриппа. Грипп — единственная инфекция, вызывающая ежегодные эпидемии и периодические пандемии, причиной которых является постоянная мутация вируса. Ежегодная смена циркулирующих серотипов вирусов гриппа и их комбинации в сезон эпидемических подъемов усложняют специфическую профилактику.

Эффективно противостоять этому свойству вируса помогает ежегодная смена штаммового состава вакцин. Современные противогриппозные вакцины являются тривакцинами, т. е. содержат штаммы или антигены трех актуальных вирусов: 2 типа А и 1 типа В. Несмотря на одно и то же название препарата, штаммовый состав вакцины ежегодно меняется. Экспертами ВОЗ для стран Северного полушария в 2008–2009 гг. в составе противогриппозной вакцины были рекомендованы следующие штаммы: А/Brisbane/59/2007 (H1N1); А/Brisbane/10/2007 (H3N2) и В/Florida/4/2006.

Стойкий поствакцинальный иммунитет формируется через 4 недели после вакцинации и сохраняется 6 месяцев. Сезонные вирусы гриппа активны на территории Беларуси с декабря по март, поэтому оптимальное время для проведения вакцинации — октябрь–ноябрь. Вакцинация до октября не целесообразна, т. к. уровень защитных антител может начать снижаться раньше окончания эпидемии. Обычно вакцинация против гриппа проводится однократно. Однако детям раннего возраста, не болевшим гриппом, вакцинация проводится двукратно.

Следует помнить, что при возникновении новых эпидемических штаммов вируса гриппа А подъем заболеваемости может начаться раньше. Эффективная вакцинопрофилактика в таком случае возможна только

при наличии эпидемически значимого штамма в составе вакцины (например, в 2009 г. штамма А (California/04/2009)).

Вакцины против гриппа (рис. 5):

а) I поколение — живые и цельновирионные инактивированные вакцины:

– живая аллантоисная сухая вакцина (Россия). Применяется с 7 лет интраназально;

– цельновирионная инактивированная жидкая вакцина (Россия). Применяется с 18 лет п/к.

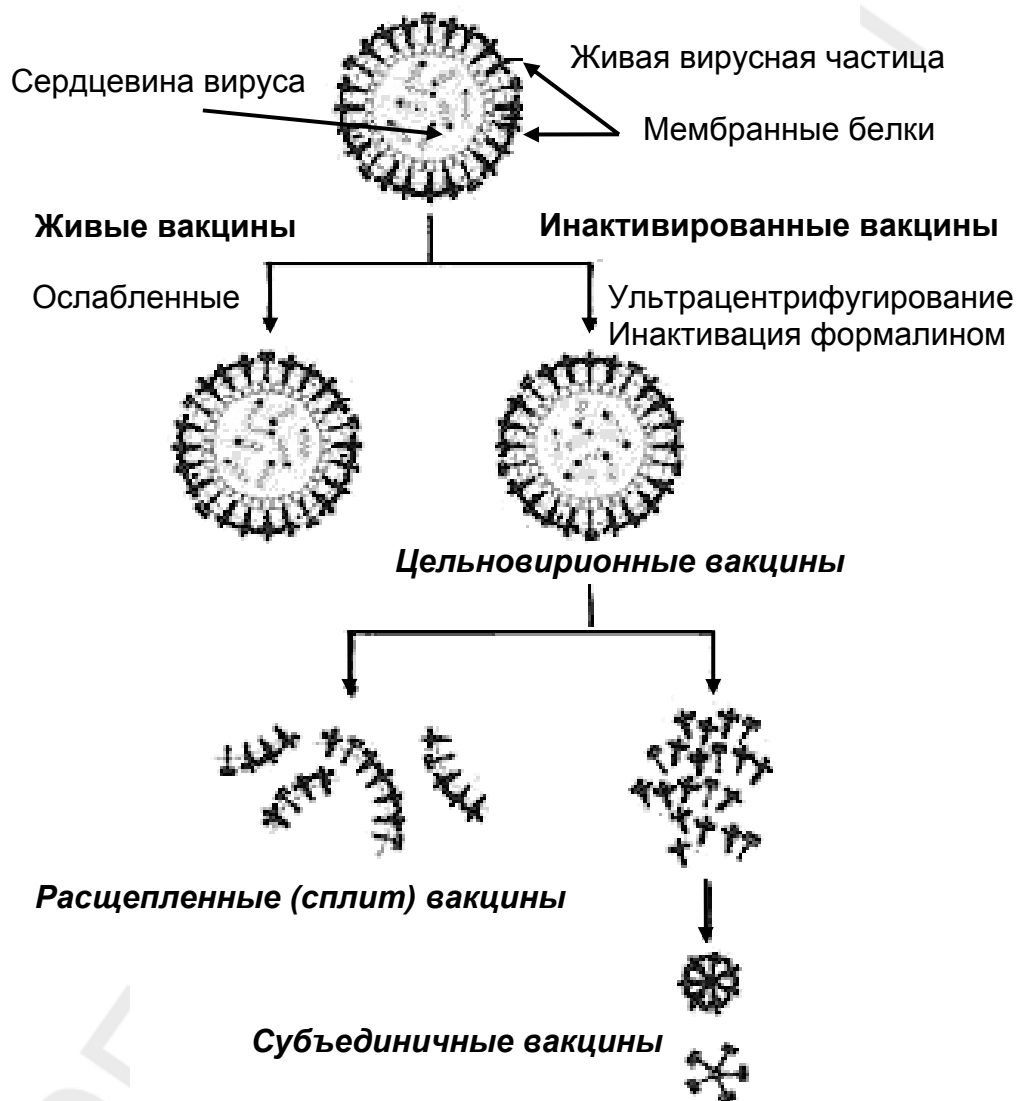


Рис. 5. Вакцины для иммунопрофилактики гриппа

Вакцины I поколения содержат целые вирусы со всем набором антигенов. Иммуногенность их высокая, но из-за большого количества антигенов в составе эти вакцины самые реактогенные. При этом иммуногенность и реактогенность живых вакцин выше, чем инактивированных;

б) *II поколение* — *расщепленные субвирионные (сплит-вакцины)* высокой степени очистки (*Ваксигрипп* (Франция), *Бегривак* (Германия), *Флюарикс* (Германия)). Они содержат отдельные участки вирусной оболочки: поверхностные антигены и набор внутренних антигенов вирусов гриппа. Благодаря этому сохраняется их высокая иммуногенность, при этом высокая степень очистки обеспечивает низкую реактогенность. Сплит-вакцины разрешено использовать п/к или в/м (у детей с 6 мес.);

в) *III поколение* — *субъединичные вакцины*, содержащие только очищенные поверхностные антигены вирусов гриппа, что обеспечивает хорошую иммуногенность. Частота местных и общих реакций наименьшая по сравнению со сплит- и цельновирионными вакцинами. Субъединичные вакцины разрешено использовать п/к или в/м (у детей с 6 мес.) (*Гриппол* (Россия), *Инфлювак* (Нидерланды), *Агриппол* (Италия)). В вакцине Гриппол поверхностные антигены вирусов гриппа адсорбированы на синтетическом носителе, разрушающемся в организме, — полиоксидонии, являющемся одновременно иммуностимулятором.

Цельновирионные и субъединичные противогриппозные вакцины иммуноэквивалентны у лиц, ранее подвергавшихся воздействию вируса. У лиц, ранее не подвергавшихся воздействию вируса, цельновирионные вакцины эффективнее субъединичных вакцин.

Иммунопрофилактика гриппа используется как метод:

1) снижения риска развития постгриппозных осложнений и предупреждения смертельных случаев у лиц из группы высокого риска развития неблагоприятных последствий заболевания гриппом;

2) гарантирующий минимизацию клинических проявлений гриппа в случае его возникновения у привитых;

3) контролирования эпидемий гриппа, особенно в группах населения высокого риска заражения; для предотвращения эпидемии гриппа необходима вакцинация не менее 12 % населения.

Иммунопрофилактика гепатита В. Первая вакцина против ВГВ была получена в 1982 г. из крови носителей HBs-Аг. В 1986 г. появилась генноинженерная рекомбинантная субъединичная вакцина (*Энджерикс-В* (Бельгия), *HBVax-II* (США), *Эувакс В* (Корея), *Эбербиовак HB* (Куба), *Шенвак-В* (Индия), *Комбиотех* (Россия)).

Первый этап вакцинопрофилактики ВГВ (1982–1991 гг.) включал вакцинацию среди лиц групп риска (дети, родившиеся от матерей-носительниц HBs-АГ, и медработники). Эти группы имели малый удельный вес среди населения, поэтому такая профилактика не привела к уменьшению общей заболеваемости. В 1992 г. ВОЗ предложила наряду с группами риска вакцинировать всех новорожденных и подростков.

В развитых странах вакцинация против ВГВ входит в рутинный календарь прививок. Благодаря вакцинопрофилактике в ряде европейских

стран и США заболеваемость ВГВ существенно снизилась, резко сократилось число хронических форм, первичных гепатом и летальных случаев. Однако в некоторых странах наблюдается обратная тенденция.

Оптимальный возраст для начала вакцинации против ВГВ определяется удельным весом заболеваний ВГВ. Если доля перинатальных заражений высока, вакцинацию следует начинать как можно раньше. Если перинатальное заражение ВГВ происходит редко, вакцинацию можно начинать позже.

В Беларуси вакцинация против ВГВ проводится в/м с 1999 г. новорожденным в первые 12 часов после рождения и ранее не привитым подросткам в 13 лет. Предлагаются две схемы календарной вакцинации:

1) **стандартная:** 0, 1, 5 мес.; при ее использовании титр антител оказывается более высоким;

2) **ускоренная:** 0, 1, 2, 12 мес. Она используется:

– при вакцинации новорожденных, родившихся от матерей-носительниц HBs-Ag (одновременно вводится 0,5 мл иммуноглобулина к ВГВ);

– для лиц, находящихся на гемодиализе и регулярно получающих препараты крови (разовая доза вакцины увеличивается до 40 мкг).

С 2006 г. проводится вакцинация медработников и студентов медицинских учебных заведений, с 2007 г. — вакцинация контактных лиц в г. Минске. Другим категориям граждан вакцинация доступна на коммерческой основе.

При использовании стандартной схемы иммунизации в ревакцинации нет необходимости в течение 5 лет, а при иммунизации по ускоренной схеме — в течение 8 лет. В то же время считается, что при постоянном контакте с больными или носителями ВГВ происходит дополнительная бытовая иммунизация. Ревакцинация рекомендована лицам с низким уровнем защиты, если концентрация HBs-Ag < 10 мМЕ/мл.

