

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Пензенский государственный университет» (ПГУ)

В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова

Вакцины, вакцинопрофилактика

Учебное пособие

Пенза
Издательство ПГУ
2015

УДК 645.371

М48

Р е ц е н з е н т ы:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии
Пензенского института усовершенствования врачей
Б. А. Молотилор;

доктор медицинских наук, профессор,
и.о. заведующего кафедрой микробиологии и инфекционных болезней,
заместитель директора Медицинского института
Тамбовского государственного университета им. Г. Р. Державина
Э. М. Османов

Мельников, В. Л.

М48 Вакцины, вакцинопрофилактика : учеб. пособие /
В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова. – Пенза : Изд-во ПГУ,
2015. – 76 с.

ISBN 978-5-906796-44-8

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, составлено в соответствии с программами для студентов специальности «Лечебное дело» по дисциплинам «Микробиология, вирусология», «Иммунология», «Эпидемиология» и «Инфекционные болезни» 2013 г.

Приведены современные данные по составу и классификации вакцин, а также вакцинопрофилактике инфекционных болезней человека.

Рекомендовано для самостоятельной подготовки студентов к практическим занятиям.

УДК 645.371

*Рекомендовано к изданию методической комиссией
Медицинского института Пензенского государственного университета
(протокол № 3 от 13.11.2014)*

ISBN 978-5-906796-44-8

© Пензенский государственный
университет, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1. Классификация вакцин	6
1.1. Живые вакцины	6
1.2. Генно-инженерные вакцины	8
2. Неживые вакцины	11
2.1. Синтетические пептидные вакцины	12
2.2. ДНК-вакцины	15
2.3. Молекулярные вакцины	23
3. Способы введения вакцин	26
3.1. Внутримышечное введение вакцин	26
3.2. Пероральное введение вакцин	27
3.3. Внутрикожный и накожный пути вакцинации	28
3.4. Подкожный путь введения вакцин	28
3.5. Аэрозольный, интраназальный способ вакцинации	29
4. Вакцинация: противопоказания и меры предосторожности	31
5. Перспективы разработки новых вакцин	33
6. Побочные реакции и поствакцинальные осложнения	43
6.1. Побочные реакции на введение вакцин	43
6.2. Поствакцинальные осложнения	44
7. Особенности вакцинопрофилактики некоторых социально значимых инфекций	46
7.1. Вакцинопрофилактика гриппа	46
7.2. Вакцины против ВИЧ-инфекции	50
7.3. Вакцинопрофилактика туберкулеза	54
Заключение	62
Список литературы	65
Приложение	66

Введение

Иммунобиологическими называют препараты, которые оказывают влияние на иммунную систему, действуют через иммунную систему или принцип действия которых основан на иммунологических реакциях. Благодаря этим свойствам иммунобиологические препараты применяют для профилактики, лечения и диагностики инфекционных и тех неинфекционных болезней, в генезе которых играет роль иммунная система. В группу иммунобиологических препаратов входят различные по природе, происхождению, способу получения и применения препараты, которые можно подразделить на следующие группы:

- вакцины и другие профилактические и лечебные препараты, приготовленные из живых микроорганизмов или микробных продуктов (анатоксины, фаги, эубиотики);
- иммунные сывороточные препараты;
- иммуномодуляторы;
- диагностические препараты, в том числе аллергены.

Иммунобиологические препараты применяют для активации, подавления или нормализации деятельности иммунной системы. Воздействие иммунобиологических препаратов на иммунную систему может быть активным и пассивным, специфическим и неспецифическим. Активным воздействием называют непосредственную активацию иммунной системы организма препаратом (например, при вакцинации); пассивным – введение препаратов, способствующих деятельности иммунной системы (введение иммуноглобулинов, иммуномодуляторов).

Действие препаратов может быть специфическим, если оно направлено на защиту от конкретного антигена (например, вакцина против коклюша, гриппа; иммунная сыворотка против столбняка и т.д.), и неспецифическим, если оно сводится к активации иммунной системы, повышению ее способности к выполнению защитных функций (например, иммуномодуляторы, активирующие фагоцитоз или пролиферацию иммунокомпетентных клеток). Активацию или нормализацию деятельности иммунной системы с помощью иммунобиологических препаратов применяют при первичных и вторичных иммунодефицитах, для создания невосприимчивости к инфекционным

болезням, подавления роста опухолевых клеток, лечения аллергических, аутоиммунных болезней.

Подавление деятельности иммунной системы с помощью иммунобиологических препаратов применяют при трансплантации органов и тканей, в некоторых случаях при аутоиммунных и аллергических болезнях.

Иммунная система специфически и неспецифически реагирует на действие патогенного агента, поступающего в организм извне или образующегося в организме в результате болезней и некоторых функциональных нарушений. Эти ответные реакции иммунной системы носят гуморальный и клеточный характер, они могут выявляться с помощью специфических тестов и иммунных реакций. На основе этих реакций построено большинство диагностических препаратов [4].

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВАКЦИН

Вакцина – это медицинский или ветеринарный препарат, предназначенный для создания иммунитета к инфекционным болезням. Вакцина изготавливается из ослабленных или убитых микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности или из их антигенов, полученных генно-инженерным или химическим путем.

Вакцины состоят из: действующего начала – специфического антигена; консерванта для сохранения стерильности (в неживых вакцинах); стабилизатора, или протектора, для повышения сроков сохраняемости антигена; неспецифического активатора (адьюванта), или полимерного носителя, для повышения иммуногенности антигена (в химических, молекулярных вакцинах). Специфические антигены, содержащиеся в вакцине, в ответ на введение в организм вызывают развитие иммунологических реакций, обеспечивающих устойчивость организма к патогенным микроорганизмам. В качестве антигенов при конструировании вакцин используют: живые ослабленные (аттенуированные) микроорганизмы; неживые (инактивированные, убитые) цельные микробные клетки или вирусные частицы; извлеченные из микроорганизмов сложные антигенные структуры (протективные антигены); продукты жизнедеятельности микроорганизмов – вторичные метаболиты (например, токсины, молекулярные протективные антигены): антигены, полученные путем химического синтеза или биосинтеза с применением методов генетической инженерии.

В соответствии с природой специфического антигена вакцины делят на живые, неживые и комбинированные (как живые, так и неживые микроорганизмы и их отдельные антигены).

1.1. Живые вакцины

Живые вакцины получают из аттенуированных штаммов микроорганизмов, обладающих ослабленной вирулентностью для человека, но содержащих полноценный набор антигенов (например, вирус коровьей оспы), и из дивергентных штаммов микроорганизмов. К живым вакцинам можно отнести также векторные вакцины, полученные генно-инженерным способом и представляющие собой вакцинный штамм, несущий ген чужеродного антигена (например, вирус оспенной вакцины со встроенным антигеном вируса гепатита В). Они содержат ослабленный живой микроорганизм. Примером могут служить вакцины против полиомиелита, кори, паротита, краснухи или туберкулеза. Могут быть получены путем селекции (БЦЖ, гриппоз-

ная). Они способны размножаться в организме и вызывать вакцинальный процесс, формируя невосприимчивость. Утрата вирулентности у таких штаммов закреплена генетически, однако у лиц с иммунодефицитами могут возникнуть серьезные проблемы. Как правило, живые вакцины являются корпускулярными.

Живые вакцины получают путем искусственного аттенуирования (ослабления штамма) (BCG – 200–300 пассажей на желчном бульоне, ЖВС – пассаж на ткани почек зеленых мартышек) либо отбирая естественные авирулентные штаммы. В настоящее время возможен путь создания живых вакцин путем генной инженерии на уровне хромосом с использованием рестриктаз. Полученные штаммы будут обладать свойствами обоих возбудителей, хромосомы которых были взяты для синтеза.

Анализируя свойства живых вакцин, следует выделить как положительные, так и их отрицательные качества [6].

Положительные стороны: по механизму действия на организм напоминают «дикий» штамм, они могут приживляться в организме и длительно сохранять иммунитет (для коревой вакцины вакцинация в 12 мес. и ревакцинация в 6 лет), вытесняя «дикий» штамм. Используются небольшие дозы для вакцинации (обычно однократная) и поэтому вакцинацию легко проводить организационно. Последнее позволяет рекомендовать данный тип вакцин для дальнейшего использования.

Отрицательные стороны: живая вакцина корпускулярная – содержит 99 % балласта и поэтому обычно достаточно реактогенная, кроме того, она способна вызывать мутации клеток организма (хромосомные aberrации), что особенно опасно в отношении половых клеток. Живые вакцины содержат вирусы-загрязнители (контаминанты), особенно это опасно в отношении обезьяньего СПИДа и онковирусов. К сожалению, живые вакцины трудно дозируются и поддаются биоконтролю, легко чувствительны к действию высоких температур и требуют неукоснительного соблюдения холодной цепи.

Хотя живые вакцины требуют специальных условий хранения, они продуцируют достаточно эффективный клеточный и гуморальный иммунитет и обычно требуют лишь одного бустерного введения. Большинство живых вакцин вводится парентерально (за исключением полиомиелитной вакцины).

На фоне преимуществ живых вакцин имеется и одно предостережение, а именно возможность реверсии вирулентных форм, что может стать причиной заболевания вакцинируемого. По этой причи-

не живые вакцины должны быть тщательно протестированы. Пациенты с иммунодефицитами (получающие иммуносупрессивную терапию, при СПИДе и опухолях) не должны получать такие вакцины.

Примером живых вакцин могут служить вакцины для профилактики краснухи (Рудивакс), кори (Рувакс), полиомиелита (Полио Сэбин Веро), туберкулеза, паротита (Имовакс Орейон). Живые вакцины выпускаются в лиофилизированном виде (кроме полиомиелитной).

В живых вакцинах нет консервантов, при работе с такими вакцинами следует строго соблюдать правила асептики. Нарушение целостности ампул и потеря вакуума приводит к инаktivации препарата в связи с проникновением воздуха и влаги. При наличии в ампулах трещин и изменении внешнего вида содержимого следует изъять такие ампулы и уничтожить их.

При вскрытии ампул, растворении вакцин и обработке инструментария следует избегать воздействия на препарат высокой температуры и дезинфицирующих средств, инаktivизирующих микроорганизмы. При кожном применении вакцины кожу обрабатывают спиртом или эфиром, вакцину наносят после испарения жидкостей.

За 1–2 дня до применения живых бактериальных вакцин и на протяжении 7 недель после вакцинации следует избегать применения антибиотиков, сульфаниламидов и иммуноглобулинов, которые могут снижать эффект вакцинации вследствие своих бактерицидных свойств.

Основным преимуществом живых вакцин считается активизация всех звеньев иммунной системы, вызывающая сбалансированный иммунный ответ (системный и локальный, иммуноглобулиновый и клеточный). Это имеет особое значение при тех инфекциях, когда клеточный иммунитет играет важную роль, а также при инфекциях слизистых оболочек, где требуется как системный, так и локальный иммунитет. Местное применение живых вакцин обычно является более эффективным для стимулирования локального ответа у непривитых хозяев, чем инаktivированные вакцины, вводимые парентерально.

1.2. Генно-инженерные вакцины

В геном живых аттенуированных вирусов, бактерий, дрожжей или клеток эукариотов встраивается ген, кодирующий образование протективного антигена того возбудителя, против которого направлена вакцина.

Рекомбинантная технология совершила прорыв в создании принципиально новых вакцин. Принцип создания генно-инженерных вакцин заключается в том, что в геном живых аттенуированных вирусов, бактерий, дрожжей или клеток эукариотов встраивается ген, кодирующий образование протективного антигена того возбудителя, против которого будет направлена вакцина.

В качестве вакцин используются сами модифицированные микроорганизмы или протективный антиген, образующийся при их культивировании в условиях *in vitro*. В первом случае иммунный ответ направлен не только против продуктов встроенного гена, но и на носитель вектора. Примером рекомбинантной вакцины, состоящей из готового антигена, является вакцина против гепатита В, а примером векторных вакцин, антигены которых образуются *in vivo*, является антирабическая вакцина. Она получена на основе осповакцины и нашла широкое применение в профилактике бешенства среди диких животных с помощью приманки, содержащей эту вакцину.

Для создания векторных живых вирусных вакцин используют аттенуированный ДНК-содержащий вирус, в геном которого встраивается необходимый предварительно клонированный ген. Вирус, носитель вектора, активно размножается, а продукт встроенного гена обеспечивает формирование иммунитета. Вектор может содержать несколько встроенных генов, отвечающих за экспрессию соответствующих чужеродных антигенов. Экспериментальные векторные вакцины на основе вируса осповакцины получены к ветряной оспе, гриппу А, гепатитам А и В, малярии, простому герпесу. К сожалению, вакцины испытаны преимущественно на животных, которые устойчивы к большинству из этих инфекций.

Рекомбинантный продукт не всегда имеет ту же структуру, что и естественный антиген. Иммуногенность такого продукта может быть сниженной. Естественные вирусные антигены в клетках эукариотов подвергаются гликозилированию, что повышает иммуногенность таких антигенов. В бактериях гликозилирование отсутствует или оно происходит не так, как в клетках высших эукариотов. У низших эукариотов (грибов) посттрансляционные процессы занимают среднее положение [4].

Разработчик генно-инженерной вакцины должен представить данные о стабильности системы экспрессии антигена во время хранения рабочего банка клеток. При наличии изменений в посевной культуре, которые могут сопровождаться перестройкой, делецией или вставками нуклеотидов, необходимо определить нуклеогидную

последовательность, исследовать пептидные карты и последовательность концевых аминокислот генно-инженерного продукта. Использование рестриктазного картирования в сочетании с изучением маркеров, кодируемых вектором (чувствительность к антибиотикам и др.) может указать на появление изменений в структуре вектора.

Принципы создания бактериальных рекомбинантных вакцин аналогичны. Важными этапами являются клонирование генов и получение мутантных генов, кодирующих иммуногенные, но не токсические формы антигена. Клонированы гены для дифтерийного и столбнячного токсинов, токсина синегнойной палочки, сибиреязвенного, холерного, коклюшного, шигеллезного токсинов. Предпринимаются попытки получить рекомбинантные вакцины против гонореи и менингококковой инфекции.

В качестве носителя бактериального вектора используется БЦЖ, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella tythimurium*. Кишечная группа возбудителей перспективна для разработки энтеральных вакцин. Живые рекомбинантные вакцины, введенные через рот, имеют короткий период жизни, но способны за этот период вызвать стойкий иммунитет. Возможно создание многокомпонентных вакцин для одномоментной профилактики против нескольких диарейных инфекций. Бактериальные векторные вакцины, в отличие от вирусных, можно контролировать с помощью антибиотиков. Прошли экспериментальную проверку оральные вакцины против гепатита В и малярии.

В перспективе предполагается использовать векторы, в которые встроены не только гены, контролирующие синтез протективных антигенов, но и гены, кодирующие различные медиаторы иммунного ответа. Получены рекомбинантные штаммы БЦЖ, которые секретируют ИФ-у, ИЛ, Г-КСФ. Предварительные исследования свидетельствуют о высокой эффективности штаммов в отношении туберкулеза и рака мочевого пузыря. Получать эффективную векторную вакцину на основе бактерий достаточно трудно из-за нестабильности трансфекции генного материала, токсичности чужеродного антигена для бактерий, малого количества экспрессированного антигена.

2. НЕЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ

Неживые вакцины подразделяют на молекулярные (химические) и корпускулярные. Молекулярные вакцины конструируют на основе специфических протективных антигенов, находящихся в молекулярном виде и полученных путем биосинтеза или химического синтеза. К этим вакцинам можно отнести также анатоксины, которые представляют собой обезвреженные формалином молекулы токсинов, образуемых микробной клеткой (дифтерийный, столбнячный, ботулинический и др.). Корпускулярные вакцины получают из цельных микроорганизмов, инактивированных физическими (тепло, ультрафиолетовое и другие излучения) или химическими (фенол, спирт) методами (корпускулярные, вирусные и бактериальные вакцины), или из субклеточных надмолекулярных антигенных структур, извлеченных из микроорганизмов (субвирионные вакцины, сплит-вакцины, вакцины из сложных антигенных комплексов).

Инактивированные вакцины всегда требуют нескольких вакцинаций. Защитный иммунный ответ развивается обычно только после второй или третьей дозы. Количество антител постепенно снижается, поэтому спустя некоторое время для поддержания титра антител требуется повторная вакцинация (ревакцинация).

Молекулярные антигены, или сложные протективные антигены бактерий и вирусов, используют для получения синтетических и полусинтетических вакцин, представляющих собой комплекс из специфического антигена, полимерного носителя и адъюванта. Из отдельных вакцин (моновакцин), предназначенных для иммунизации против одной инфекции, готовят сложные препараты, состоящие из нескольких моновакцин. Такие ассоциированные вакцины, или поливакцины, поливалентные вакцины, обеспечивают иммунитет одновременно против нескольких инфекций. Примером может служить ассоциированная АКДС-вакцина, в состав которой входят адсорбированные дифтерийный и столбнячный анатоксины и коклюшный корпускулярный антиген. Существует также семейство полианатоксинов: ботулинический пентаанатоксин, противогангренозный тетраанатоксин, дифтерийно-столбнячный дианатоксин. Для профилактики полиомиелита применяют единый поливалентный препарат, состоящий из аттенуированных штаммов I, II, III серотипов (сероформ) вируса полиомиелита [6].

К таким вакцинам относятся корпускулярные бактериальные и вирусные вакцины, корпускулярные субклеточные и субъединичные

вакцины, а также молекулярные вакцины. Корпускулярные вакцины представляют собой инактивированные физическими (температура, УФ-лучи, ионизирующее излучение) или химическими (формалин, фенол, р-пропио-лактон) способами культуры патогенных или вакцинных штаммов бактерий и вирусов. Инактивацию проводят в оптимальном режиме (инактивирующая доза, температура, концентрация микроорганизмов), чтобы сохранить антигенные свойства микроорганизмов, но лишить их жизнеспособности. Корпускулярные вакцины, полученные из цельных бактерий, называют цельно-клеточными, а из неразрушенных вирионов – цельновирионными. Инактивированные вакцины готовят в асептических условиях на основе чистых культур микроорганизмов. К готовым, дозированным (по концентрации микроорганизмов) вакцинам добавляют консервант. Вакцины могут быть в жидком (суспензии) или сухом виде. Вакцинацию выполняют 2–3 раза, вводя препарат подкожно, внутримышечно, аэрозольно, иногда перорально. Корпускулярные вакцины применяют для профилактики коклюша, гриппа, гепатита А, герпеса, клещевого энцефалита. К корпускулярным вакцинам относят также субклеточные и субвирионные вакцины, в которых в качестве действующего начала используют антигенные комплексы, выделенные из бактерий или вирусов после их разрушения. Приготовление субклеточных и субвирионных вакцин сложнее, чем цельноклеточных и цельновирионных, однако такие вакцины содержат меньше балластных компонентов микроорганизмов. Раньше субклеточные и субвирионные вакцины называли химическими, поскольку применяли химические методы при выделении антигенов, из которых готовили вакцину. Однако этот термин более применим к вакцинам, полученным методом химического синтеза. В настоящее время используют субклеточные инактивированные вакцины против брюшного тифа (на основе О-, Н- и Vi-антигенов), дизентерии, гриппа (на основе нейраминидазы и гем-агглютинина), сибирской язвы (на основе капсульного антигена) и др. Такие вакцины, как правило, применяют с добавлением адьювантов.

2.1. Синтетические пептидные вакцины

Синтетические пептидные вакцины могут содержать различные эпитопы, способные формировать иммунитет к разным видам инфекций. Отличаются высокой степенью стандартности, безопасны, однако слабо иммуногенны и требуют применения эффективных адьювантов. Идея использования синтетических пептидов в качестве

вакцин родилась при изучении клеточных и молекулярных механизмов развития иммунитета, прежде всего исследования начальных этапов развития иммунитета – процессинга антигена в вспомогательных клетках и презентации антигена Т-клеткам.

Вирусные и бактериальные пептиды, образующиеся из персистирующих в клетках возбудителей, взаимодействуют с антигенами гистосовместимости класса I и индуцируют прежде всего цитотоксические CD8 Т-клетки. Экзогенные антигены, попадающие в клетку в составе лизосом, расщепляются до пептидов, которые в комплексе с антигенами гистосовместимости класса II активируют CD4 Т-хелперы.

В 1974 г. М. Села впервые описал искусственно полученный пептид, вызывающий образование антител к яичному лизоциму. При определенных условиях синтетические пептиды могут обладать такими же иммуногенными свойствами, как и естественные антигены, выделенные из возбудителей инфекционных заболеваний.

Для получения хорошего иммунного ответа необходимо, чтобы синтетический антиген содержал на менее 8 аминокислотных остатков, хотя в структуру антигенной детерминанты могут входить 3–4 аминокислоты. Минимальный молекулярный вес такой детерминанты составляет около 4000 кД.

Получены многочисленные виды искусственных антигенов: линейные полимеры, состоящие из L-аминокислот, разветвленные многоцепочечные сополимеры, конъюгаты различного рода пептидов с аминокислотами гомополимерами.

Синтезированы и испытаны полисахариды, аналогичные естественным антигенам, например сальмонеллезным полисахаридам. Молекула синтетических вакцин может содержать разнородные эпитопы, которые способны формировать иммунитет к разным видам инфекций.

Экспериментальные синтетические вакцины получены против: дифтерии, холеры, стрептококковой инфекции, гепатита В, гриппа, ящура, клещевого энцефалита, пневмококковой, сальмонеллезной инфекций.

Несмотря на значительные успехи в теоретическом обосновании возможности использования синтетических пептидов для создания вакцин, ни один препарат такого типа не зарегистрирован в международной медицинской практике. Однако есть все основания считать, что синтетические пептиды найдут применение в качестве вакцин.

У синтетических пептидов нет недостатков, характерных для живых вакцин (реверсия патогенных свойств, остаточная вирулентность, неполная инаktivация и т.п.). Синтетические вакцины отличаются высокой степенью стандартности, обладают слабой реактогенностью, они безопасны, с помощью таких вакцин можно избежать развития аутоиммунных процессов при иммунизации, а при использовании доминантных пептидов можно получить вакцины против возбудителей с высокой степенью изменчивости.

ВОЗ одобрила рекомендации по разработке и контролю синтетических пептидных вакцин (1997). Прежде всего должен быть детально отработан метод искусственного синтеза выбранных пептидов и получены доказательства устойчивости такого синтеза. Должны быть идентифицированы отдельные пептиды, определены модифицирующие гликозильные, липидные и другие группировки, охарактеризованы примеси, которые могут быть при синтезе пептидного мономера, описаны методы его очистки. Все контрольные измерения необходимо производить с использованием референс-препаратов. Следует определить лимиты конечной концентрации всех добавок (консерванты, стабилизаторы и пр.). Консерванты не добавляются в препараты, расфасованные по одной дозе.

Синтетические пептиды обладают слабой иммуногенностью. Для их стабилизации, доставки к иммунокомпетентным клеткам и стимуляции иммунного ответа необходим носитель или какой-либо другой адъювант (иммуностимулирующий комплекс, микросферы, липосомы и пр.). Носитель не только помогает пептиду, он способен индуцировать ответ на себя, но не должен доминировать над ответом к пептиду и нарушать его специфичность. Необходимо изучить, на какие иммунокомпетентные клетки действует конъюгат пептида с носителем.