Иммунопрофилактика гепатита А. Вакцинация против ВГА проводится в разных странах мира с 1993 г. На сегодняшний день основные показания к вакцинации против гепатита А — эпидемические. Используются вакцины *Хаврикс* (Бельгия), *Аваксим* (Франция), *Вакта* (США), *ГЕП-А-ин-ВАК* (Россия) в/м. Стандартная схема: 0, 6 (12 или 18) мес., вакцины взаимозаменяемы. Сероконверсия достигается через месяц после прайминга у 99 % иммунизированных. Согласно математической модели, теоретически возможная защита составляет 20 лет и более.

Иммунопрофилактика туберкулеза. Ввиду низкого уровня заболеваемости туберкулезом Австрия, Бельгия, Дания, Италия, Германия, Испания, Нидерланды, Швеция отказались от применения БЦЖ. В США БЦЖ используется очень редко для отдельных категорий граждан.

На неблагоприятных по туберкулезу территориях (некоторые европейские страны, в том числе страны постсоветского пространства, Иран

и др.) за период с 1988 г. возросло количество случаев туберкулеза среди детей и взрослых, появились формы, устойчивые к нескольким химиопрепаратам. Поэтому в Республике Беларусь вакцинацию против туберкулеза проводят новорожденным в роддомах на 3–5 сутки после рождения. Наблюдение за развитием поствакцинального рубчика проводят через 1, 3, 6 и 12 мес. после введения вакцины. Ревакцинации подлежат дети, у которых через 2 года после вакцинации и 1 год после ревакцинации не развился постпрививочный рубчик и реакция Манту отрицательная. Дети, у которых дважды (после вакцинации или ревакцинации) рубчик не развился, в дальнейшем не прививаются.

Первая ревакцинация БЦЖ проводится неинфицированным детям (с отрицательной пробой Манту) в 7 лет. Вторая ревакцинация БЦЖ проводится отдельным категориям неинфицированных детей в 14 лет.

В случае «виража» пробы Манту, гиперергической или усиливающейся реакции на туберкулин профилактические прививки, кроме БЦЖ, проводят по окончании курса химиопрофилактики.

Иммунопрофилактика ветряной оспы. Существует живая аттенуированная вакцина *Варилрикс* (Великобритания) для профилактики ветряной оспы с 12 мес. у ранее неболевших. Вакцинация против ветряной оспы входит в календарь профилактических прививок в США, а в России и Беларуси возможна на коммерческой основе.

Иммунопрофилактика полиомиелита. Вакцинацию проводят ИПВ (3, 4, 5 мес.), ревакцинацию — ОПВ (ИПВ) (18, 24 мес. и 7 лет). Используются живые вакцины ОПВ (Россия) или *Полио сэбин веро* (Франция); инактивированные вакцины ИПВ (Россия) или *Имовакс полио* (Франция).

Иммунопрофилактика коклюша, дифтерии и столбняка. При введении инактивированных вакцин и анатоксинов материнские антитела не препятствуют выработке иммунитета с 6–8 нед. жизни. В Республике Беларусь оптимальным для введения АКДС определен возраст в 3 мес. Вакцинацию проводят АКДС трехкратно с интервалом между прививками 1 мес., ревакцинацию — однократно в 18 мес. Пропуск одной прививки не влечет за собой повторение всего цикла вакцинации.

Прививки против коклюша проводят в/м детям в возрасте с 3 мес. до 4 лет. Для иммунизации предпочтительно использовать АаКДС или *Тетраксим* (Франция) или *Пентаксим* (Франция), содержащие бесклеточный коклюшный компонент. При применении этих вакцин количество поствакцинальных осложнений существенно снижается.

Вторую ревакцинацию против дифтерии и столбняка проводят АДС в 6 лет, третью — АД-М в 11 лет, четвертую — АДС-М в 16 лет, последующие — АДС-М каждые 10 лет.

АДС используют для профилактики дифтерии и столбняка у детей до 6 лет:

- переболевших коклюшем;
- имеющих противопоказания к введению АКДС;
- от 4 до 6 лет, ранее не привитых против дифтерии и столбняка.

Иммунопрофилактика кори, эпидемического паротита, краснухи. Если ввести живые противовирусные вакцины очень рано, они будут нейтрализованы материнскими IgG. Поэтому наиболее приемлемым для начала вакцинации против кори, краснухи, эпидпаротита является возраст 12 мес., когда материнские антитела катаболизируются. Детей, не болевших указанными инфекциями, вакцинируют в 12 мес. и ревакцинируют в 6 лет, п/к или в/м комбинированной тривакциной. Вакцинацию и ревакцинацию детей, переболевших корью, эпидпаротитом или краснухой, проводят с использованием тривакцины или моновакцин. Используют тривакцины: *Тримовакс* (Франция), *MMR II* (США), *Приорикс* (Англия), *КПК* (Индия) или моновакцины против кори (*Рувакс*, Франция), краснухи (*Рудивакс* (Франция), *Эрвевакс* (Англия), *КВ* (Индия)), эпидпаротита.

Иммунопрофилактика гемофильной инфекции (Хиб-инфекции). Гемофильные инфекции — группа заболеваний, вызванных *H. influenzae* типа b: тяжелые гнойные менингиты, эпиглоттиты, пневмонии, отиты, артриты, сепсис. Гемофильные инфекции характеризуются тяжелым течением, множественными осложнениями и стойкой инвалидизацией (до 20 % случаев), входят в 5 основных причин смерти от инфекций среди детей в возрасте до 5 лет. Гемофильные инфекции трудно поддаются лечению, так как возбудитель обладает широким спектром антибиотикоустойчивости. Для профилактики гемофильных инфекций используется вакцина *Акт-ХИБ* (Франция), которая введена в график профилактических прививок в 90 странах мира.

Схемы введения вакцины:

1. *Классическая*: начало вакцинации в 3 мес.; трехкратная вакцинация в 3, 4, 5 мес.; однократная ревакцинация в 18 мес.

2. *Альтернативные схемы*:

а) начало вакцинации с 6 до 12 мес.; двукратная вакцинация в 6 и 7–7,5 мес.; однократная ревакцинация в 18 мес.;

б) начало вакцинации с 12 мес. до 5 лет; однократная вакцинация, без последующей ревакцинации.

Иммунопрофилактика бешенства. После укуса, оцарапывания, ослюнения животным пострадавшему необходимо немедленно оказать первую медицинскую помощь и экстренно решить вопрос о необходимости специфической профилактики и выборе ее курса. Чем раньше начаты прививки, тем более вероятен успех лечения. При выборе схемы иммунопрофилактики учитывают: место и характер поражения (укус, ослюнение), вид животного, обстоятельства нападения (спровоцировано или нет), наличие антирабической вакцинации в анамнезе, эндемичность региона.

Безусловный курс — полный курс пассивно-активной иммунопрофилактики проводится, если диагноз у животного установлен или неизвестен.

Условный курс — только активная иммунопрофилактика (2–4 инъекции вакцины) проводится при множественных укусах ранее привитым; а также тем, кто был укушен внешне здоровым животным, находящимся под наблюдением.

Для пассивной иммунопрофилактики предпочтителен гомологичный антирабический иммуноглобулин (ранее вакцинированным не назначается). Менее желательна, но вполне пригодна гетерологичная антирабическая сыворотка. В область укуса вводится $1/2$ дозы препарата, еще $1/2$ дозы — в/м. Пассивная иммунопрофилактика увеличивает профилактический эффект вакцинации и удлиняет инкубационный период.

Активная иммунопрофилактика начинается через 24 часа. Применяют инактивированную культуральную концентрированную вакцину (*Кав* (Россия), *Кокав* (Россия), *Рабипур* (Германия)). Курс состоит из 6 инъекций (1, 3, 7, 14, 30 и 90 сут после укуса). *Кав* вводится п/к в область живота, *Кокав* и *Рабипур* — в/м. Противопоказаний для применения антирабической вакцины нет, по жизненным показаниям она вводится даже грудным детям и беременным женщинам. Для формирования напряженного поствакцинального антирабического иммунитета настоятельно рекомендуется:

- не употреблять алкоголь и не курить в течение курса вакцинации, + 6 мес. при вакцинации по безусловному курсу или + 1 мес. при вакцинации по условному курсу;
- не делать прививки натошак;
- во время курса прививок избегать переутомлений, перегреваний, переохлаждений, соблюдать гигиену кожи.

Иммунопрофилактика во время беременности. В период поздней гестации активное перемещение материнских специфических IgG через плаценту может обеспечить новорожденному высокие титры антител и эффективную профилактику неонатальных заболеваний. Наряду с этим, неоднократно рассматривались предложения о проведении иммунизации беременных женщин для предотвращения неонатального столбняка и ряда других инфекций. Однако это встречает неприятие из-за опасений возможного отрицательного воздействия на плод. Дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются.

Живые вирусные вакцины беременным противопоказаны. В редких случаях, когда контакт с возбудителем неизбежен (например, при поездке в район его распространения), можно ввести вакцину против желтой лихорадки. **Инактивированные вирусные вакцины** (антирабическую, противогриппозную) применяют по строгим показаниям. **Столбнячный и дифтерийный анатоксины** при беременности не противопоказаны

и даже рекомендуются, если ранее не применялись. *Субъединичные противогриппозные вакцины* могут быть использованы во II и III триместрах.

Беременность матери не служит противопоказанием к вакцинации ребенка, в том числе живыми вирусными вакцинами.

Иммунопрофилактика перед зарубежными поездками регламентируется Санитарными правилами «Санитарная охрана территории Республики Беларусь» (2003 г.). Граждане Республики Беларусь, выезжающие в страны, неблагополучные по инфекционным заболеваниям, должны быть:

1) извещены направляющими организациями за 7 дней до прибытия в пункт пропуска через границу о санитарно-эпидемической обстановке и существующем риске заболеваний в странах, куда они направляются; о симптомах заболеваний, мерах личной профилактики и действиях в случае заболевания;

2) привиты против инфекционных болезней, на которые распространяются международные требования о вакцинопрофилактике и иметь международный сертификат о прививке. Перечень стран, при выезде в которые граждане Республики Беларусь должны быть привиты против инфекционных заболеваний, устанавливается Министерством здравоохранения Республики Беларусь, согласно информации ВОЗ или МИД Республики Беларусь и доводится до сведения организаций здравоохранения, заинтересованных органов государственной власти и управления, а также организаций, направляющих граждан за границу.

Иммунопрофилактика неинфекционных заболеваний. Современная медицинская научная мысль разрушила традиционный стереотип о вакцинации как о методе профилактики лишь инфекционных заболеваний. Клинические испытания проходят вакцины *против болезни Альцгеймера, ревматоидного артрита, диабета I типа*, а также различные виды *противораковых вакцин*. Принцип действия последних основан на придании иммуногенности собственным раковым клеткам пациента путем добавления различных адъювантов или переноса генов, кодирующих костимулирующие молекулы.