На стадии конъюгирования пептида с носителем надо следить за постоянством весовых соотношений пептида с носителем, которые не должны колебаться от серии к серии. Носитель должен иметь собственную спецификацию по характеристике его биологических свойств и структуры, включая молекулярные параметры.

При использовании других адъювантов следует описать способ взаимодействия пептида с адъювантом и изучить процесс десорбции пептида с адъюванта в течение срока годности препарата.

Конъюгирование и полимеризация, необходимые для получения вакцин, не должны вызывать побочных реакций у экспериментальных животных и человека. Образующиеся антитела должны быть

проверены на перекрестные реакции с антигенами из различных тканей человека.

Все химические и биологические реагенты, используемые в процессе получения вакцины, должны удовлетворять требованиям международной или национальной фармакопеи. Доклиническая фаза изучения пептидных вакцин должна включать биологические, биохимические, иммунологические, токсикологические, гистопатологические исследования, испытания разных доз и схем введения препарата, получение доказательств его стабильности и безвредности. В рамках рутинного контроля определяются пирогенность, стерильность, иммуногенность и другие параметры безопасности и активности вакцин.

2.2. ДНК-вакцины

ДНК-вакцины – вакцины из плазмидных ДНК, кодирующих протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний. Такая ДНК при введении в организм проникает в ядро клетки, длительное время существует вне хромосом без репликации, транскрибируется и экспрессирует соответствующие антигены, вызывающие в организме формирование Т- и В-клеточного иммунитета.

Идея использовать фрагменты ДНК для вакцинации появилась в 1950–60-е гг. После серии опытов было установлено, что генетическая информация ДНК сохраняет способность транскрибироваться и транслироваться после переноса в другую клетку. В том же году обнаружили, что введение животным генома вируса полиомиелита стимулирует выработку антител. Позже активацию гуморального иммунитета показали для молекул ДНК, полученных из неинфекционных агентов. Начиная с 1990-х гг. научные лаборатории начали все активнее исследовать иммуностимулирующие свойства ДНК. В 1992 г. Танг вместе с коллегами показал, что ген гормона роста человека, встроенный в плазмиду, стабильно экспрессируется в организме мыши, а синтезированный гормон распознается иммунной системой как антиген и стимулирует выработку антител. Процесс ввода плазмидной ДНК для стимуляции гуморального иммунитета был назван Тангом «генетическая иммунизация». Однако уже в следующем году другая группа ученых заявила, что введение плазмиды, кодирующей белки вируса гриппа, вызывает как гуморальный, так и клеточный ответ. Индуцирование обеих ветвей иммунитета в том же году обнаружили и для плазмиды, содержащей гены ВИЧ. С 1995 г. начали

появляться данные, что ДНК-вакцинация способна активировать иммунную систему против раковых заболеваний. Около 20 лет назад состоялись первые клинические испытания ДНК-вакцин, которые прежде всего должны были продемонстрировать безопасность нового метода. Пациентам вводили гены ВИЧ, вируса гриппа, герпеса, гепатита В, возбудителя малярии. Результаты всех тестов оказались вполне обнадеживающими: ДНК-вакцины стабильно экспрессировались, провоцировали иммунный ответ и не вызвали серьезных побочных эффектов, что стало толчком для их дальнейшего исследования.

Конструирование ДНК-вакцины. Структура ДНК-вакцины создана на основе плазмидного вектора, ориджин (с англ. *origin*) – точка начала репликации.

По структуре ДНК-вакцина – это встроенная в вектор нуклеотидная последовательность, кодирующая определенный антиген или антигены. Вектором в генной инженерии называют молекулу нуклеиновой кислоты, которая служит для доставки генетического материала в клетки и обеспечивает его репликацию или экспрессию. Ранее для транспортировки генов в клетку применяли векторы на основе вирусов: модифицированного (ослабленного) вируса натуральной оспы, аденовирусов и ретровирусов. Вирусные векторы являются достаточно эффективными, однако имеют значительную вероятность развития побочных эффектов, связанную с относительно высокой иммуногенностью самого вектора. Поэтому на сегодня в качестве вектора чаще используют бактериальную плазмиду – небольшую стабильную кольцевую молекулу ДНК, способную к автономной репликации. Сама по себе плазида не вызывает нужного специфического иммунного ответа, для этого в нее вшивают гены иммуногенных белков. Также ДНК-вакцина должна содержать регуляторные последовательности, необходимые для экспрессии генов в клетках эукариот. Готовую ДНК-конструкцию доставляют в бактериальную клетку, где наращивается количество ее копий. После этого проводят выделение и очистку плазмид, которые несут нужную вставку.

Дизайн плазмидного вектора. Важным этапом создания ДНК-вакцин является дизайн (конструирование) вектора. Обязательными структурами плазмидного вектора являются сайты рестрикции, селективный маркер и точка начала репликации ДНК-вакцины в бактериальной клетке. Чтобы осуществлялся синтез антигена, ДНК-вакцина должна содержать промотор и сигнал полиаденилирования. Промотор является важным фактором эффективности вакцины, поскольку определяет силу иммунного ответа: чем больше экспрессия

гена, кодирующего вирусный или опухолевый антиген, тем сильнее иммунный ответ. Чаще всего используют промотор вируса SV40 или цитомегаловируса (CMV). Для стабилизации мРНК-транскриптов в плазмиду встраивают сигнал полиаденилирования, чаще всего полученный из гена гормона роста быка (BGH) или вируса SV40. В качестве селективных маркеров выбирают бактериальные гены устойчивости к антибиотикам; часто это ген устойчивости к канамицину. При конструировании ДНК-вакцин наиболее популярна точка начала репликации *Escherichia coli*.

Выбор гена для иммунизации. Вектор является важным компонентом ДНК-вакцины, однако ее иммуногенность определяется именно вставкой – последовательностью ДНК, которая кодирует антиген. Среди вирусных антигенов для иммунизации лучше всего подходят белки слияния – это относительно консервативные белки, которые обеспечивают проникновение вируса в клетку. Для вакцинации против грамположительных бактерий в плазмидный вектор целесообразно встраивать гены тех бактериальных белков, которые определяют патогенез заболевания. Среди белков грамотрицательных бактерий высокую иммуногенность имеют порины. Для терапевтических противоопухолевых ДНК-вакцин используют белки-маркеры раковых клеток.

Способы доставки ДНК-вакцин в клетку. Готовую вакцину нужно доставить в организм человека или животного, где ее точка назначения – антигенпредставляющие клетки (АПК) – макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты. Здесь будет происходить синтез и посттрансляционная модификация антигена, после чего он будет встроен в мембрану клетки, чтобы привлечь внимание иммунной системы. Основная проблема заключается в доставке достаточного количества плазмиды в АПК. Методы доставки генетического материала в клетку обычно разделяют на две группы: вирусные и невирусные. Поскольку вирусные векторы имеют ряд существенных недостатков, в данном разделе представлены лишь невирусные методы доставки ДНК-вакцин.

Микроинъекция. В начале 1990-х гг. для введения ДНК в клетку наиболее распространенными были внутримышечные микроинъекции, что обусловлено простотой метода. Для этого ДНК растворяют в воде или изотоническом растворе, при необходимости добавляют адьювант (вещество, которое усиливает иммунный ответ). Далее с помощью тонкой стеклянной трубки раствор вводят в мышечную ткань, где роль АПК выполняют дендритные клетки. Попад

в ядро дендритной клетки, вакцина начинает экспрессировать, и происходит синтез белков-антигенов. С помощью микроинъекций ДНК также можно вводить подкожно, в тимус, печень, опухолевую ткань, однако именно в мышечной ткани наблюдается наиболее длительная (до года) экспрессия ДНК-вакцины.

Благодаря высокой концентрации клеток Лангерганса (подтип дендритных клеток), привлекательной мишенью для ДНК-вакцинации является кожа. Для интрадермального (подкожного) введения используют массив из микроигл, длина которых несколько сотен микрон. Существуют различные варианты интрадермальной вакцинации. Простейший включает разрыхление массивом микроигл рогового слоя кожи (внешний слой кожи, обычно 10–20 мкм), чтобы увеличить ее проницаемость для дальнейшего местного введения раствора ДНК. Более эффективно использование микроигл, покрытых сухой вакциной, которая растворяется уже под кожей [3].

Эффективность этого метода обычно низкая, поскольку сначала ДНК попадает в межклеточное пространство, а уже потом включается в клетки.

Принцип действия электропорации. Электрический ток перегруппировывает липиды плазмалеммы таким образом, что образуется гидрофильный (сверху) или гидрофобный (снизу) канал. Прохождение гидрофильной молекулы ДНК возможно только через верхний вариант поры.

Электропорация (рис. 1) – традиционный подход для доставки ДНК в бактериальные клетки и культуры клеток, который базируется на применении электрического импульса. Такой импульс создает поры в клеточной мембране, что способствует вхождению отрицательно заряженной ДНК. Этот способ был заимствован для доставки ДНК-вакцины в организм животных и человека и позволяет значительно повысить эффективность обычной инъекции.

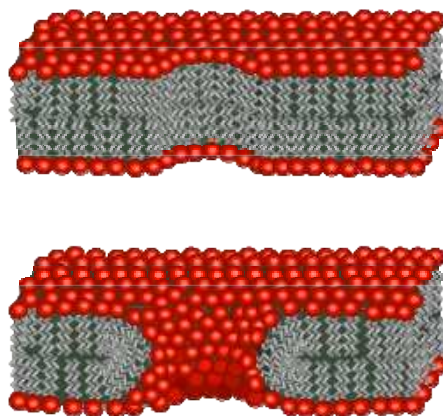


Рис. 1

Прибор для электропорации имеет источник электрического тока и одноразовую сетку, которая состоит из шприца и игл-электродов. Шприц вводит вакцину в мышечную ткань, а электроды создают электрическое поле, которое облегчает вхождение ДНК в миоциты и дендритные клетки. На сегодня разработаны устройства, которые позволяют повысить эффективность вакцинации в 1000 раз по сравнению с обычной инъекцией. Электропорацию можно применять как для внутримышечного, так и для подкожного введения ДНК-вакцины. Недостатками являются незначительная болезненность в месте инъекции, потребность в специализированных устройствах. Вместо электрического поля можно использовать магнитное. Такие устройства действуют по тому же принципу, однако в этом случае процедура является полностью безболезненной и меньше повреждает клетки.

Действие электрического поля не только усиливает поглощение ДНК-вакцины клетками, но и стимулирует выработку иммунного ответа. Применение электропорации приводит к незначительному повреждению ткани – развивается локальный воспалительный процесс. Поврежденные клетки выделяют хемокины, поэтому к ним направляются макрофаги, лимфоциты и дендритные клетки. Увеличение концентрации иммунных клеток в месте введения вакцины повышает ее эффективность [6].

Сонопорация – метод переноса чужеродной ДНК в клетки с помощью ультразвука. Ультразвук увеличивает проницаемость клеточной мембраны, вследствие чего экзогенная ДНК легче проникает в клетку. Впервые сонопорация для переноса генов в клетку была применена в 1986 г. Этот метод применяется для ввода молекул ДНК в клетки роговицы, мозга, костной ткани, почек, поджелудочной железы, эмбриональной ткани, скелетной и сердечной мышц. Относительно других методов сонопорация является малоисследованной, необходимо еще немало усилий, чтобы повысить ее эффективность, особенно на уровне целого организма.