Интенсивно исследуется возможность применения вакцинации для лечения и профилактики *атеросклероза* — мультифакторного заболевания со сложным патогенезом. В соответствии с инфекционно-аутоиммунно-воспалительной теорией патогенеза атеросклероза, атерогенез является следствием неадекватного ответа на различные формы повреждения, индуцированные инфекциями, гемодинамическими стрессами и ассоциированными атерогенными (ауто)антигенами. Лимфоидная ткань, ассоциированная с сосудами, мониторирует появление в сосудистой стенке потенциально опасных эндогенных или экзогенных антигенов. В настоящее время в качестве главных агентов атерогенеза рассматривают окисленные

липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и белки теплового шока (БТШ). Эти вещества индуцируют воспаление и запускают процесс формирования бляшки. Воспалительный процесс в стенке сосуда регулируется согласно общим механизмам. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и другими молекулярными участниками воспаления является решающим для прогрессирования атеросклероза.

Новая стратегия в лечении и профилактике атеросклероза состоит в разработке методов регулирования (устранения) пусковых факторов атерогенеза с помощью вакцин. Так, вакцинация животных окисленными ЛПНП продемонстрировала защитный эффект: появление IgM и IgG против этих мишеней приводило к значительному снижению атерогенеза (вероятно, за счет ускорения клиренса из крови и уменьшения проникновения в бляшки). Альтернативный вариант — ограничение воспалительной активности БТШ и провоспалительных цитокинов в бляшке (антиидиотипические вакцины, блокирующие антитела и др.). Разработка эффективной вакцины послужит необходимым дополнением к общепризнанным методам лечения.

ПАССИВНАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ

Экстренная профилактика инфекционных заболеваний может проводиться специфическими (вакцины, анатоксины, бактериофаги) и неспецифическими (антимикробные препараты, пробиотики, интерферон, иммуностимуляторы) средствами. Экстренное создание пассивного искусственного иммунитета предполагает введение антител — готовых продуктов иммунного ответа.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПАССИВНОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ

Для пассивной иммунопрофилактики используют сыворотки, иммуноглобулины, плазму и моноклональные антитела.

Сыворотки

Иммунные сыворотки — очищенные от балластных белков и концентрированные препараты, содержащие готовые антитела. Их проверяют на апиrogenность, безвредность и стерильность; затем титруют и ампулируют. Хранят сыворотки до 2 лет при +2...+8 °С, замораживание недопустимо; качественная сыворотка — прозрачная или опалесцирующая жидкость желтоватого оттенка.

Сыворотки используют для получения иммуноглобулинов.

Классификации сывороток:

1. По специфичности:

а) *нормальная* — получают из пула донорской, плацентарной или абортной крови, она содержит высокие титры антител, в основном IgG;

б) *иммунные* — получают из крови:

- практически здоровых специально иммунизированных доноров;
- людей, проживающих на эндемических территориях (например, по клещевому энцефалиту, вирусным геморрагическим лихорадкам);
- переболевших людей (редко);
- гипериммунизированных животных, которым вводят нарастающие дозы антигена для достижения максимального уровня специфических антител.

2. По способу получения:

а) *гомологичные (аллогенные)* — получают из крови людей, поэтому они менее реактогенны, дают меньше осложнений;

б) *гетерологичные (ксеногенные)* — получают из крови гипериммунизированных животных. Для получения гетерологичных сывороток используют лошадей, так как они дают более высокий иммунный ответ, чем другие животные, а лошадиный белок менее анафилактогенный. Одна лошадь в год дает около 200 л сыворотки, животное обычно используется для получения сыворотки 2 года.

3. По объекту действия антител:

а) *антитоксические* (противодифтерийная, противостолбнячная, противоботулинистические, противогангренозные, противостафилококковая, против змеиных ядов) — получают путем гипериммунизации лошадей, вначале анатоксинами, а после создания базового иммунитета — высокими дозами токсина для получения высоких титров антитоксических антител. Для снижения молекулярной массы и уменьшения частоты аллергических реакций антитоксические сыворотки обрабатывают протеолитическими ферментами. Антитоксические сыворотки титруют в АЕ или МЕ — минимальное количество сыворотки, способное нейтрализовать определенное количество (обычно 100 DLM) токсина для животных определенного вида и определенной массы.

Механизмы действия антитоксических антител:

- прямая реакция антител с молекулярными сайтами, ответственными за токсичность экзотоксина;
- взаимодействие антитоксина с рецепторными участками токсина, что препятствует фиксации токсина на рецепторах клеток-мишеней;
- образование иммунного комплекса и его фагоцитоз, что ограничивает проникновение токсина в ткань;

б) *антимикробные* — могут быть гомологичные или гетерологичные; среди них различают вируснейтрализующие (корь, грипп, бешенство, клещевой энцефалит, ВГА) и антибактериальные (коклюш,

лептоспироз, чума, сибирская язва, стрептококковые, стафилококковые и синегнойные инфекции).

Антимикробные сыворотки не титруются. Их лечебная доза определяется по объему, улучшающему состояние здоровья больного, и зависит от тяжести заболевания и возраста больного. В настоящее время антибактериальные сыворотки используются редко, более распространена антибиотикотерапия бактериальных инфекций.

4. По назначению:

а) *лечебно-профилактические* — используют для экстренного создания пассивного иммунитета:

– при серотерапии — основном методе лечения инфекций, в патогенезе которых первостепенное значение играют экзотоксины (дифтерия, ботулизм, столбняк) и для лечения отравлений ядами. Использование специфических сывороток и иммуноглобулинов — единственный метод специфического лечения многих вирусных инфекций;

– при серопротекции инфекционных заболеваний у контактных лиц. Особенно важно своевременное проведение пассивной иммунопрофилактики у лиц с ослабленным видовым иммунитетом (белковое голодание, курс лечения стероидами), а также у детей раннего возраста, особенно недоношенных и с врожденными иммунодефицитами;

б) *диагностические* — получают путем гипериммунизации кроликов, используют для определения инфекционных и соматических антигенов в серологических реакциях.

5. По способу введения:

– для внутримышечного введения (в верхненаружный квадрант ягодицы);

– для внутривенного введения.

Препараты иммуноглобулинов (γ-глобулинов)

Активные в иммунном отношении γ-глобулиновые фракции иммунных сывороток или плазмы, содержащие специфические антитела. γ-Глобулиновая фракция составляет не менее 97 % общего белка, основным активным компонентом в таких препаратах является IgG, в небольших концентрациях могут обнаруживаться IgM и IgA. Иммуноглобулины выделяют спиртовым осаждением из смеси большого числа (не менее 5000) сывороток, благодаря чему они содержат широкий спектр антител разнообразной специфичности, отражающий состояние коллективного иммунитета контингента доноров. Поэтому иммуноглобулины имеют несомненные преимущества перед сыворотками. Принципиальное значение для получения высококачественных препаратов иммуноглобулинов имеет очистка от балластных компонентов. Это позволяет уменьшить вводимую дозу препарата и снизить его сенсибилизирующее действие на организм.

Механизмы действия препаратов иммуноглобулинов:

а) восполняют недостающий спектр антител в организме и участвуют в нейтрализации бактерий, вирусов и токсических субстанций;

б) активируют систему комплемента, способствуют элиминации циркулирующих иммунных комплексов и диссоциации отложений патологических иммунных комплексов;

в) активируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы, повышая эффективность иммунного фагоцитоза;

г) активно воздействуют на некоторые звенья клеточного иммунитета: восстанавливают активность субпопуляции CD4+лимфоцитов, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов. При этом прекращается реакция системного воспаления.

Классификации препаратов иммуноглобулинов:

А. По специфичности:

1. *Нормальный иммуноглобулин с общенаправленным влиянием* (общий, неспецифический, противокоревой) — получают из донорской, плацентарной или абортной сыворотки. Он содержит антитела против возбудителей многих инфекционных заболеваний, образовавшихся как результат бытовой иммунизации, перенесенных заболеваний или вакцинаций. Используется для профилактики кори, гриппа, ВГА, полиомиелита, коклюша, эпидемического паротита, скарлатины, менингококковой инфекции.

Нормальный Ig для внутримышечного введения вводят глубоко в крупную мышцу, избегая попадания в кровеносный сосуд. Взрослым и детям старшего возраста в одно место инъекции вводят не более 5 мл, детям грудного и младшего возраста не более 1–3 мл препарата. Одновременно вводят не более 20 мл препарата.

Нормальный Ig для в/м введения используют для экстренной профилактики эпидпаротита, кори, полиомиелита, ВГА, краснухи, ветряной оспы, гриппа, менингококковой инфекции, коклюша у контактных лиц.

Нормальные Ig для внутривенного введения (например, интраглобин) в настоящее время применяются чаще, так как в/м инъекции не позволяют вводить нормальный иммуноглобулин в высоких дозах. В связи с тем, что эффективные дозы препаратов иммуноглобулинов для в/в введения бывают достаточно велики, при их производстве используют усовершенствованные технологии (частичное расщепление протеолитическими ферментами, восстановление и алкилирование, дополнительные этапы хроматографической очистки). При этом важно, чтобы в препарате отсутствовали молекулярные агрегаты, которые способны вызвать активацию комплемента и внутрисосудистое свертывание крови у реципиентов. Преимущество получают те препараты иммуноглобулинов, при приготовлении которых была использована более надежная вирусинактивирующая технология.

Нормальные иммуноглобулины для в/в введения используют:

- при первичных иммунодефицитах (X-сцепленной агаммаглобулинемии, тяжелом комбинированном иммунодефиците);
- при идиопатической тромбоцитарной пурпуре;
- при приобретенных иммунодефицитах (в т. ч. гемобластозах, СПИДе, при трансплантации органов), сопровождающихся рецидивирующими инфекциями;
- при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани, системы крови, нервной системы;
- для профилактики и терапии инфекционных заболеваний, в т. ч. сепсиса;
- для уменьшения числа случаев послеоперационных инфекционных осложнений.

Нормальные иммуноглобулины не эффективны при частых острых респираторных и аллергических заболеваниях, а также бронхиальной астме.

2. *Препараты, содержащие высокие концентрации отдельных классов иммуноглобулинов:*

а) препараты, обогащенные IgG (сандоглобулин, октагам, эндоглобулин). Выбирать препарат иммуноглобулина необходимо не только по наличию в нем титров антител к инфекционным агентам, но и по иммунохимическому составу. Распределение антител по субклассам IgG меняется с возрастом: антитела к бактериальным антигенам в первые годы жизни принадлежат, в основном, к IgG₁, в последующем заменяются IgG₂, обладающими более сильным аффинитетом. По способности организма осуществлять иммунный ответ за счет синтеза IgG₂ судят о степени зрелости иммунной системы.