Баллистическая трансфекция. Баллистическая трансфекция основывается на обстреливании (бомбардировке) органов и тканей микрочастицами тяжелых металлов (золото, вольфрам) диаметром 1–3 мкм, покрытых молекулами ДНК. Введенная таким образом ДНК-вакцина экспрессируется в клетках-мишенях, а их продукты попадают в кровь. Для придания ускорения частицам используется похожее на стрелковое оружие устройство – генный пистолет, или генную пушку. Микрочастицы проходят через клеточные мембраны и переносят генетическую конструкцию непосредственно в ядро

клетки. Глубина проникновения микрочастиц, как правило, невелика – до 1 мм, поэтому метод применяют преимущественно для трансфекции кожи или прилегающей хрящевой ткани. Особые условия обстрела позволяют микрочастицам проникать на глубину до 4–5 мм и переносить генные конструкции в волокна поперечно-полосатых мышц. Обычно клетки, находящиеся непосредственно по центру выстрела, погибают, в то время когда в зоне 0,6–1 см от центра находятся наиболее удачно протрансформированные клетки. Эту технологию называют также биобаллистикой или биолистикой.

Первый генный пистолет был создан группой ученых в период 1983–1986 гг. с целью трансформации клеток растений. Это был пистолет, разработанный на основе устройства для автоматического забивания гвоздей. На вольфрамовый шар наносили ДНК с репортерным (маркерным) геном и выстреливали им в чашку Петри. Экспрессия репортерного гена свидетельствовала об эффективности иммунизации. На сегодня для доставки ДНК используют частицы из золота или серебра, так как они не являются токсичными для клетки, в отличие от вольфрамовых.

Действие высокого давления. В 1999 г. были разработаны инъекционные приборы, которые способны вводить ДНК-вакцину без использования иглы. Такие устройства работают благодаря силе Лоренца: небольшой мощный магнит создает значительное давление, проводит в действие поршень, который выбрасывает лекарственный препарат со скоростью звука. Изменяя силу тока, можно выбирать глубину инъекции и дозировать лекарства. Процедура совершенно безболезненна и раньше использовалась для введения инсулина больным диабетом и при проведении масштабных вакцинаций. Существенным недостатком этого метода является то, что высокое давление теоретически может изменять структуру вводимых молекул. Тем не менее данную технологию ввода продолжают совершенствовать, и на сегодня разработаны приборы, которые могут доставить ДНК на глубину до 16 мм, в составе живого бактериального вектора. Живые бактериальные векторы – это штаммы сальмонелл, шигелл или листерий, которые несут мутации в генах биосинтеза или инвазии, что устраняет их патогенность и способность сохранять свою жизнеспособность в организме хозяина или окружающей среде. Взамен в геном бактерий встраивают нужные гены иммуногенных протеинов. Ослабленная бактерия вводится в организм пероральным путем (через рот, путем проглатывания) или интраназально (путем впрыска в носовое отверстие), поэтому этот способ вакцинации не

требует никакого оборудования. Кроме того, такое введение стимулирует иммунный ответ слизистой оболочки, что важно, поскольку большинство патогенов попадают в организм через ротовое и назальное отверстия. Минувя желудок, ослабленная бактерия попадает в тонкий кишечник. Далее бактерия проникает в Пейеровы бляшки – лимфоузлы кишечника. Оказавшись в середине Пейеровых бляшек, бактерии становятся мишенью для макрофагов и подвергаются фагоцитозу. В цитоплазме макрофагов происходит высвобождение бактерией ДНК-вакцины, после чего ДНК попадает в ядро, а бактерия обезвреживается иммунной системой.

Упаковка в липосомы (рис. 2).

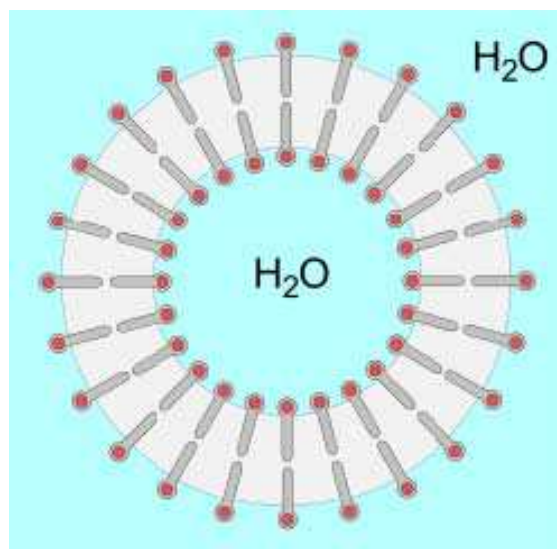


Рис. 2

Таблица 1

Характеристика наиболее распространенных методов доставки ДНК-вакцин

Метод	Преимущества	Недостатки
1	2	3
Внутримышечные или подкожные инъекции	Не требуется специального оборудования. Постоянная или длительная экспрессия. ДНК разносится по близлежащим тканям	Низкая эффективность Нужно относительно большое количество ДНК
Электропорация	Высокая эффективность	Повреждение тканей

1	2	3
Генный пистолет	Высокая точность. Требуется небольшое количество ДНК	Требуется наличия инертных микрочастиц. Повреждение клеток в месте выстрела
Введение за счет высокого давления	Относительно простой метод. Отсутствует потребность в микрочастицах. ДНК может проникать на глубину от 1 мм до 1,5 см	Влияет на структуру ДНК. Низкая эффективность иммунизации. Требуется большого количества ДНК (до 300 мкг)
Упаковка в липосомы	Высокая эффективность <i>in vitro</i> . Простота изготовления. Большая емкость. Можно сочетать с другими методами. При внутривенном введении вакцина потенциально может попадать во все ткани. Интраназальный ввод обеспечивает экспрессию вакцины в слизистой оболочке носа и выработку иммуноглобулинов класса А (IgA)	Возможная токсичность. Низкая эффективность <i>in vivo</i>

Антиидиотипические вакцины. Антиидиотипические антитела являются зеркальным отражением антигена и поэтому способны вызывать образование антител и цитотоксических клеток, реагирующих с антигеном. Вакцины на основе антиидиотипических антител безопасны, так как идиотипы являются естественными эндогенными регуляторами иммунного ответа.

Вакцины содержат продукты генов гистосовместимости. Каждой инфекции соответствует свой набор антигенов гистосовместимости, отвечающий за высокий уровень иммунного ответа. Отсутствие на клетках таких антигенов является одной из основных генетических причин слабой иммунной реакции. Введение в организм молекул гистосовместимости, несущих пептиды, соответствующие эпитопам инфекционных агентов, будет способствовать усилению иммунитета.

Растительные вакцины. Продемонстрировано, что в листьях трансгенного табака могут нарабатываться белки инфекционных вирусов. После очистки такие белки можно использовать как компоненты вакцин. Немаловажное значение имеет высокая экономичность растительных вакцин и возможность их применения с пищей.

Мукозальные вакцины. Один из подходов к созданию таких вакцин заключается в разработке средств, препятствующих колонизации возбудителей инфекций на поверхности слизистых оболочек. Основу таких вакцин может составить белок адгезии на концах бактериальных пилей, с помощью которых бактерии прикрепляются к поверхности слизистой [6].

2.3. Молекулярные вакцины

К молекулярным вакцинам относят специфические антигены в молекулярной форме, полученные методами биологического, химического синтеза, генетической инженерии. Принцип метода биосинтеза состоит в выделении из микроорганизмов или культуральной жидкости протективного антигена в молекулярной форме. Например, истинные токсины (дифтерийный, столбнячный, ботулиновый) выделяются клетками при их росте. Молекулы токсина при обезвреживании формалином превращаются в молекулы анатоксинов, сохраняющие специфические антигенные свойства, но теряющие токсичность. Следовательно, анатоксины являются типичными представителями молекулярных вакцин. Анатоксины (столбнячный, дифтерийный, ботулиновый, стафилококковый, против газовой гангрены) получают путем выращивания глубинным способом в ферментаторах возбудителей столбняка, дифтерии, ботулизма и других микроорганизмов, в результате чего в культуральной жидкости накапливаются токсины. После отделения микробных клеток сепарированием культуральную жидкость (токсин) обезвреживают формалином в концентрации 0,3–0,4 % при 37 °С в течение 3–4 недель. Обезвреженный токсин – анатоксин, потерявший токсичность, но сохранивший антигенность, подвергают очистке и концентрированию, стандартизации и фасовке. К очищенным анатоксинам добавляют консервант и адъювант. Такие анатоксины называют очищенными сорбированными. Дозируют анатоксин в антигенных единицах (ЕС – единица связывания, ЛФ – флоккуляционная единица). Применяют анатоксины подкожно, внутримышечно; схема иммунизации состоит из 2–3 прививок с последующими ревакцинациями. Выделение протективных антигенов

в молекулярной форме из самих микроорганизмов – задача довольно сложная, поэтому приготовление молекулярных вакцин этим способом не вышло за рамки эксперимента. Более продуктивным оказался метод генетической инженерии, с помощью которого получены рекомбинантные штаммы, продуцирующие антигены бактерий и вирусов в молекулярной форме. На основе таких антигенов можно создавать вакцины. Так, уже разработана и выпускается промышленностью молекулярная вакцина, содержащая антигены вируса гепатита В, продуцируемые рекомбинантными клетками дрожжей. Создана молекулярная вакцина против ВИЧ из антигенов вируса, продуцируемых рекомбинантными штаммами *E. coli*. Химический синтез молекулярных антигенов пока широко не применяется из-за своей сложности. Однако уже получены методом химического синтеза некоторые низкомолекулярные антигены. Это направление, безусловно, будет развиваться. Насчитывается около 30 вакцинных препаратов, применяемых с целью профилактики инфекционных болезней; примерно половина из них живые, остальные инактивированные. Среди живых вакцин выделяют бактериальные – сибиреязвенную, чумную, туляремию, туберкулезную, против Ку-лихорадки; вирусные – оспенную, коревую, гриппозную, полиомиелитную, паротитную, против желтой лихорадки, краснухи. Из неживых вакцин применяют коклюшную, дизентерийную, брюшнотифозную, холерную, герпетическую, сыпнотифозную, против клещевого энцефалита, геморрагических лихорадок и другие, а также анатоксины – дифтерийный, столбнячный, ботулинический, газовой гангрены.

Основным свойством вакцин является создание активного поствакцинального иммунитета, который по своему характеру и конечному эффекту соответствует постинфекционному иммунитету, иногда отличаясь от него лишь количественно. Вакцинальный процесс при введении живых вакцин сводится к размножению и генерализации аттенуированного штамма в организме привитого и вовлечению в процесс иммунной системы. Хотя по характеру поствакцинальных реакций при введении живых вакцин вакцинальный процесс и напоминает инфекционный, однако он отличается от него своим доброкачественным течением.

Вакцины при введении в организм вызывают ответную иммунную реакцию, которая в зависимости от природы иммунитета и свойств антигена может носить выраженный гуморальный, клеточный или клеточно-гуморальный характер.

Эффективность применения вакцин определяется иммунологической реактивностью, зависящей от генетических и фенотипических особенностей организма, от качества антигена, дозы, кратности и интервала между прививками. Поэтому для каждой вакцины разрабатывают схему вакцинации.

В зависимости от способа применения вакцины делят на инъекционные, пероральные и ингаляционные. В соответствии с этим им придается соответствующая лекарственная форма: для инъекций применяют исходные жидкие или регидратированные из сухого состояния вакцины; пероральные вакцины – в виде таблеток, конфет (драже) или капсул; для ингаляций используют сухие (пылевые или регидратированные) вакцины [1].

3. СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИН

3.1. Внутримышечное введение вакцин

Наиболее предпочтительный путь для введения вакцин – внутримышечный. Хорошее кровоснабжение мышц гарантирует и максимальную скорость выработки иммунитета, и максимальную его интенсивность, поскольку большее число иммунных клеток имеет возможность «познакомиться» с вакцинными антигенами. Удаленность мышц от кожного покрова обеспечивает меньшее число побочных реакций, которые в случае внутримышечного введения сводятся лишь к некоторому дискомфорту при активных движениях в мышцах в течение 1–2 дней после вакцинации.