Если в препаратах иммуноглобулина снижение содержания IgG₁ и IgG₃ может быть допущено в силу замены их антителами других субклассов IgG, то относительный дефицит незаменимого IgG₂ недопустим. Поэтому при подборе препаратов иммуноглобулина необходимо отбирать обогащенные по IgG₂;

б) препараты, обогащенные IgM (пентаглобин). За счет дополнительно введенного IgM пентаглобин обладает мощным антитоксическим эффектом. Эндо- и экзотоксины эффективно нейтрализуются IgM, благодаря его уникальной структуре, содержащей сразу 5 F(ab)₂-фрагментов. 5 Fc-фрагментов IgM более мощно, чем IgG, активируют комплемент, усиливают фагоцитоз, что ведет к более быстрой элиминации бактерий и нейтрализации токсинов и провоспалительных цитокинов, способных вызвать иммунологический паралич. Пентаглобин синергично действует с антибиотиками, эффективно ингибирует стрептококковый суперантиген. Сравнительно со стандартным препаратом γ-глобулина

пентаглобин более эффективен при лечении сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями;

в) препараты, обогащенные IgA (чигаин и КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат)). Они используются для местной заместительной терапии у часто и длительно болеющих пациентов, у новорожденных с нарушениями локального иммунитета и при дефиците секреторного IgA. Чигаин используется местно для обработки слизистой полости рта и носа. КИП используется перорально при лечении дисбактериозов кишечника.

3. *Специфические иммуноглобулины* применяют для профилактики и лечения конкретных инфекций. Их получают из иммунных гомологичных сывороток и стандартизируют по титру антител к антигенам соответствующего возбудителя.

Специфические иммуноглобулины наиболее эффективны при введении сразу после заражения бешенством, столбняком, стафилококковой инфекцией, сибирской язвой, лептоспирозом.

Гепатек предназначен для экстренной профилактики ВГВ. Его применяют в случае возможного инфицирования ВГВ, если пострадавший имеет титр антиHBs-Ат < 10 МЕ/мл.

Цитотект содержит высокие титры антител против цитомегаловируса и других герпесвирусов. При лечении цитомегаловирусной инфекции для достижения равного результата достаточно использовать в 4 раза меньше цитотекта по сравнению с обычным препаратом γ -глобулина.

Противостафилококковый иммуноглобулин особенно эффективен при септическом течении заболеваний и при лечении стафилококковой инфекции, вызванной антибиотикорезистентными штаммами.

В акушерской практике антирезусный иммуноглобулин используется для профилактики резус-конфликта у резуснегативных рожениц.

Б. По способу получения:

1. *Гомологичные (аллогенные)* — получают из гомологичных сывороток: противокоревой, противогриппозный, антирабический, противостолбнячный, противостафилококковый, противосибиреязвенный, противочумный, противокклюшный иммуноглобулины.

2. *Гетерологичные (ксеногенные)* — получают из гетерологичных сывороток: противосибиреязвенный, противолептоспирозный, противосинегнойный, против клещевого энцефалита, антирабический иммуноглобулины.

В. По способу введения:

- 1) для внутримышечного введения;
- 2) для внутривенного введения.

Плазма крови

Содержит весь спектр иммуноглобулинов. В результате иммунизации доноров получают высокоэффективные препараты направленного действия: антистафилококковую, антисинегнойную, антипротейную плазму и др., которые особенно эффективны при септическом течении заболеваний и при лечении инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами.

Свежезамороженную и криоконсервированную плазму применяют:

– как источник иммуноглобулинов. Имеет преимущества перед нормальными иммуноглобулинами, поскольку плазма содержит компоненты, отсутствующие в нормальных иммуноглобулинах: IgA, IgM, компоненты комплемента и другие;

– как источник компонентов плазмы при их дефиците (например, фактора VIII при гемофилии или ингибитора C1-эстеразы при наследственном отеке Квинке);

– для увеличения объема циркулирующей крови при шоке.

Сухую (лиофилизированную) плазму применять в качестве средства иммунотерапии нецелесообразно из-за снижения лечебной полноценности вследствие денатурации части нестабильных белковых компонентов, значительного содержания полимерных и агрегированных IgG, высокой пирогенности.

Моноклональные антитела (мкАт)

Для получения мкАт вначале путем слияния опухолевой и антителообразующей клеток получают гибридому. Гибридома обладает потенциальным бессмертием, неограниченно долго размножается, индуцирует асцитные опухоли у линейных мышей и продуцирует высокоспецифичные антитела. Полученные из асцитической жидкости мкАт очищают с помощью ионнообменной хроматографии.

МкАТ, специфичные к одной антигенной детерминанте, широко используют при производстве высокоспецифичных диагностических наборов для определения цитокинов, антител, инфекционных и соматических антигенов. В настоящее время мкАТ начинают применять при лечении аутоиммунных заболеваний и опухолей. В перспективе предполагается использовать мкАт при лечении инфекционных заболеваний.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО

ПАССИВНОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ

На результат пассивной иммунопрофилактики и иммунотерапии влияют:

1. Качество препаратов.

Защитная способность иммунных сывороток и иммуноглобулинов определяется титром антител, их специфичностью и аффинностью.

2. Качество применения препаратов — своевременность применения.

ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЫВОРОТОК И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

1. Иммунные сыворотки *применяются только по абсолютным показаниям*. Обязательно уточняют, назначались ли иммунные сыворотки раньше и не было ли на них реакций. Особую осторожность следует соблюдать при сенсibilизации к лошадиному белку. Даже при отсутствии реакций на иммунные сыворотки в анамнезе, их вводят только после проведения кожных проб.

2. *Типоспецифичность* определяется специфичностью взаимодействия антигенов и антител. Предпочтительны моновалентные сыворотки. В случае, когда тип токсина неизвестен, применяют поливалентные сыворотки.

3. *Раннее применение* определяет эффективность серотерапии. Вводить сыворотки следует, пока токсины не фиксировались в тканях. Поэтому сыворотку вводят немедленно после установления клинического диагноза, не дожидаясь результатов микробиологического исследования. Противостолбнячная сыворотка должна быть введена в течение 12 часов от момента предполагаемого заражения, противодифтерийная — не позже 2–4 часов после постановки диагноза. При позднем введении антитоксической сыворотки лишь предотвращается связывание с тканями-мишенями новых порций токсинов. В таких случаях степень повреждения тканей оценить достаточно сложно.

4. *Достаточность дозы* определяется клинической формой и тяжестью заболевания. Доза препарата должна быть способна нейтрализовать не только циркулирующие в данный момент в организме антигены возбудителей заболевания, но и те, которые могут появиться в нем в промежуток времени между введениями препарата. Оптимальная доза в значительной мере определяет эффективность серотерапии.

5. *Правильность применения*. Необходимо соблюдать следующие правила:

1. Осмотреть ампулу, нельзя использовать сыворотки мутные, с осадком, посторонними включениями, поврежденные, без этикетки.

2. Перед введением подогреть до 37 °С (не более) в теплой воде.

3. Гетерологичные сыворотки и иммуноглобулины вводят **дробно по Безредко** для предупреждения аллергических реакций:

– в/к в сгибательную поверхность средней трети предплечья 0,1 мл сыворотки разведенной 1:100;

– при отрицательной в/к пробе (папула <10 мм с небольшим покраснением) через 20–30 минут п/к поочередно 0,1 и 0,2 мл цельной сыворотки;

– при отрицательной реакции через 1–1,5 часа в/м всю необходимую дозу.

При некоторых формах инфекций (например, при токсической дифтерии зева) $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ часть препарата при первом его введении может применяться в/в. Если иммунную сыворотку необходимо ввести в/в, сначала медленно вводят пробную дозу — 0,5 мл сыворотки в 10 мл физиологического раствора или 5%-ного раствора глюкозы, за больным наблюдают 30 мин. При отсутствии реакции вводят сыворотку в/в в разведении 1:20, со скоростью не более 1 мл/мин.

При положительной в/к пробе (папула ≥ 10 мм) **проводят десенсибилизацию** (небольшими дозами, многократно, постепенно связывая анафилактические IgE и стимулируя синтез IgM и IgG, которые конкурируют с IgE за аллерген и подавляют дальнейший синтез IgE). Единой схемы десенсибилизации не существует. Обычно вначале п/к вводят разведенный 1:100 препарат в дозах 0,5; 1; 2; 5 мл с интервалом 20 мин; затем п/к вводят цельный препарат в дозах 0,1; 0,2 мл с интервалом 20 мин; через 20 мин — всю лечебную дозу в/м. Состояние десенсибилизации сохраняется 5–14 дней.

В случаях, когда в ходе десенсибилизации появляется реакция на одну из доз введенного препарата, вместо гетерологичного препарата применяют гомологичный. Если это невозможно, то вопрос о дальнейшем применении гетерологичного препарата решается по жизненным показаниям под наблюдением врача. Методы введения: на фоне антигистаминных препаратов, под прикрытием больших доз глюкокортикоидов либо под наркозом. Профилактическое назначение антигистаминных препаратов и кортикостероидов снижает риск анафилактической реакции. Во всех случаях, в том числе и при отрицательной реакции на в/к введение, наготове держат средства для экстренной противошоковой терапии, так как аллергические реакции возможны даже у лиц с неотягощенным аллергическим и трансфузионным анамнезом.

Введение гетерологичных препаратов во всех случаях проводят после постановки больному капельницы (на фоне капельного введения кристаллоидных растворов). Это позволяет немедленно оказывать помощь в случае развития неотложных состояний, связанных с применением чужеродного белка.

При использовании гетерологичного препарата всегда осуществляют мероприятия по профилактике сывороточной болезни (за 15–20 мин до введения препарата и в последующие 7 сут применяют антигистаминные средства, хлорид кальция, глюкокортикоиды).

Введение сыворотки регистрируется в истории болезни: указываются время, доза, способ введения, номер серии, срок годности, название изготовителя.

6. Быстрота создания иммунитета. Пассивный иммунитет при в/в введении препаратов возникает немедленно, при в/м — в течение суток.

Пути выведения антител из организма:

- катаболизм белков;
- образование комплексов антиген-антитело с белками введенного препарата.

У гетерологичных препаратов присутствуют оба механизма, у гомологичных — преимущественно первый (второй выражен слабо). Это определяет длительность протективного эффекта препаратов: у гетерологичных — 1–2 недели, гомологичных — 4–5 недель. При этом напряженность создаваемого пассивного иммунитета не высока, титр антител постоянно снижается.

При повторном введении гетерологичных препаратов длительность циркуляции антител снижается, следовательно, снижается напряженность пассивного иммунитета. Поэтому повторная пассивная иммунизация не усиливает иммунитет и часто сопровождается осложнениями.