Место введения. Вводить вакцины в ягодичную область крайне не рекомендуется. Во-первых, иглы шприц-доз большинства импортных вакцин недостаточно длинны (15 мм) для того, чтобы достичь ягодичной мышцы, в то время, как известно, и у детей, и у взрослых кожно-жировой слой может иметь значительную толщину. Если вакцина вводится в ягодичную область, то она по сути вводится подкожно. Следует также помнить о том, что любая инъекция в ягодичную область сопровождается определенным риском повреждения седалищного нерва у людей с анатомическими особенностями его прохождения в мышцах.

Предпочтительным местом введения вакцин у детей до 3 лет является переднебоковая поверхность бедра в средней его трети. Это объясняется тем, что мышечная масса в этом месте значительна при том, что подкожно-жировой слой развит слабее, чем в ягодичной области (особенно у детей, которые еще не ходят).

У детей старше двух лет и взрослых предпочтительным местом введения вакцин является дельтовидная мышца (мышечное утолщение в верхней части плеча, над головкой плечевой кости), в связи с небольшой толщиной кожного покрова и достаточной мышечной массой для всасывания 0,5–1,0 мл вакцинного препарата. У детей младших возрастов это место введения вакцин не используется в связи с недостаточным развитием мышечной массы и большей болезненностью.

Техника вакцинации. Независимо от выбранного места введения вакцины внутримышечная инъекция должна быть произведена перпендикулярно, т.е. под углом 90° к поверхности кожи. При введе-

нии вакцины в дельтовидную мышцу инъекция производится строго сбоку, положение шприца должно быть строго горизонтальным.

Так называемая техника *Z-track* состоит в том, что перед инъекцией кожа сдвигается в одном из направлений и отпускается после того, как игла будет выведена. С одной стороны – прохождение иглы через натянутую кожу менее болезненно, с другой стороны, за счет смещения канала вакцина как бы «запечатывается» в мышце.

Преимущества: хорошее всасывание вакцины и, как следствие, высокая иммуногенность и скорость выработки иммунитета. Меньшее число местных побочных реакций. Точность введенной дозы (по сравнению с внутривенным и пероральным способом введения).

Недостатки: субъективное восприятие детьми младшего возраста внутримышечных инъекций несколько хуже, чем при других способах вакцинации.

3.2. Пероральное введение вакцин

Классическим примером пероральной вакцины является ОПВ – живая полиомиелитная вакцина. Обычно таким образом вводятся живые вакцины, защищающие от кишечных инфекций (полиомиелит, брюшной тиф). Впрочем, сейчас разрабатываются пероральные вакцины, которые будут защищать не только от кишечных инфекций, например вакцина против ВИЧ-инфекции на бактериальном носителе (сальмонелла).



Рис. 3

Техника пероральной вакцинации: несколько капель вакцины закапываются в рот (рис. 3). Если вакцина имеет неприятный вкус, ее закапывают либо на кусочек сахара, либо печенья.

Преимущества такого пути введения вакцины очевидны: для такой вакцинации не требуется специального образования и подготовки, простота метода, его быстрота, экономия на привлечении квалифицированного персонала.

Недостатками перорального введения вакцин следует считать разлив вакцины, неточность дозировки вакцины (часть препарата выводится с калом, не сработав), экономические потери при необходимости повторных введений вакцины и ее разливе.

3.3. Внутрикожный и накожный пути вакцинации

Классическим примером вакцины, предназначенной для внутрикожного введения, является БЦЖ. Примерами вакцин с внутрикожным введением являются живая туляремиальная вакцина и вакцина против натуральной оспы. Как правило, внутрикожно вводятся живые бактериальные вакцины, распространение микробов из которых по всему организму крайне нежелательно. Однако в последнее время, внутрикожное введение вакцин в ряде стран стало использоваться в целях экономии вакцины (для такой вакцинации требуется меньший объем вакцины) – так, к примеру, в некоторых странах прививают против бешенства. И ВОЗ, идя навстречу пожеланиям медработников, разработало рекомендации по внутрикожному введению антирабических вакцин. Для других вакцин, кроме названных, внутрикожный путь введения пока не рекомендован.

Техника: традиционным местом для накожного введения вакцин является либо плечо (над дельтовидной мышцей), либо предплечье – середина между запястьем и локтевым сгибом. Для внутрикожного введения должны использоваться специальные шприцы со специальными, тонкими иглами. Иголку вводят вверх срезом, практически параллельно поверхности кожи, оттягивая кожу вверх. При этом необходимо убедиться, что игла не проникла под кожу. О правильности введения будет свидетельствовать образование специфической «лимонной корочки» в месте введения – белесый оттенок кожи с характерными углублениями на месте выхода протоков кожных желез. Если «лимонная корочка» не образуется во время введения, значит вакцина вводится неверно.

Преимущества: низкая антигенная нагрузка, относительная безболезненность.

Недостатки: довольно сложная техника вакцинации, требующая специальной подготовки. Возможность неправильно ввести вакцину, что может привести к поствакцинальным осложнениям.

3.4. Подкожный путь введения вакцин

Подкожный – довольно традиционный путь введения вакцин и других иммунобиологических препаратов на территории бывшего СССР, хорошо известный всем уколами «под лопатку» (так вводятся гангренозные и стрептококковые анатоксины). В целом этот путь

подходит для живых и инактивированных вакцин, хотя предпочтительно использовать его именно для живых (корь-паротит-краснуха, желтая лихорадка и др.). В связи с тем, что при подкожном введении несколько снижается иммуногенность и скорость выработки иммунного ответа, этот путь введения крайне нежелателен для введения вакцин против бешенства и вирусного гепатита В.

Подкожный путь введения вакцин желателен для пациентов с расстройствами свертывания крови – риск кровотечений у таких пациентов после подкожной инъекции значительно ниже, чем при внутримышечном введении.

Техника: местом вакцинации могут быть как плечо (боковая поверхность середины между плечевым и локтевым суставами), так и передне-боковая поверхность средней трети бедра. Указательным и большим пальцами кожа берется в складку и, под небольшим углом, игла вводится под кожу. Если подкожный слой у пациента выражен значительно, формирование складки не критично.

Преимущества: сравнительная простота техники, незначительно меньшая болезненность (что несущественно у детей) по сравнению с внутримышечной инъекцией. В отличие от внутрикожного введения, можно ввести больший объем вакцины или другого иммунобиологического препарата. Точность введенной дозы (по сравнению с внутрикожным и пероральным способом введения).

Недостатки: «депонирование» вакцины и, как следствие, меньшая скорость выработки иммунитета и его интенсивность при введении инактивированных вакцин. Большое число местных реакций – покраснений и уплотнений в месте введения.

3.5. Аэрозольный, интраназальный способ вакцинации

Считается, что подобный путь введения вакцин улучшает иммунитет во входных воротах воздушно-капельных инфекций (корь, грипп, краснуха) за счет создания иммунологического барьера на слизистых оболочках. В то же время созданный таким образом иммунитет не является стойким, и общий (так называемый системный) иммунитет может оказаться недостаточным для борьбы с уже проникшими через барьер на слизистых в организм бактериями и вирусами.

Типичным примером интраназальной вакцины является одна из отечественных противогриппозных вакцин.

Техника аэрозольной вакцинации: несколько капель вакцины закапываются в нос либо распыляются в носовых ходах с помощью специального устройства.

Преимущества такого пути введения вакцины очевидны: как и для пероральной вакцинации, для аэрозольного введения не требуется специального образования и подготовки; такая вакцинация создает отличный иммунитет на слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

Недостатками перорального введения вакцин следует считать существенный разлив вакцины, потери вакцины (часть препарата попадает в желудок), недостаточный общий иммунитет.

4. ВАКЦИНАЦИЯ: ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Поскольку любая вакцина обладает побочными действиями, вакцинацию проводят только в том случае, когда ожидаемая польза значительно превосходит риск осложнений.

Противопоказаниями к вакцинации служат следующие состояния:

- высокая лихорадка. Инфекция верхних дыхательных путей без лихорадки не служит противопоказанием;

- иммунодефициты. В этом случае противопоказаны живые вакцины. Их можно применять лишь после нормализации иммунитета.

Инактивированные вакцины и анатоксины можно использовать:

- во время лечения кортикостероидами, антимаболами, цитостатиками, иммуноглобулинами;

- во время беременности, гемобластозы.

Живые вакцины противопоказаны:

- после применения нормальных иммуноглобулинов и переливания свежзамороженной плазмы или цельной крови в течение 8 недель;

- при проведении лучевой терапии;

- после одновременного применения нескольких вакцин, если не подтверждены их эффективность и безопасность;

- при аллергической реакции на данную вакцину в анамнезе.

Также противопоказаны сходные вакцины. Больным с аллергией к яйцам, куриному и утиному мясу противопоказаны вакцины, приготовленные из вирусов, выращенных на эмбрионах кур и уток: противогриппозная вакцина и вакцина против лихорадки. Вакцины, приготовленные из вирусов, выращенных в культуре куриных или утиных фибробластов, например противокоревая вакцина, обычно не содержат антигенов яйца, хотя, например, при введении больным с аллергией к яйцам иногда все же вызывают аллергические реакции. При выраженной аллергии к яйцам перед вакцинацией ставят кожную пробу с вакциной и при необходимости проводят десенсибилизацию (J. J. Herma, R. Radin, R. Schneiderman. Allergic reaction to measles (rubeo) vaccine in patients hypersensitive egg protein // J. Pediatr, Vol. 102, p. 199).

При подозрении на аллергию к белкам, используемым при изготовлении вакцины, подбирают вакцину, изготовленную по другой технологии, или проводят следующие мероприятия:

- ставят скарификационную пробу с вакциной, разведенную физиологическим раствором в соотношении 1:10. Реакцию оценивают через 20 мин;

– при отрицательной реакции проводят внутреннюю пробу вакциной, физиологическим раствором в соотношении 1:100. Вводят 0,02 мл полученного раствора;

– если реакция отрицательна, то проводят вакцинацию. После введения вакцины за больными наблюдают в течение 30 мин.

Юридические аспекты иммунопрофилактики. В США принят закон о возмещении ущерба, нанесенного иммунопрофилактикой. Принятие этого закона привело к снижению числа исков против изготовителей и поставщиков вакцин. Согласно этому закону родители должны подписать документ, в котором указаны отрицательные и положительные последствия вакцинации, а также номер партии, фирма-производитель и дата введения вакцины или иммуноглобулина.

5. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ВАКЦИН

Говоря о перспективах разработки новых вакцинных препаратов, следует подчеркнуть, что идеальной вакциной может считаться та, которая при однократном введении непарентеральным методом формировала бы пожизненный протективный иммунитет к большинству актуальных инфекционных болезней, не давая при этом побочных эффектов. В настоящее время не существует препарата, который полностью соответствовал бы указанным требованиям, однако к решению такой задачи стремятся все создатели вакцин. Разработка новых вакцин ведется по следующим основным направлениям:

- создание ассоциированных вакцин на основе существующих монопрепаратов;
- расширение номенклатуры вакцин;
- использование новых технологий.

Ассоциированные вакцины. Разработка новых комплексных вакцин имеет важное значение для решения медицинских, социальных и экономических аспектов проблемы вакцинопрофилактики. Использование ассоциированных вакцин уменьшает количество визитов к врачу, необходимых при отдельной иммунизации, обеспечивая тем самым более высокий (на 20 %) охват детей прививками в декретированные сроки. Помимо этого, при использовании ассоциированных препаратов в значительной степени снижается травматизация ребенка, а также нагрузка на медицинский персонал [1].

В начале XX столетия существовало мнение о жесткой конкуренции между антигенами при их совместном введении и невозможности создания сложных комплексных вакцин. Впоследствии это положение было поколеблено. При правильном подборе вакцинных штаммов и концентрации антигенов в комплексных вакцинах можно избежать сильного отрицательного действия компонентов вакцин друг на друга. В организме существует огромное разнообразие субпопуляций лимфоцитов, обладающих разными видами специфичности. Практически каждый антиген (даже синтетический) может найти соответствующий клон лимфоидных клеток, способных отвечать выработкой антител или обеспечивать формирование эффекторов клеточного иммунитета. Вместе с тем комплексная вакцина не является простой смесью антигенов, взаимное влияние антигенов при их совместном введении возможно. В некоторых случаях иммуногенность вакцины падает, если ее включить в состав комплексного препарата.

Это наблюдается, даже если достигнуто оптимальное соотношение компонентов вакцины.

Первая комплексная убитая вакцина против дифтерии, брюшного тифа и паратифа была использована во Франции в 1931 г. для проведения противоэпидемических мероприятий в частях армии и флота. В 1936 г. в вакцину был введен столбнячный анатоксин. В 1937 г. в Советской Армии стали применять убитую вакцину против брюшного тифа, паратифа и столбняка. Для профилактики кишечных инфекций применяли тривакцину (брюшной тиф, паратиф А и В) и пентавакцину (брюшной тиф, паратиф А и В, дизентерия Флекснера и Зонне). Недостатком живых и убитых комплексных вакцин была их высокая реактогенность, а при введении живых комплексных вакцин наблюдался и феномен интерференции, зависящий от взаимного влияния используемых в ассоциациях микробных штаммов. В связи с этим начались интенсивные работы по созданию химических (растворимых) многокомпонентных вакцин, лишенных недостатков корпускулярных вакцин и названных «ассоциированными вакцинами». Ассоциированная вакцина НИИСИ была разработана сотрудниками НИИ Советской Армии под руководством Н. И. Александрова из антигенов возбудителей брюшного тифа, паратифа А и В, дизентерии Флекснера и Зонне, холерного вибриона и столбнячного анатоксина. Полные соматические О-антигены, входящие в состав вакцины, были получены из возбудителей кишечных инфекций путем глубокого их расщепления с помощью трипсина. После осаждения спиртом антигены соединяли со столбнячным анатоксином. В качестве адьюванта был использован фосфат кальция. В 1941 г. были приготовлены первые лабораторные серии поливакцины. Производство ее было освоено в Институте вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Состав вакцины был несколько изменен: исключен холерный компонент, а фосфат кальция заменен на гидроокись алюминия. Реактогенность вакцины была ниже, чем у корпускулярных комплексных вакцин. Вакцина оправдала себя в суровых условиях Великой Отечественной войны, она была эффективной при однократном введении (трехкратная вакцинация в условиях войны была невозможной). Вместе с тем вакцина не была лишена недостатков. Широкие эпидемиологические исследования, проведенные в 1952 г., показали недостаточную активность дизентерийного антигена, который в 1963 г. был исключен из поливакцины. Для достижения стойкого иммунитета было рекомендовано повторное введение препарата. Для нужд армии в 1950–60-х гг. проведена большая работа по созданию ассоцииро-

ванных вакцин из анатоксинов. Были созданы ботулинические трианатоксин и пентаанатоксин, а также различные варианты полианатоксинов из гангренозных, ботулинических и столбнячных анатоксинов. Количество антигенов в ассоциированных вакцинах достигало 18. Такие вакцины применялись для иммунизации лошадей с целью получения поливалентной гипериммунной сыворотки. В начале 1940-х гг. одновременно во многих странах началась разработка препаратов, состоящих из различных комбинаций дифтерийного, столбнячного анатоксинов и коклюшного микробов. В Советском Союзе АКДС-вакцина стала применяться в 1960 г., нормативная документация на препарат была разработана М. С. Захаровой. В 1963–1965 гг. АКДС-вакцина вытеснила неадсорбированные коклюшно-дифтерийную и коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцины. АКДС-вакцина по эффективности была равна этим препаратам, а по реактогенности – ниже, так как содержала в 2 раза меньше микробов и анатоксинов. К сожалению, АКДС-вакцина до сих пор остается наиболее реактогенным препаратом среди всех коммерческих ассоциированных вакцин.

На основании многолетних исследований комплексных вакцин можно сформулировать основные положения по конструированию и свойствам таких вакцин:

1) комплексные вакцины могут быть получены при многих сочетаниях однотипных и разнотипных моновакцин (живых, убитых, химических и пр.). Наиболее совместимыми и эффективными являются вакцины, сходные по физико-химическим свойствам, например белковые, полисахаридные, живые вирусные вакцины и др.;

2) теоретически число компонентов в ассоциированных вакцинах может быть неограниченным;

3) «сильные» в иммунологическом отношении антигены могут угнетать активность «слабых» антигенов, что зависит не от числа антигенов, а от их свойств. При введении комплексных препаратов может происходить запаздывание и быстрое угасание иммунного ответа на отдельные компоненты по сравнению с ответом на моновакцины;

4) дозы «слабых» антигенов в вакцине должны быть выше по сравнению с дозами других компонентов. Возможен и другой подход, который заключается в снижении доз «сильных» антигенов с максимального уровня до уровня среднеэффективных доз;

5) в некоторых случаях наблюдается феномен синергии, когда один компонент вакцины стимулирует активность другого антигенного компонента;

б) иммунизация комплексной вакциной существенно не влияет на интенсивность иммунного ответа при введении других вакцин (при соблюдении определенного интервала после вакцинации комплексным препаратом);

7) побочная реакция организма на ассоциированную вакцину не является простой суммой реакций на моновакцины. Реактогенность комплексной вакцины может быть равной, несколько выше или ниже реактогенности отдельных вакцин.

К ассоциированным препаратам, выпускаемым в России, относятся вакцины АКДС, менингококковая А + С, а также АДС-анатоксины. Значительно большее количество ассоциированных вакцин выпускается за рубежом. К ним можно отнести: вакцину против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированную) и гемофильной инфекции типа в-ПЕНТАктХИБ; вакцину против кори, краснухи, эпидемического паротита – MMR, Приорикс. В настоящее время за рубежом проходят клинические испытания такие ассоциированные препараты, как 6-валентная вакцина, содержащая дифтерийный и столбнячный анатоксины, бесклеточную коклюшную вакцину, HBsAg, конъюгированный полисахарид *H. influenzae b*, инактивированную полиомиелитную вакцину; 4-валентная живая вирусная вакцина против кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы; комбинированная вакцина против гепатита А и В; гепатита А и брюшного тифа и ряд других препаратов. В последние несколько лет в России разработаны и находятся на стадии государственной регистрации новые ассоциированные вакцины: комбинированная вакцина против гепатита В, дифтерии и столбняка (Бубо-М) и комбинированная вакцина против гепатита А и В. В стадии разработки находится также комбинированная вакцина против гепатита В, дифтерии, столбняка и коклюша [1].

Новые технологии получения вакцин

Вакцины, получаемые с помощью методов генной инженерии. В 1980 г. проведены первые генно-инженерные эксперименты на вирусе простого герпеса человека, в 1981 г. – на аденовирусе человека, а в 1982 г. – на вирусе осповакцины. Сущность получения подобных препаратов заключается во встраивании гена, кодирующего определенное биологическое соединение, в вектор с помощью высокоспецифических ферментов – рестрикционных эндонуклеаз, разрезающих ДНК вектора в строго определенных местах, и лигаз,

вшивающих генную вставку в вектор. Следующий этап заключается в отборе клонов, несущих данный ген, и их размножении. Получаемые подобным образом клетки могут быть или разрушены с целью выделения и последующей очистки соответствующего антигена, что используется, например, при получении дрожжевых рекомбинантных вакцин против гепатита В, или вводятся в организм. Препараты последнего вида носят название векторных вакцин. Такой вектор после введения в организм прививаемого обеспечивает репликацию и экспрессию введенных генов с выделением больших количеств антигена. Непременное условие для подобного рода препаратов – сохранение способности вектора к размножению в организме человека. Наибольшее количество векторных вакцин разработано на основе вируса вакцины и аттенуированных мутантных штаммов сальмонелл.

За рубежом получены рекомбинантные вирусы вакцины, способные к экспрессии антигенов вирусов кори, гепатита А и В, японского энцефалита, герпеса простого, бешенства, Хантаан, денге, Эпштейна – Барр, ротавирусов, лепры, туберкулеза. При этом разработанные в США вакцины, предназначенные для профилактики кори, японского энцефалита, папилломатоза человека, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (восточный серотип), уже проходят клинические испытания. Несмотря на то, что за рубежом в качестве вектора используют штаммы вируса вакцины с относительно низкой вирулентностью (NYCBON, WR), практическое использование подобных рекомбинантных вакцин в значительной степени будет затруднено в связи с давно известными свойствами данного вируса вызывать развитие как неврологических (поствакцинальный энцефалит), так и кожных (вакцинальная экзема, генерализованная вакцина, ауто- и гетероинокуляция) форм поствакцинальных осложнений при обычно применяемом скарификационном способе вакцинации. При этом следует иметь в виду, что обе формы поствакцинальной патологии, особенно первая, значительно чаще развиваются при первичной вакцинации, а их частота находится в прямой зависимости от возраста прививаемого. Именно в связи с этим для предотвращения осложнений в России разработана вакцина таблетированная оспенно-гепатитная В для орального применения, которая проходит первую фазу клинических испытаний.

Что касается сальмонеллезного вектора, то на его основе за рубежом созданы и изучаются препараты столбнячного и дифтерийного

анатоксинов, вакцины для профилактики гепатита А, инфекций, вызванных ротавирусами и энтеротоксигенной кишечной палочкой. Естественно, что последние два рекомбинантных препарата в связи с энтеральным введением сальмонелл представляются весьма перспективными. Изучается возможность использования в качестве микробных векторов вируса оспы канареек, бакуловирусов, аденовирусов, вакцины БЦЖ, холерного вибриона [1].

Новый подход к иммунопрофилактике в 1992 г. предложили Танг с соавторами. Одновременно несколько групп ученых опубликовали в 1993 г. результаты своих работ, подтвердивших перспективность этого нового направления исследований, получившего название ДНК-вакцины. Оказалось, что в организм можно просто вводить (внутримышечно) препарат гибридной плазмиды, содержащей ген протективного вирусного антигена. Происходящий при этом синтез вирусного белка (антигена) приводит к формированию полноценного (гуморального и клеточного) иммунного ответа. Плазида является небольшой кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК, размножающейся в бактериальной клетке. С помощью генетической инженерии в плазмиду можно встроить необходимый ген (или несколько генов), который затем сможет экспрессироваться в клетках человека. Целевой белок, кодируемый гибридной плазмидой, продуцируется в клетках, имитируя процесс биосинтеза соответствующего белка при вирусной инфекции. Это приводит к формированию сбалансированного иммунного ответа против данного вируса.

Вакцины на основе трансгенных растений. С помощью методов генной инженерии представляется возможным «внедрить» чужеродные гены почти во все технические сельскохозяйственные культуры, получив при этом стабильные генетические трансформации. С начала 1990-х гг. проводятся исследования по изучению возможности использования трансгенных растений для получения рекомбинантных антигенов. Данная технология особенно перспективна для создания оральных вакцин, поскольку в этом случае рекомбинантные белки, образуемые трансгенными растениями, могут действовать непосредственно, вызывая оральную иммунизацию. Естественно, что это происходит в тех случаях, когда растительный продукт используется как пища, не подвергаясь при этом термической обработке. Помимо использования растений как таковых, образуемый ими антиген может извлекаться из растительного сырья.