7. В некоторых случаях проводится:

- *активно-пассивная иммунопрофилактика*: профилактика столбняка при низком титре специфических антител или их отсутствии: вначале вводится столбнячный анатоксин, затем в другой участок тела — антигельминтный препарат;
- *пассивно-активная иммунопрофилактика*: безусловный курс профилактики бешенства: вначале вводится антигельминтный препарат, через 24 часа в другой участок тела — первое введение антирабической вакцины.

Преимущества иммуноглобулинов перед сыворотками:

1. **Однократное применение.**
2. **Более эффективны**, так как более авидны, т. е. быстрее и прочнее связываются с антигенами.
3. **Более эффективно активизируется естественный иммунитет:** через сутки после введения усиливается бактерицидная активность сыворотки и фагоцитарная активность лейкоцитов, так как антитела выступают в роли опсопинов.
4. **Менее реактогенны**, т. е. реже вызывают аллергические реакции. Иногда у некоторых лиц на введение препаратов, содержащих аллотипические молекулы IgG, возможна выработка анти- γ -глобулинов и развитие анафилаксии. В препаратах очищенных γ -глобулинов часто возникают молекулярные агрегаты; при в/в введении таких препаратов могут развиваться тяжелые реакции в результате агрегации тромбоцитов и активации комплемента с образованием анафилатоксинов, поэтому предпочтительно в/м введение, хотя оно менее эффективно.
5. **Дольше сохраняется иммунное состояние** — до 5 недель.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СЫВОРОТОК, ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ПЛАЗМЫ

При ведении любого из этих препаратов могут наблюдаться общие реакции (*кратковременная пирогенная реакция, объемная перегрузка*) или местные реакции (*боль, асептический абсцесс, фиброз, поражение седельного нерва*).

При применении гомологичных препаратов также существует небольшой *риск передачи парентеральных инфекций*.

Значительную опасность представляют *аллергические реакции*, вероятность развития которых выше у людей, имеющих в анамнезе введение сывороточных препаратов или переливание крови. Аллергические реакции наблюдаются преимущественно при использовании гетерологичных препаратов. Это обусловлено сенсibilизацией к антигенам чужеродного белка, возникающей при первом введении препарата. Аллергические реакции при применении гомологичных препаратов возникают только у отдельных людей, обладающих чрезвычайно высокой чувствительностью.

Поскольку риск осложнений при использовании иммунных сывороток очень высок, они применяются только в тех случаях, когда отсутствуют соответствующие специфические иммуноглобулины.

Поскольку побочные эффекты обусловлены скоростью введения, этому необходимо уделять особое внимание при введении препаратов (особенно у больных с полным или частичным дефицитом иммуноглобулинов).

Осложнения при применении сывороток:

1. *Анафилактический шок*. Для профилактики анафилактического шока перед введением лечебных сывороток производятся кожные тесты для выявления индивидуальной чувствительности к лошадиному белку.

2. *Сывороточная болезнь* — системная аллергическая реакция иммунокомплексного типа, развивающаяся через 5–18 дней приблизительно у 20 % реципиентов гетерологичной сыворотки. Частота развития сывороточной болезни зависит от степени очистки сыворотки. Риск сывороточной болезни особенно высок при назначении иммунных сывороток в высоких дозах и при продолжительном их введении. При этом вырабатываются антитела на лошадиный белок, образующиеся комплексы антиген-антитело откладываются в капиллярах, лимфатических сосудах, синовиальных оболочках, тканях внутренних органов и активируют комплемент.

Сывороточная болезнь может проявляться лихорадкой, отеком слизистых, полиаденитом, пятнисто-папулезной зудящей экзантемой, артралгическим, невралгическим, гепатолиенальным синдромами, острым гломерулонефритом, пульмонитом, тахикардией. В крови наблюдается лейкопения, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, повышение СОЭ.

3. *Двойная анафилактическая реакция*. Вначале развивается анафилактический шок, затем — сывороточная болезнь.

4. *Феномен Артюса* — местная аллергическая реакция (ГНТ иммунокомплексного типа), развивается через 1–6 дней после повторного в/к введения сыворотки. Иммунные комплексы откладываются в сосудах кожи, вызывая зуд и гиперемию, может наблюдаться некроз в месте повторного введения сыворотки.

Осложнение при применении иммуноглобулинов — *асептический менингит*, признаки которого могут появляться в интервале от нескольких часов до нескольких дней после инфузии и бесследно исчезать после прекращения терапии.

Осложнение при применении плазмы — *реакция «трансплантат против хозяина»* при переливании необлученной свежезамороженной плазмы больным с недостаточностью клеточного иммунитета.

ПРИНЦИПЫ ПАССИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЙ

Дифтерия. Для лечения больных дифтерией используется гетерологичная противодифтерийная сыворотка. В ряде стран Европы и в США используется гомологичный противодифтерийный γ -глобулин.

Ботулизм. Основным препаратом для иммунотерапии больных ботулизмом является гетерологичная противоботулиническая сыворотка. Она выпускается в виде комплектов моновалентных (в упаковке находится по одной ампуле сыворотки типов А, В, С, Е, F) или поливалентных (в одной ампуле — антитоксины трех, четырех или пяти типов) сывороток.

Для пациентов, имеющих аллергию к чужеродному белку (или положительную пробу на в/к введение разведенной сыворотки), используют гомологичный поливалентный противоботулинический γ -глобулин.

Лечение больных ботулизмом, когда неизвестен тип токсина, вызвавшего заболевание, начинается с в/в введения поливалентного препарата или смеси моновалентных сывороток. При затруднениях в/в применения сыворотки, ее назначают в/м. При тяжелом течении заболевания сыворотки применяют в/м повторно. Если в ранние сроки заболевания установлен тип токсина, лечение больных осуществляют моновалентной сывороткой.

Столбняк. Для лечения больных столбняком используется гетерологичная противостолбнячная сыворотка (ПСС), а также гомологичный противостолбнячный иммуноглобулин (ПСЧИ). ПСС используют только, если нет ПСЧИ. Тактику экстренной профилактики столбняка при травмах определяют по титру антитоксических антител у пострадавшего:

- *категория А:* $\geq 0,1$ МЕ/мл — специфические средства профилактики не используются вне зависимости от характера травмы;
- *категория Б:* 0,01–0,1 МЕ/мл — только ревакцинирующая доза АС (10 ЕС);

– **категория В:** < 0,01 МЕ/мл — активно-пассивная профилактика: 20 ЕС АС, затем другим шприцем в другой участок в/м 250 МЕ ПСЧИ, на 4 сутки — повторное определение антител, если титр < 0,01 МЕ/мл, немедленно вводят еще 250 МЕ ПСЧИ. Иногда одновременно часть сывороточного препарата вводят в ткани, окружающие рану.

Клещевой энцефалит. Для профилактики заболевания после укуса клеща используют противоэнцефалитный гомологичный γ -глобулин. Если вакцинация не проведена, а предстоит экстренный выезд в эндемичный регион, специфический гомологичный γ -глобулин используется профилактически. Он начинает оказывать защитное действие через 24 часа после введения. Длительность эффекта — около 4 недель, при необходимости более длительной защиты γ -глобулин вводят повторно.

ДОСТИЖЕНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

1. **Вакцинация при грамотном подходе — самое эффективное средство защиты от инфекционных заболеваний и сохранения жизни, известное современной медицине.** Каждая прививка укрепляет оборонную мощь организма, тренируя его защитные силы. Стоит заставить человека с рождения жить в гнотобиотической среде, и он не сможет существовать в обычном мире. Чтобы научиться защищать организм, иммунной системе с первых дней жизни требуется «наглядный материал» — антигены (возбудители или вакцины). Издавна было известно, что после перенесения заразных болезней люди приобретают к ним резистентность и повторно не заболевают. Во время «повальных» эпидемий переболевшие ухаживали за больными и хоронили умерших. Было замечено, что если воспроизвести клиническую картину заболевания в легкой форме, в последующем заболевание не возникает. Ничего не зная о природе заразных болезней, уже в древние века (за 1000 лет до н. э.) человек пытался обезопасить себя, вкладывая в нос высушенные оспенные стружья (Китай) или прикладывая их к скарифицированной коже (Индия), надеясь переболеть легкой формой болезни и приобрести к ней прочный иммунитет. Такой метод искусственного заражения здоровых людей назывался **вариоляция** и использовался долгое время эмпирически (присутствует в настоящее время при множественных пчелиных укусах). Английский врач Дильсдалом провел вариоляцию 10 мальчикам. В 1762 г. он провел вариоляцию Екатерине II, за что получил титул барона, денежное вознаграждение и пожизненную пенсию. Материал был взят от крепостного мальчика, которому дали дворянское звание и новую фамилию Оспенный. Однако вариоляция была не безопасна, в 10 % случаев привитые заболевали

в тяжелой форме, а заболевшие становились источником инфекции для других людей.

Было замечено, что у коров встречается заболевание, очень похожее по местным поражениям кожи на натуральную оспу человека. На вымени больных коров обнаруживались немногочисленные пустулы. Коровьей оспой люди заболевают, но переносят ее сравнительно легко. У доярок, заразившихся от коров, такие же пустулы образуются на руках. Во время эпидемий человеческой оспы именно доярки чаще оказывались резистентными к болезни. В 1774 г. английский крестьянин Бенджамин Дженнети, чтобы защитить свою жену от оспы, нанес ей на кожу предплечья содержимое пустул больных коров. **14 мая 1796 г.** английский врач **Эдвард Дженнер (1749–1823)** в эксперименте доказал, что прививки людям возбудителя коровьей оспы из содержимого пустул предохраняют от заражения натуральной оспой. В этот день Дженнер сделал прививку 8-летнему мальчику Джеймсу Фипсу и своему 6-летнему сыну. В царапину на руке он ввел вещество, взятое из пустул коровьей оспы больной молочницы Сары Хелмс. На месте прививки образовались пустулы, после заживления которых остались типичные звездчатые рубцы. Через 1,5 и 5 месяцев мальчикам была сделана прививка вещества из пустул натуральной оспы. Заболевания не последовало.

Предложенный Дженнером метод *вакцинации* (лат. vacca — корова) дал человечеству мощное средство борьбы с этой опаснейшей болезнью. Но открытие Дженнера носило чисто эмпирический характер. В открытом им способе борьбы с опасной болезнью он не сумел увидеть общий принцип предохранения от инфекционных заболеваний.

Основной принцип защиты от возбудителей любой инфекционной болезни сформулировал в **1881 г.** (год рождения иммунологии) французский ученый **Луи Пастер (1822–1895): организм после знакомства с ослабленными, неспособными вызвать тяжелую болезнь возбудителями, становится невосприимчивым (иммунным) к агрессивным микробам того же или близкого вида.** Подобным образом, используя принцип аттенуации, Пастер сумел получить устойчивый иммунитет к сибирской язве и бешенству. В **1885 г.** Пастер впервые привил от бешенства мальчика, укушенного бешеной собакой.

В **1886 г.** по инициативе И. И. Мечникова и Н. Ф. Гамалеи в Одессе была открыта первая в России **пастеровская станция** — специальное медицинское учреждение для проведения прививок против бешенства. **В г. Минске пастеровская станция была открыта 2 февраля 1911 г.** минским губернским инспектором С. М. Урванцевым.

Вакцинация — одно из величайших достижений здравоохранения XX в. До введения плановой иммунизации детей инфекционные болезни являлись ведущей причиной детской смертности, а эпидемии были

частым явлением. Ни одной другой медицинской науке человечество не обязано спасением стольких жизней, как вакцинологии. Плановая иммунизация ежегодно спасает жизни примерно 3 миллионов человек в мире. Кроме того, иммунизация избавляет миллионы людей от страданий, связанных с изнурительными болезнями и пожизненной инвалидностью.

Массовая иммунизация может также обеспечивать защиту людей, не прошедших иммунизацию, предупреждая распространение некоторых инфекционных болезней благодаря коллективному иммунитету: высокая иммунная прослойка предотвращает распространение болезней.

При стабильном и высоком уровне охвата прививками показатели заболеваемости снижаются и болезни могут быть полностью ликвидированы. На примере развитых стран наглядно видно, что массовая эффективная вакцинация позволяет контролировать инфекционную заболеваемость (полиомиелит, корь, дифтерия) и даже ликвидировать естественную инфекцию (натуральная оспа).

Иммунизация населения, осуществляемая на всех континентах, привела к **глобальному искоренению натуральной оспы**. Натуральная оспа, от которой ежегодно погибало 5 миллионов человек в мире, была полностью ликвидирована **в 1978 г.** ВОЗ провозгласила факт глобальной ликвидации натуральной оспы **8 мая 1980 г.**

Применение массовой иммунизации против полиомиелита показало возможность **искоренения эндемического паралитического полиомиелита** в рамках крупного региона. В 1994 г. Американский регион, а в 2002 г. Европейский регион (в том числе Беларусь) ВОЗ провозгласила свободными от полиомиелита.

Установлена вакцинозависимость человечества, когда оказалось, что в условиях массовой вакцинации возможен возврат вакциноуправляемых инфекций, если плановая вакцинация проводится не в полном объеме и иммунная прослойка снижается ниже критического уровня. Показана **возможность восстановления контроля над ситуацией** с вакциноуправляемыми инфекциями путем полного охвата населения прививками (на примере полиомиелита и дифтерии).

Необходимость иммунизации населения на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения. **Стратегия вакцинации** в разных странах определяется **характером и уровнем инфекционной заболеваемости населения**, зависит от **социально-экономических условий в стране** и находится в постоянном развитии. В настоящее время на разных континентах и в разных странах решаются неоднозначные задачи. Сегодня в мире используется 20 вакцин, в календарь профилактических прививок в Республике Беларусь входят 9 вакцин (в г. Минске — 11). В последние годы в календарь прививок в Республике Беларусь введена вакцинация против краснухи и ВГВ. **Благодаря эффективным программам иммунизации**

в Беларуси отмечается значительное снижение заболеваемости корью, столбняком, краснухой, дифтерией, ВГВ.

2. Вакцинация экономически выгодна. Иммунизация — наиболее эффективное и экономичное средство в борьбе с инфекциями. Способствуя предупреждению заболеваний, иммунизация обеспечивает значительную, хотя и не поддающуюся оценке, экономию средств в отношении производительности труда, трудоспособности, доступа к образованию, а также снижения расходов на лечение болезней, поддающихся предупреждению. Затраты на вакцинацию для любой вакцины как минимум в 10 раз меньше затрат на лечение инфекционного заболевания. Поэтому иммунопрофилактику и связанные с ней расходы следует рассматривать как инвестиции, а не затраты.

3. Усовершенствование качества и создание новых типов вакцин против инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей — основное направление прикладной иммунологии.

Проблемам создания и клинических испытаний новых вакцин был посвящен VI Глобальный форум по исследованию вакцин, который прошел в Бразилии в июне 2005 г. Целью форума было стимулирование научных исследований и обсуждение перспектив разработки новых вакцин. Несмотря на достигнутые успехи в данной области, участники форума отметили, что недостаточный интерес со стороны частного бизнеса к производству вакцин (зачастую рассматриваемых в качестве низкодоходной продукции) в сочетании с нехваткой ресурсов у развивающихся стран на их приобретение может в значительной степени отразиться на разработке новых и применении уже лицензированных вакцин.

Обычно на разработку новой вакцины требуется 12–15 лет и 200–500 млн долларов США. Мировая практика вакцинопрофилактики каждые 1–2 года получает одну новую вакцину. Предполагается, что к 2015 г. количество вакцин будет удвоено (достигнет 40). Однако прежде чем они будут широко и стабильно использоваться, в развивающихся странах предстоит решить ряд проблем финансового, технического и регуляторного характера.

4. Сывороточные препараты — эффективное средство экстренной профилактики инфекционных заболеваний и лечения токсинемических инфекций.

ПРОБЛЕМЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

1. Биогенное происхождение вакцинных препаратов. Выпуская живые аттенуированные вакцины, полученные в лабораториях, в человеческую популяцию невозможно контролировать дальнейшую эволюцию

вакцинных штаммов в сторону повышения их вирулентности и генетических рекомбинаций с другими микроорганизмами.

2. Персональный эффект и риск. К настоящему времени изучены причины различной отвечаемости людей на антигены (и естественные инфекции, и вакцины). Сила иммунного ответа зависит от индивидуального набора генов ГКГС, продукты которых отвечают за распознавание и презентацию антигенов. В ходе эволюции отбирались аллели генов ГКГС, обеспечивающие надлежащую презентацию и распознавание важнейших антигенных структур. Поэтому достаточный по силе иммунный ответ развивается у большинства вакцинируемых.

Поскольку все большее число людей на Земле подвергается вакцинации, то соответственно возросло и число *неблагоприятных реакций*, включающих как истинные реакции на вакцины, так и совпадающие с вакцинацией, но не вызванные ею. Персональный риск неблагоприятных последствий непрогнозируем для конкретного человека, даже если большинству других такая вакцинация вреда не приносит. В большинстве случаев причина поствакцинальных осложнений — особенности организма, а не плохое качество препарата. И врачу, и пациенту следует знать о возможном риске вакцинации и четко понимать несопоставимость потенциального вреда вакцинации и самого заболевания, что неопровержимо доказала история человечества в эпоху иммунизации.

3. Излишняя иммунизация неоправдана с точки зрения медицинской этики и экономичности. В связи с постоянной циркуляцией некоторых возбудителей происходит естественная иммунизация людей без вакцинации. Некоторые из них имеют высокий исходный уровень антител и не нуждаются в вакцинации. Другие лица дают высокие титры антител при вакцинации и не требуют ревакцинации. Следует учитывать, что при интенсивном образовании антител ревакцинация является излишней и нежелательной. Высокий уровень предшествующих антител может инактивировать вводимый антиген, частично снижать напряженность иммунитета в результате нейтрализации антигенов имеющимися антителами, подавлять приживление вакцинных штаммов при введении живых вакцин. Интенсивные реакции антиген-антитело приводят к образованию циркулирующих иммунных комплексов, которые могут индуцировать иммунокомплексный гломерулонефрит.

В последнее время отмечается рост числа лиц с ИДС, активная иммунизация которых малоэффективна, а более оправдана пассивная иммунопрофилактика. Поэтому желательным, но на сегодняшний день невозможным для всех, является *превакцинальный скрининг* — серологическое обследование лиц, подлежащих вакцинации, на предмет наличия иммунитета к данной инфекции. Обычно целью превакцинального скрининга является выявление неиммунных (серонегативных по отношению

к возбудителю конкретной инфекции) лиц. Делается это для подбора вакцинируемых контингентов на стадии испытания вакцины или же для экономии вакцины, когда ожидается, что в популяции может быть много серопозитивных, например, к ВГА. В редких случаях превакцинальный скрининг проводят из-за нежелательности подвергать дополнительной аллергизации, связанной с прививками, иммунных лиц. Это позволяет определить необходимость иммунизации, отменить дальнейшую вакцинацию у лиц с напряженным иммунитетом или, наоборот, принять меры по усилению иммунного ответа у прививаемого. В первую очередь принципы индивидуальной вакцинации следует распространить на группы риска (хронические больные, страдающие аллергией, больные с иммунодефицитами, беременные, медработники и др.).

В ходе превакцинального скрининга также можно выявить индивидуумов с иммунодефицитными состояниями, при которых живой агент может вызвать генерализованную инфекцию. Проведение превакцинального скрининга на многочисленных группах населения — трудоемкое и дорогостоящее мероприятие, поэтому в повседневной практике к нему прибегают не часто. Тотальный превакцинальный и поствакцинальный скрининг сегодня не проводится ни в одной стране мира.

4. Потенциальная опасность биотерроризма. Следует помнить, что ликвидация инфекций сопряжена с возможной потенциальной опасностью использования оставшихся в музейных коллекциях вакцинных штаммов в качестве биологического оружия. Примером является ликвидация натуральной оспы: люди, переболевшие натуральной оспой в 50-е гг. XX в., постепенно умирают. С 1981 г., согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинация новорожденных против натуральной оспы отменена. Оба факта привели к существенному снижению иммунной прослойки. С тех пор постоянно расширяется группа неиммунных лиц, являющихся удобным объектом биотерроризма. В то же время образцы вируса натуральной оспы продолжают сохраняться как экспонаты в 2–3 микробиологических музеях (США, Россия), а вирус натуральной оспы находится в реестре биологического оружия.

5. При применении гомологичных сывороток и иммуноглобулинов возможны инфекционные осложнения, хотя на практике они встречаются крайне редко. Для предупреждения парентеральных инфекций, в первую очередь вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, тестирование препаратов должно проводиться серологическими и молекулярно-генетическими методами. Однако, несмотря на значительный прогресс в области контроля инфекционной безопасности, нельзя исключить вероятность заражения реципиента инфекциями, передающимися с кровью, так как любые методы исследования имеют ограничения по чувствительности. Кроме того, существует серонегативный период заболевания, в ко-

тором антитела в сыворотке еще отсутствуют, несмотря на наличие инфекционного агента.