В первоначальных исследованиях была использована модель: табак-НВsAg. Из листьев трансгенных растений выделен вирусный антиген, по своим иммуногенным свойствам почти не отличающийся от рекомбинантного НВsAg, продуцируемого клетками дрожжей. В дальнейшем получен трансгенный картофель, продуцирующий антиген энтеротоксигенной кишечной палочки и антиген вируса *Norwalk*. В настоящее время начаты исследования по генетической трансформации бананов и сои.

Подобного рода «растительные вакцины» весьма перспективны:

- во-первых, в ДНК растений может быть встроено до 150 чужеродных генов;
- во-вторых, они, будучи пищевыми продуктами, применяются орально;
- в-третьих, их использование приводит не только к образованию системного гуморального и клеточного иммунитета, но и к развитию местного иммунитета кишечника, так называемого иммунитета слизистых (*mucosal immunity*). Последний особенно важен при формировании специфической невосприимчивости к кишечным инфекциям.

В настоящее время в США проводится первая фаза клинических испытаний вакцины энтеротоксигенной кишечной палочки, представляющей собой лабильный токсин, экспрессированный в картофель. В ближайшем будущем технология рекомбинантных ДНК станет ведущим принципом конструирования и изготовления вакцин.

Антиидиотипические вакцины. Их создание коренным образом отличается от ранее описанных методик получения вакцин и заключается в изготовлении ряда моноклональных антител к идиотипам молекул иммуноглобулина, обладающего протективной активностью. Препараты таких антиидиотипических антител по своей пространственной конфигурации подобны эпитопам исходного антигена, что позволяет использовать эти антитела взамен антигена для иммунизации. Подобно всем белкам, они способствуют развитию иммунной памяти, что весьма важно в тех случаях, когда введение соответствующих антигенов не сопровождается ее развитием.

Вакцины находятся в биodeградируемых микросферах. Инкапсуляция антигенов в микросферы представляет собой заключение их в защитные полимеры с образованием специфических частиц. Наиболее часто используемым для этих целей полимером является poly-

DL-lactide-co-glycolide (PLGA), который в организме подвергается биодegradации (гидролизу) с образованием молочной и гликолевой кислот, являющихся нормальными продуктами обмена веществ. При этом скорость выделения антигена может варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев, что зависит как от размеров микросфер, так и от соотношения лактида к гликолиду в диполимере. Так, чем большим будет содержание лактида, тем медленнее будет происходить процесс биодegradации. Поэтому при однократном применении смеси микросфер с коротким и длительным временем распада представляется возможным использовать подобный препарат и для первичной, и для последующей вакцинации. Именно этот принцип был использован при разработке препарата столбнячного анатоксина, который в настоящее время проходит клиническое испытание. В то же время следует отметить, что использование подобного препарата представляет определенную опасность при применении его у сенсibilизированного субъекта, у которого в ответ на вакцинацию возникнет тяжелая аллергическая реакция. Если бы подобная реакция развивалась при первом введении адсорбированного столбнячного анатоксина, то повторная вакцинация была бы ему противопоказана, между тем она неминуемо произойдет при применении микрокапсульной формы.

Помимо столбнячного анатоксина, в США в клинических испытаниях изучается микрокапсульная форма инактивированной гриппозной вакцины, предназначенной для парентерального применения.

Микрокапсулированные вакцины могут быть также использованы и при непарентеральных (оральном, интраназальном, интравагинальном) методах введения. В этом случае их введение будет сопровождаться развитием не только гуморального, но и местного иммунитета, обусловленного продукцией IgA-антител. Так, при оральном введении микросферы захватываются М-клетками, представляющими собой эпителиальные клетки пейеровых бляшек. При этом захват и транспортирование частиц зависят от их размера. Микросферы диаметром более 10 мкм выделяются пейеровыми бляшками, диаметром 5–10 мкм остаются в них и утилизируются, а диаметром менее 5 мкм диссеминируются по системе циркуляции.

Использование биодegradируемых микросфер принципиально позволяет провести и одномоментную иммунизацию несколькими антигенами [1].

Липосомальные вакцины. Липосомы были открыты в 1964 г. [4]. Липосомы представляют собой пузырьки с двухслойной мембраной, состоящей из фосфолипидов, их используют для транспортирования антигенов к антигенпрезентирующим клеткам. Размеры липосом варьируют от 0,01 до 150 мкм. Антигены могут включаться в липосомы в растворимой водной фазе или прикрепляться к мембране. При этом происходит как снижение их токсичности, так и более продолжительная циркуляция. Установлено также, что липосомы потенцируют иммунный ответ на включенный в них бактериальный, вирусный или паразитарный антиген, являясь, таким образом, иммунными адьювантами [1]. Механизм усиления липосомами иммунного ответа на инкорпорированный антиген до конца не ясен. Высказывается мнение о том, что это связано с депонирующим эффектом – медленным высвобождением антигена, а также способностью везикул и связанного с ними антигена мигрировать в региональные лимфатические узлы в месте инъекции и потенцировать иммунный ответ [4].

Наиболее распространенный метод изготовления липосом – механическая дисперсия. При этой процедуре липиды (например, холестерин) растворяют в органическом растворителе (обычно в смеси хлороформа и метанола) и затем высушивают. К образующейся при этом липидной пленке добавляют водный раствор, в результате чего образуются многослойные пузырьки. Липосомы оказались весьма перспективной формой при использовании в качестве антигенов пептидов, поскольку они стимулировали при этом образование как гуморального, так и клеточного иммунитета. В настоящее время в ветеринарной практике используются липосомальные вакцины против болезни Ньюкастла и реовирусной инфекции птиц. В Швейцарии в *Swiss Serum and Vaccine Institute* впервые разработана лицензированная липосомальная вакцина против гепатита А – *Epxal-Berna*, проходят испытание липосомальные вакцины для парентеральной иммунизации против гриппа; гепатита А и В; дифтерии, столбняка и гепатита А; дифтерии, столбняка, гриппа, гепатита А и В.

В США осуществляется клиническое испытание липосомальной гриппозной вакцины из гемагглютинина и проходит доклиническое изучение вакцина липосомальная менингококковая В.

Хотя в большинстве исследований липосомы использовались для системной иммунизации, имеются работы, свидетельствующие

об их успешном применении для иммунизации через слизистые желудочно-кишечного тракта (вакцина эшерихиозная, шигеллезная Флекснера) и верхних дыхательных путей, при этом развивается как общий, так и местный секреторный иммунитет.

Таким образом, человечество в XXI в. имеет за плечами солидный багаж по разработке как новых вакцин, так и новых технологий их получения и способов применения. Это дает основание надеяться на то, что XXI в. ознаменуется дальнейшими успехами в ликвидации одних и резком уменьшении других инфекционных и паразитарных болезней, которые пока ежегодно являются причиной смерти более 15 млн человек. В XXI в. планируется глобальное искоренение антропонозов: кори и краснухи. В качестве кандидата на искоренение названа инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* типа В. Обсуждаются теоретические и практические проблемы ликвидации дифтерии и паротита.

6. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

6.1. Побочные реакции на введение вакцин

Возникновение побочных реакций возможно при введении любых вакцин. Чаще всего побочные реакции являются отражением процесса выработки иммунной защиты и представляют собой нормальный ответ организма на введение содержащихся в вакцине белков инфекционного агента. Повышение температуры тела в ответ на прививку возникает при выбросе в кровь активных молекул, участвующих в развитии иммунного ответа. Если побочные реакции имеют не тяжелый характер, то их можно рассматривать как благоприятный признак, свидетельствующий о выработке поствакцинальной защиты.

Побочные реакции принято делить на местные, т.е. возникающие в месте укола (покраснение, болезненность, уплотнение), и общие, т.е. те, которые затрагивают весь организм в целом – повышение температуры тела, недомогание и др. Однако такие побочные реакции, как очень высокое повышение температуры или другие реакции, нарушающие нормальный ритм жизни человека, относят к осложнениям или тяжелым побочным реакциям. О возникновении таких ситуаций медицинские работники незамедлительно сообщают в организации, контролирующие качество вакцин. Это позволяет выявлять серии вакцин, которые вызывают побочное действие, и изымать их из пользования.

Обычно побочные реакции на прививки инактивированными (т.е. не содержащими живой инфекционный агент) вакцинами возникают через 1–2 дня после прививки и проходят самостоятельно, без лечения. Реакции на прививки «живой» вакциной (т.е. содержащей ослабленный и измененный инфекционный агент) могут развиваться позже – через 2–10 дней, и также проходить без лечения.

Местные побочные реакции (рис. 4). К местным побочным реакциям относятся покраснение, уплотнение, болезненность, отек, аллергическая сыпь типа крапивницы, местное увеличение лимфоузлов.



Рис. 4

Местные реакции могут возникать как в ответ на саму инъекцию, так и под воздействием содержащихся в вакцине веществ.

Иногда вакцины специально изготавливаются с использованием адъювантных технологий, которые призваны вызывать местное воспаление и привлечь в очаг как можно больше клеток иммунной системы. Это делается для увеличения силы иммунного ответа, так как введение инактивированных вакцин может сопровождаться формированием недостаточно напряженной защиты. На такие вакцины возникновение местных реакций закономерно (АКДС, АДС, против гепатита А и В) [4].

Способ введения вакцин также влияет на число местных реакций. Все инъекционные вакцины лучше вводить внутримышечно. Мышцы гораздо лучше снабжаются кровью, вакцина лучше всасывается, сила иммунного ответа больше.

Общие реакции. К общим реакциям относят повышение температуры тела, распространенную сыпь, нарушение аппетита и самочувствия, головную боль, головокружение, кратковременную потерю сознания, цианоз, похолодание конечностей.

При использовании вакцин, содержащих живой ослабленный штамм вируса, возможно развитие стертой картины инфекции, от которой производилась вакцинация. Например, после прививки против кори на 5–10 сутки возможно развитие специфической реакции, характеризующейся повышением температуры, сыпью, катаральными явлениями, что классифицируется как «постпрививочная корь».

Частота побочных реакций хорошо изучена – как правило, они встречаются не более, чем у 10 % пациентов, и в 95 % случаев носят незначительный характер, не требующий внимания медработников. При проведении вакцинации против краснухи врачи ожидают появления примерно 5 % общих реакций, а при вакцинации против гепатита В – около 7 % местных реакций.

6.2. Поствакцинальные осложнения

В отличие от побочных реакций, осложнения вакцинации – это достаточно тяжелые последствия, возникающие в ответ на введение прививки. В качестве примеров осложнений можно назвать судороги, неврологические нарушения, аллергические реакции разной степени тяжести и др.

В отличие от побочных реакций, поствакцинальные осложнения встречаются крайне редко, при самих инфекциях, от которых защищают прививки, эти же осложнения встречаются в сотни (!) раз чаще – частота такого осложнения, как энцефалит на коревую вакцину,

составляет 1 на 5–10 млн прививок, генерализованная БЦЖ-инфекция – 1 на 1 млн прививок.

Причинами поствакцинальных осложнений считаются:

1) особенности организма пациента:

- индивидуальные реакции,
- следствие аллергии;
- скрытый период серьезных заболеваний в момент проведения

вакцинации;

- присоединение гнойной инфекции в месте инъекции;

2) нарушения со стороны медицинских и фармацевтических работников:

- нарушение условий хранения вакцины;
- нарушение техники введения вакцины;
- нарушение инструкции по введению вакцины (приложение 1).

7. ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ

7.1. Вакцинопрофилактика гриппа

Для вакцинопрофилактики гриппа применяются различные классы вакцин.

1. Цельновирионные и живые вакцины (вакцины первого поколения).