Учитывая эти обстоятельства, ***введение гомологичных препаратов должно проводиться только по абсолютным жизненным показаниям.***

6. Инфекционные болезни продолжают уносить жизни людей, многих оставляют инвалидами. Ежегодно около 2 млн человек в мире умирают от заболеваний, предупреждаемых с помощью широко распространенных вакцин, в т. ч. в Европейском регионе — около 30 000 детей младшего возраста. Из-за широкого распространения инфекционных заболеваний средняя продолжительность жизни в некоторых странах Африки составляет 35–40 лет.

Несмотря на то, что вирус полиомиелита не встречается в Америке и Европе, он распространен в развивающихся странах Азии и Африки. ***Инфекции не признают географических преград и государственных границ.*** Эпидемия, разразившаяся в любой точке земного шара, представляет угрозу и для жителей других стран. Поэтому ***срок глобальной ликвидации полиомиелита, запланированный на 2000 г., был перенесен.***

Серьезными проблемами для развивающихся стран продолжают оставаться корь, краснуха, дифтерия, коклюш и столбняк новорожденных. Программой ВОЗ, в которой принимают участие все 52 страны Европейского региона, в том числе Беларусь, определена ***цель эрадикации кори и краснухи к 2010 г.***

Отсутствие достаточного запаса вакцин и слабость систем здравоохранения во многих странах представляют дополнительные проблемы. Поэтому финансируемые государством программы иммунизации должны быть нацелены на снижение цены вакцин и их доступность всем слоям населения.

Перспективы внедрения новых вакцин в календарь прививок в Беларуси: вакцины против пневмококковой инфекции, ротавирусной инфекции, ветряной оспы, папилломатоза. В Беларуси существует острая необходимость в вакцинах против стрептококковых инфекций, ВИЧ-инфекции, герпеса, паразитарных заболеваний.

7. Отказ от прививок в связи с боязнью развития поствакцинальных реакций и осложнений и **снижение иммунной прослойки.**

Фундаментальной основой предупреждения инфекционных заболеваний являются программы иммунизации. Однако успехи иммунопрофилактики и обусловленное ими снижение заболеваемости инфекциями способствуют самоуспокоению родителей и медработников и потере ими бдительности в отношении плановой иммунизации.

В представлении рядовых граждан многие инфекционные болезни отошли в прошлое. Они полагают, что поскольку некоторые болезни

встречаются редко, они уже не представляют угрозы, а вакцинация более опасна, чем сама болезнь.

Долгое время количество противопоказаний к вакцинации непрерывно расширялось. Имеющиеся в инструкциях и наставлениях сведения о противопоказаниях к вакцинации не всегда охватывают весь круг вопросов, встающих перед врачом. Часто медработники недооценивают риск инфекций и чрезмерно преувеличивают опасности, связанные с вакцинацией. А при появлении поствакцинальных реакций идет отрицательная реакция со стороны родителей и средств массовой информации.

Несмотря на все преимущества иммунизации, в мире набирает силу антипрививочная пропаганда, часто основанная на непомерных преувеличениях, эмоциональная и рассчитанная на отсутствие профессиональной осведомленности. У доверчивого слушателя возникает иллюзия: если завтра запретить все прививки, то настанет новая счастливая жизнь без аллергии, аутоиммунопатологии и злокачественных опухолей. Все инфекционные заболевания, включая бешенство и туберкулез, станут легкими и самоизлечимыми. Это приводит к отказам от вакцинации по немедическим основаниям, снижению иммунной прослойки. При этом даже в обеспеченных и образованных слоях населения уровень охвата прививками бывает невысок.

Существуют бесспорные фактические данные о том, что болезни вновь появляются при снижении уровня охвата прививками. В связи с неудовлетворительным уровнем охвата вакцинацией и резким снижением коллективного иммунитета за последние годы имели место крупные вспышки вакциноуправляемых инфекций. Борьба с крупномасштабными вспышками заболеваний требует больших экономических затрат.

Вспышка дифтерии в Европе в 90-х гг. XX в., в том числе в России и Беларуси. Пик эпидемии дифтерии в странах СНГ пришелся на 1994–1995 гг., когда за год регистрировалось до 50 000–100 000 заболевших и 5000 умерших. В Беларуси в период 1990–1996 гг. было зарегистрировано 965 случаев заболевания дифтерией, в том числе 28 с летальным исходом. Только в 1995 г. дифтерией заболело 332 человека, 14 из которых умерли. К моменту начала эпидемии дифтерии в Беларуси защитные титры антител имели 37 %, наиболее защищенными были 18–29-летние. С 30 лет иммунная прослойка снижалась, в возрасте 50 лет она составляла всего 14 %.

В то же время в Германии у 20,9 % здоровых добровольцев не было выявлено защитного титра противодифтерийных антител, а наиболее высокий риск дифтерии регистрировался в возрасте 41–50 лет. В Канаде иммунитет к дифтерии был ниже протективного уровня у 20,7 % взрослых. Напротив, в США в период 1980–1995 гг. был зарегистрирован лишь 41 случай дифтерии.

Вспышки кори в странах Центральной и Западной Европы в 2002–2004 гг. В период вспышек в Европе было зарегистрировано более 100 000 случаев кори. В 2003 г. корь в странах Европейского региона унесла 4850 молодых жизней.

Еще более тревожной тенденцией является **импортирование болезней из эндемичных районов** в районы, свободные от болезней. Так, зарегистрированная в 2006 г. в Беларуси вспышка кори, в которой переболело 149 человек, стала результатом многочисленных заносов инфекции из соседней Украины, где количество случаев кори превышало 44 000.

С целью повышения уровня информированности населения о необходимости защиты против инфекционных заболеваний и преимуществах вакцинопрофилактики во всех странах Европейского региона, в том числе в Беларуси, по инициативе Европейского регионального бюро ВОЗ, с 2005 г. ежегодно проводятся **Европейские недели иммунизации** (ЕНИ).

Для повышения профессионального уровня медицинского персонала по вопросам иммунопрофилактики организуются тематические совещания и конференции. Особое внимание во время проведения ЕНИ уделяется вопросам иммунизации мигрантов, прибывших на постоянное место жительства.

Для повышения медицинской грамотности населения в период проведения ЕНИ организуется работа «горячих линий», проводятся консультации специалистов, организуются пресс-конференции и круглые столы по проблемам иммунизации с участием медицинских работников. Предусматривается размещение публикаций и выступлений в средствах массовой информации, издание и распространение информационных материалов, посвященных иммунопрофилактике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вакцинопрофилактика* гриппа (информационный сборник). М.–СПб., 1998. 91 с.
2. *Вакцинопрофилактика* и права человека. Доклад Российского национального комитета по биоэтике. М., 1994. С. 62–85.
3. *Вакцинопрофилактика* при нарушении здоровья / под ред. Б. Ф. Семенова, А. А. Баранова. М. : Медицина, 2001. 92 с.
4. *Караулов, А. В.* Инфекции и иммунодефициты — приоритеты сегодня / А. В. Караулов // *Практикующий врач.* 1997. № 3. С. 3–4.
5. *Караулов, А. В.* Инфекции и иммунодефициты — приоритеты сегодня / А. В. Караулов // *Практикующий врач.* 1997. № 9. С. 3–4.
6. *Костинов, М. П.* Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций / М. П. Костинов. М. : Медицина, 1997. 110 с.
7. *Костинов, М. П.* Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья : практ. рук. для врачей / М. П. Костинов. М. Медицина, 1996. 78 с.
8. *Клиническая иммунология* для врачей / В. П. Лесков [и др.]. М. : Медицина, 1997. 124 с.
9. *Медуницын, Н. В.* Вакцинология / Н. В. Медуницын. М. : Триада-Х, 1999. 272 с.
10. *Медуницын, Н. В.* Этические проблемы вакцинопрофилактики / Н. В. Медуницын // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 1995. № 2. С. 9–12.
11. *Медуницын, Н. В.* Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней / Н. В. Медуницын, В. И. Покровский. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. 528 с.
12. *Мешкова, Р. Я.* Иммунопрофилактика. Руководство для врачей / Р. Я. Мешкова. Смоленск : Русич, 1999.
13. *Покровский, В. И.* Вакцинопрофилактика. Итоги XX века и перспективы следующего столетия / В. И. Покровский, Б. Ф. Семенов // *Журн. микробиол.* 1999. № 5. С. 6.
14. *Приказ № 913 МЗ РБ «О совершенствовании организации проведения профилактических прививок»* от 05.12.2006. 54 с.
15. *Семенов, Б. Ф.* Новые положения концепции вакцинопрофилактики детских инфекций / Б. Ф. Семенов // *Аллергология и иммунология.* 2002. Т. 3. С. 380–384.
16. *Таточенко, В. К.* Новый национальный календарь профилактических прививок России / В. К. Таточенко // *Вакцинация.* 2002. № 2. С. 9–11.
17. *Таточенко, В. К.* Вакцинопрофилактика / В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковский, А. М. Федоров. М. : Медицина, 1995. 189 с.
18. *Все о детских прививках* / В. Н. Тимченко [и др.]. СПб. : СпецЛит, 2003. 189 с.
19. *Учайкин, В. Ф.* Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. 400 с.
20. *Хаитов, Р. М.* Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. М. : Медицина, 2000. 432 с.
21. *Ярилин, А. А.* Основы иммунологии / А. А. Ярилин. М. : Медицина, 1999. 608 с.

Таблица 1

Календарь профилактических прививок в Республике Беларусь

Сроки вакцинации	Вакцина
12 часов	ВГВ-1
3–5 день	БЦЖ (БЦЖ-М)
1 месяц	ВГВ-2
3 месяца	АКДС-1 (АаКДС-1), ИПВ-1, ХИБ-1* или комб. вакцина-1 (АКДС(АаКДС)+ИПВ), +ХИБ-1*
4 месяца	АКДС-2 (АаКДС-2), ИПВ-2, ХИБ-2* или комб. вакцина-2 (АКДС(АаКДС)+ИПВ), +ХИБ-2*
5 месяцев	АКДС-3(АаКДС-3), ИПВ-3, ВГВ-3, ХИБ-3* или комб. вакцина-3 (АКДС(АаКДС)+ИПВ), +ХИБ-3* или комб. вакцина-3 (АКДС(АаКДС)+ИПВ+ВГВ-3) +ХИБ-3*
12 месяцев	КПК (или моновакцины против кори, эпидпаротита, краснухи)
18 месяцев	АКДС-4(АаКДС-4), ОПВ-4 (ИПВ-4), +ХИБ-4*
24 месяца	ОПВ-5
6 лет	КПК (или моновакцины против кори, эпидпаротита, краснухи), АДС, ВГА*
7 лет	ОПВ-6, БЦЖ (БЦЖ-М) не инфицированным
11 лет	АД-М
13 лет	ВГВ ранее не привитым (трехкратная вакцинация)
14 лет	БЦЖ не инфицированным
16 лет, каждые последующие 10 лет до 66 лет включительно	АДС-М (АД-М)

* Вакцинация проводится только в г. Минске. Вакцины для проведения дополнительной иммунизации минчан закупаются за счет средств городского бюджета. Профилактические прививки в рамках Программы бесплатно проводятся в поликлиниках города.

Типы вакцин, разрешенных к применению Министерством здравоохранения Республики Беларусь согласно календарю плановых профилактических прививок:

- а) *живые (аттенуированные)*: БЦЖ, БЦЖ-М, ОПВ, КПК, моновакцины против кори, эпидпаротита, краснухи;
- б) *убитые (инактивированные)*:
 - *цельновирионные*: ИПВ, ВГА;
 - *цельноклеточная*: коклюшный компонент в составе АКДС;
 - *субъединичная*: ацеллюлярный коклюшный компонент в составе АаКДС;
- в) *конъюгированная*: Акт-ХИБ;
- г) *анатоксины*: АДС, АДС-М, АД-М;

д) **рекомбинатная**: ВГВ;

е) **Тетракок** — комбинированная (ассоциированная) вакцина для профилактики 4 заболеваний: АКДС + ИПВ;

ж) **Тетраксим** — комбинированная (ассоциированная) вакцина для профилактики 4 заболеваний: АаКДС + ИПВ.

з) **Пентаксим** — комбинированная (ассоциированная) вакцина для профилактики 5 заболеваний: АаКДС + ИПВ + ХИБ.

В г. Минске принята к реализации **Городская программа иммунопрофилактики до 2010 г.**, в рамках которой утверждены:

1. **«Городской расширенный календарь профилактических прививок»**, на основании которого минчанам предоставляются дополнительные возможности защиты от инфекционных заболеваний с помощью иммунизации.

2. **Перечень профилактических прививок по эпидемическим показаниям**, который предусматривает проведение иммунизации среди групп риска и в случае контакта с инфекционными больными.

Иммунопрофилактика вирусного гепатита А в г. Минске:

1. **С 2003 г.** вакцинация детей, поступающих в школы (две прививки с интервалом в 6 мес.).

2. **С 2005 г.** вакцинация детей в возрасте 6–14 лет, проживающих в общежитиях, и взрослых, работающих на эпидзначимых предприятиях.

3. Вакцинация контактных лиц в очагах: детей (**с 2004 г.**), всех контактных (**с 2006 г.**).

Иммунопрофилактика гемофильной инфекции в г. Минске:

1. **С 2007 г.** вакцинация детей в возрасте до 5 лет, относящихся к группам риска:

- часто и длительно болеющих;
- с хроническими воспалительными заболеваниями легких;
- находящихся в учреждениях с круглосуточным пребыванием (домах ребенка, детдомах);
- ВИЧ-инфицированных.

2. **С 2008 г.** вакцинация всех детей в возрасте 3–24 мес.

Иммунопрофилактика вирусного гепатита В в г. Минске: **с 2007 г.** вакцинация контактных лиц, в семьях которых есть больной острым, хроническим ВГВ или носитель НВs-Аг.

Отличия календаря прививок в России от календаря прививок в Республике Беларусь:

1. Дополнительная иммунизация против ВГВ и краснухи не болевших и не привитых ранее.

2. Ревакцинации против кори, эпидпаротита и краснухи, однократно привитых.

3. Вакцинация против гриппа групп риска.

Отличия календаря прививок в Украине от календаря прививок в Республике Беларусь:

1. В календаре прививок используются вакцины против 10 инфекций.
2. Всем вакцинация против гемофильной инфекции.
3. Всем в 18 мес. аАКДС.
4. Ревакцинация против краснухи девочкам в 15 лет.
5. Ревакцинация против паротита мальчикам в 15 лет.

Отличия календаря прививок в США от календаря прививок в Республике Беларусь:

1. Нет вакцинации против туберкулеза.
2. Есть вакцинация против ветряной оспы.

Таблица 2

Прогноз календаря прививок на 2025 г. (Plotkin, 1993)

Возраст	Вакцины	
	В развитых и развивающихся странах	В развивающихся странах (дополнительные)
0–2 мес.	Против РСВ; гепатита В; туберкулеза	
2–6 мес.	Комбинированная АКДС + Нib + инактивированная полио + пневмококковая + менингококковая + гепатит А, В, С Комбинированная РСВ + вирус парагриппа типа 1–3 Ротавирусная Комбинированная аденовирусная типа 1, 2, 5–7	Коревая; против малярии; лихорадки Денге
1–2 года	Комбинированная коревая + паротитная + краснушная + против ветряной оспы Комбинированная АКДС + инактивированная полио + гепатит В Против болезни Лайма	Против бешенства, брюшного тифа, шистомиаза
4–6 лет	Ревакцинация некоторыми из ранее введенных препаратов Живая гриппозная	
11–12 лет	Комбинированная против цитомегаловируса + Эпштейна–Барр вируса + парвовируса Комбинированная против ВИЧ + вируса папилломы человека + вируса простого герпеса типа 2	
Взрослые	Инактивированная гриппозная Пневмококковая Против вируса ветряной оспы (для профилактики опоясывающего лишая)	

Примечание: РСВ — респираторно-синтициальный вирус; Нib — Haemophilus influenzae тип b; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

Вехи истории вакцинологии

- 1100 — Первые упоминания о вариоляции против натуральной оспы в Китае.
- 1721 — Начало использования вариоляции против натуральной оспы в Великобритании.
- 1796 — Дженнер сделал прививку против натуральной оспы и ввел слово «вакцинация».
- 1798 — Начало массовой вакцинации против натуральной оспы.
- 1870 — Пастер изготовил первую живую бактериальную вакцину (против куриной холеры).
- 1884 — Пастер изготовил первую живую вирусную вакцину (против бешенства).
- 1885 — Пастер впервые использовал вакцину против бешенства на человеке.
- 1885 — В Одессе открыта первая в России пастеровская станция.
- 1888 — Пастер разработал вакцину против сибирской язвы.
- 1890–1892 — Беринг и Китазато получили дифтерийный и столбнячный антитоксины, заложив основы специфической иммунотерапии.
- 1896 — Созданы вакцины против брюшного тифа, холеры и чумы. Груббер и Дархэм обнаружили у иммунизированных антитела, положив основу серодиагностики инфекционных заболеваний.
- 1911 — В Минске открыта первая в Беларуси пастеровская станция.
- 1921 — Кальмет и Герен получили БЦЖ.
- 1923 — Начало использования дифтерийного анатоксина.
- 1926 — Начало использования вакцины против коклюша.
- 1927 — Начало использования вакцины БЦЖ.
- 1927 — Начало использования столбнячного анатоксина.
- 1935 — Начало использования вакцины против желтой лихорадки.
- 1936 — Создана вакцина против гриппа.
- 1939 — Создана вакцина против клещевого энцефалита.
- 1946 — Гайский, Эльберт и Файбич создали живую вакцину против туляремии.
- 1951 — Создана вакцина против бруцеллеза.
- 1955 — Лицензирована инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ).
- 1957 — Создана вакцина АКДС.
- 1958 — Создана живая полиомиелитная вакцина (ОПВ).
- 1963 — Лицензированы коревая и трехвалентная оральная полиомиелитная вакцины.
- 1966 — ВОЗ объявила программу искоренения натуральной оспы.

- 1967 — Начало вакцинации против эпидемического паротита.
- 1970 — Начало вакцинации против краснухи.
- 1971 — Создана тривалентная вакцина против кори-паротита-краснухи.
- 1972 — Создана вакцина против менингококковой инфекции.
- 1976 — Создана конъюгированная вакцина против пневмококковой инфекции.
- 1977 — Последний случай естественного заражения натуральной оспой.
- 1980 — ВОЗ провозгласила факт глобальной ликвидации натуральной оспы.
- 1981 — Начало вакцинации против гепатита В (плазменная вакцина).
- 1981 — Создана ацеллюлярная вакцина против коклюша.
- 1984 — Создана вакцина против ветряной оспы.
- 1986 — Лицензирована первая рекомбинантная вакцина (против гепатита В).
- 1990 — Лицензирована первая конъюгированная полисахаридная вакцина (против гемофильной инфекции).
- 1991 — Введение детской иммунизации против гепатита В в Беларуси.
- 1991 — Создана вакцина против гепатита А.
- 1994 — Искоренение полиомиелита в Америке.
- 1995 — Лицензирована вакцина против ветряной оспы.
- 1996 — Лицензирована бесклеточная вакцина против коклюша.
- 1998 — Создана вакцина против ротавирусной инфекции.
- 1998 — Создана вакцина против боррелиоза (болезни Лайма).
- 1999 — Запрет использования ротавирусной вакцины в связи с возникшими осложнениями.
- 2000 — Прекращение использования живой полиомиелитной вакцины в США.
- 2000 — Создание вакцины против пневмококковой инфекции.
- 2001 — Созданы первые образцы вакцин против папилломатоза, цитомегаловирусной инфекции, простого герпеса, хламидийной инфекции, атеросклероза, опухолей.
- 2002 — Искоренение полиомиелита в Европе (в том числе, в Беларуси).
- 2005 — Созданы 2 вакцины против ротавирусной инфекции, тетравалентная и семивалентная вакцины против менингококковой инфекции, начало работ по созданию вакцин против малярии.
- 2007 — Лицензированы двухвалентная и тетравалентная вакцины против папилломатоза.
- 2008 — Вакцина против японского энцефалита передана ВОЗ для предварительных испытаний.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Определение понятий «иммунопрофилактика» и «иммунотерапия»	5
Активная иммунопрофилактика и иммунотерапия	6
Вакцины.....	6
Классификации вакцин	8
Принципы контроля качества вакцин	21
Утилизация неиспользованных вакцин	22
Факторы, влияющие на формирование поствакцинального иммунитета	23
Механизмы поствакцинального иммунитета.....	34
Оценка качества иммунизации	40
Побочные явления при вакцинации	41
Юридические аспекты вакцинации.....	46
Расширенная программа иммунизации	47
Стратегия вакцинации	48
Пассивная иммунопрофилактика и иммунотерапия	57
Препараты для пассивной иммунопрофилактики и иммунотерапии.....	57
Факторы, влияющие на качество пассивной иммунопрофилактики и иммунотерапии.....	63
Принципы использования сывороток и иммуноглобулинов.....	63
Осложнения при применении сывороток, иммуноглобулинов и плазмы	66
Принципы пассивной иммунотерапии и иммунопрофилактики некоторых инфекций	68
Достижения иммунопрофилактики	69
Проблемы иммунопрофилактики	72
Литература.....	78
Приложение 1. Календарь профилактических прививок в Республике Беларусь	79
Приложение 2. Вехи истории вакцинологии	82