Разработка гриппозных вакцин была начата в начале 1940-х гг. под эгидой и при поддержке военного ведомства США, так как массовая заболеваемость во время эпидемий гриппа расценивалась как угроза боеспособности войск. Самые первые вакцины содержали в своем составе цельные вирусные частицы (живые аттенуированные и убитые инактивированные). Вакцины получали путем инактивации вируса (выращенного на куриных эмбрионах) формалином. Эффективность таких вакцин была достаточно высокая. Так, в 1943 г. исследование, проведенное на 12 тыс. американских солдат, показало их эффективность от 70 до 80 % в предупреждении заболевания и профилактике тяжелых форм гриппа. Однако из-за недостаточно хорошей очистки данные вакцины содержали большое количество куриного белка и поэтому обладали высокой реактогенностью: вакцинация нередко сопровождалась высокой температурой, уплотнением и болезненностью в месте инъекции.

На протяжении полувека вакцины постоянно совершенствовались, их эффективность и чистота постоянно улучшались. В 1966 г. стал применяться новый технологический метод очистки (зональное центрифугирование), который позволил добиться лучшей очистки вакцины от яичного белка и различных компонентов клеток (которые и были причиной наиболее частых и серьезных реакций на вакцину). Такие высоко очищенные вакцины были менее реактогенными по сравнению с самыми первыми вакцинами, но все еще, особенно у детей, часто вызывали системные реакции (головную боль, повышение температуры и недомогание). Это было связано с большим содержанием вирусных компонентов в вакцине, которые стимулировали выработку интерферона в такой же степени, как это происходит при заражении диким вирусом. Повышенная концентрация интерферонов в организме и является причиной «побочных эффектов», которые рассматриваются как общие реакции на введение вакцины.

Электронная микрофотография вакцины против гриппа без зонального центрифугирования (рис. 5,а) и после зонального центрифугирования (рис. 5,б)



а)



б)

Рис. 5

На сегодня инактивированная цельновирионная вакцина содержит цельные вирусы гриппа, прошедшие предварительную инактивацию и очистку. При изготовлении вакцины вирус гриппа выращивается на куриных эмбрионах, затем выделяется и инактивируется современными методами. Данные вакцины обладают хорошими показателями иммунного ответа, однако они обладают высокой реактогенностью и поэтому не могут применяться у детей.

Живые противогриппозные вакцины представляют собой ослабленный вирус гриппа, полученный из вируссодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, очищенной методом ультрацентрифугирования. Как и цельновирионная, живая вакцина характеризуется высокой реактогенностью.

Также при использовании живых вакцин необходимо помнить о следующих моментах.

Спонтанные мутации. Во время размножения вируса в человеческом организме возможны непредсказуемые изменения генетической структуры (потеря аттенуации, возвращение вирулентности, изменение тканевого тропизма).

Коинфекция с «диким» вирусом человека или животных. Это является более серьезной, хотя и теоретической опасностью – одновременное инфицирование вакцинным вирусом и диким. Если дикий штамм – человеческий вирус, последствия могут не быть слишком серьезны. Однако существует вероятность инфицирования человека вирусом гриппа животных (это показали случаи заражения человека от животных в Гонконге в 1997 г.). По самому пессимистичному сценарию, двойная инфекция в этом случае может привести к серьезным изменениям в генетической структуре вируса (антигенный шифр), что может привести к пандемии.

К тому же и цельновирионные, и живые вакцины имеют достаточно широкий перечень противопоказаний, которые резко ограничивают их применение у лиц с высоким риском осложнений после гриппа:

- острое заболевание;
- аллергия к куриному белку;
- бронхиальная астма;
- диффузные заболевания соединительной ткани;
- заболевания надпочечников;
- заболевания нервной системы;
- хронические заболевания легких и верхних дыхательных путей;
- сердечно-сосудистая недостаточность и гипертоническая болезнь II и III стадий;
- болезни почек;
- болезни эндокринной системы;
- болезни крови;
- беременность.

В России зарегистрированы и разрешены к применению следующие цельновирионные вакцины: вакцина гриппозная инактивированная элюатно центрифужная жидкая (Россия); вакцина гриппозная инактивированная центрифужная жидкая (Россия); вакцина гриппозная хроматографическая инактивированная жидкая (Россия).

Среди живых вакцин в России используются следующие: вакцина гриппозная аллантоисная очищенная живая сухая (Россия); вакцина гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная для детей 3–14 лет (Россия).

2. Расщепленные (сплит) вакцины (второе поколение).

Применение диэтиловых эфиров в качестве растворителей позволило раздробить липидную мембрану вируса на части, что явилось основой для появления сплит-вакцин (англ. *split* – расщеплять) в 1960-х гг.

Сплит-вакцины содержат частицы разрушенного вируса – поверхностные и внутренние белки. Изготавливается вакцина путем расщепления вирусных частиц при помощи органических растворителей или детергентов. Сплит-вакцины характеризуются значительно меньшим риском побочных реакций, предположительно в связи с разрушением пространственной структуры вируса.

В России зарегистрированы и разрешены к применению следующие сплит-вакцины: бегривак (Германия); ваксигрип (Франция); флюарикс (Бельгия).

3. Субъединичные вакцины (третье поколение).

В 1970-х гг. было доказано, что наиболее значимыми для обеспечения защиты против гриппа антителами являются специфические антитела против поверхностных антигенов вирусов (гемагглютинина и нейраминидазы), а не на внутренние белки вируса (нуклеопротеид). Таким образом, от вакцины, содержащей только поверхностные антигены и лишенной компонентов вируса, ожидали при равной эффективности уменьшение реактогенности.

В 1975 г. впервые было осуществлено отделение гемагглютинина и нейраминидазы от липидов мембраны вируса (*Bachmayer*). Инактивация вирусов производилась детергентом Триметил-Цетил-Аммоний Бромид (ТЦАБ). После выделения происходила самопроизвольная агрегация гемагглютинина и нейраминидазы в так называемые «розетки», структура которых наиболее благоприятна для выработки антител.

«Розетки» имеют сферическую структуру, а иммунокомпетентные клетки (Т-лимфоциты, макрофаги) лучше реагируют именно на сфероподобные антигены. Поэтому в случае «розеток», образованных молекулами гемагглютинина и нейраминидазы, иммунная система обеспечивает выработку антител, сравнимую с таковой при действии цельновирионных вакцин.

Первая субъединичная вакцина появилась в 1980 г. Она содержит только два поверхностных гликопротеина – гемагглютинин и нейраминидазу, и максимально очищена от белка. При доказанной одинаковой иммуногенности с цельновирионными и сплит-вакцинами субъединичные вакцины обладают меньшей реактогенностью, о чем свидетельствуют результаты проведенного анализа.

Благодаря своей высокой эффективности и низкой реактогенности, данная вакцина может применяться у детей начиная с 6-месячного возраста.

Состав вакцин меняется каждый год для того, чтобы обеспечить максимальную защиту от «дикого» вируса. В зависимости от прогнозов ВОЗ (какой тип вируса будет циркулировать в следующем сезоне), в вакцину включают разные вирусные антигены. В состав вакцин включают 3 вида вирусных антигенов – два типа А и один тип В.

В России зарегистрированы и разрешены к применению следующие субъединичные вакцины: агриппал (Германия); гриппол (Россия); инфлювак (Нидерланды).

Типы противогриппозных вакцин (рис. 6).

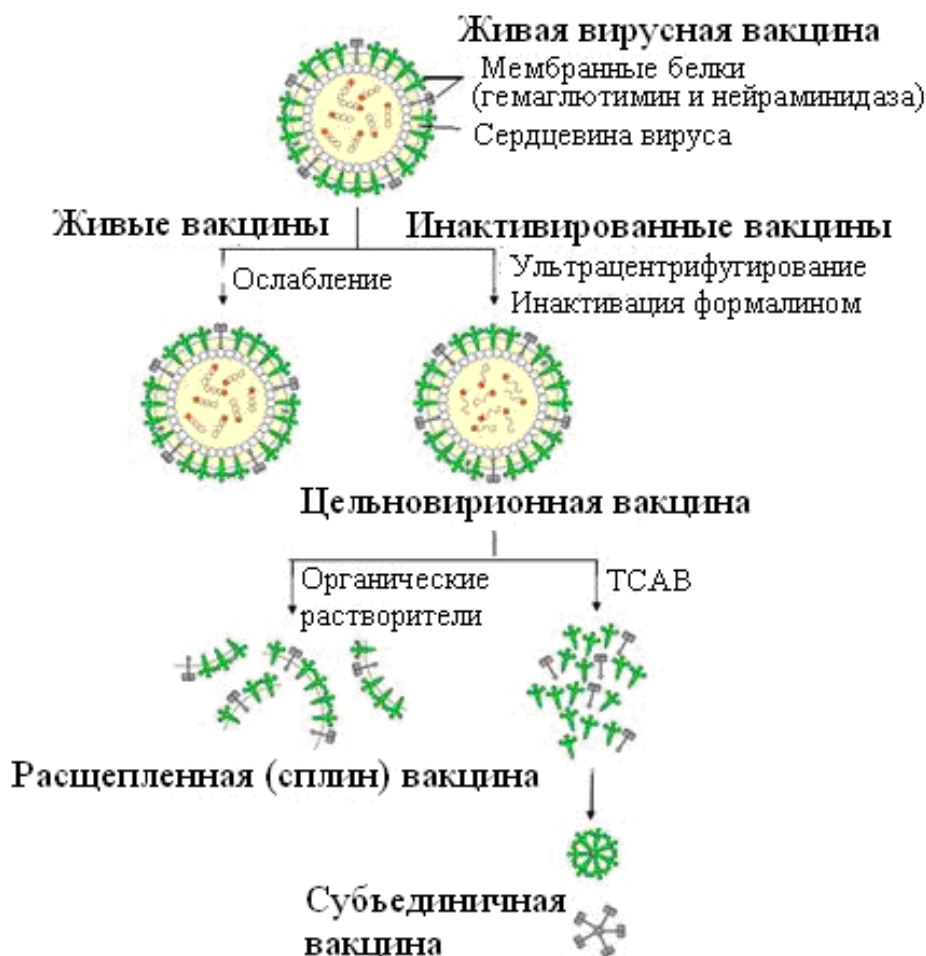


Рис. 6

7.2. Вакцины против ВИЧ-инфекции

Борьба с ВИЧ видится в современном мире одной из наиболее актуальных и перспективных задач. Неважно, какова сфера вашей занятости – аренда туалетных кабин или машиностроение, сельское хозяйство или IT-технологии – риску заболевания подвержены все категории человечества. И надежных средств излечения пока, к сожалению, не существует.

Впрочем, ученым из США удалось продвинуться в этом отношении дальше других. Так, совсем недавно группа исследователей из Медицинского центра Бет-Изрэйел сделала сенсационное заявление о том, что им удалось создать мозаичную вакцину против нескольких типов вируса иммунодефицита человека, которая показала свою эффективность при испытаниях на обезьянах.

По словам Дена Баруха, который руководит исследованиями, мозаичная вакцина – это первый шаг на пути создания полноценной общей вакцины, которая поможет человеческому организму эффективно бороться (и, что самое главное, – побеждать) с вирусом иммунодефицита.

Разработанный учеными препарат не уничтожает вирус напрямую, но провоцирует организм на выработку антител, которые эффективно борются как минимум с несколькими типами вируса и легко приспосабливаются под него, мутируя и меняясь в ответ.

Испытания проводились на макаках-резусах, которым сначала ввели вакцину, а потом заразили их ВИЧ. В результате эксперимента 5 животных из 12, входящих в контрольную группу, умерли, а оставшиеся, которые были вакцинированы, успешно пережили не одно заражение. Причем всякий последующий раз вероятность заражения организма снижалась на 85–90 %. Ученые также отмечают, что доза вводимого обезьянам вируса в несколько раз превышало ту, которая потенциально может угрожать человеку.

Исследователи очень высоко оценивают вероятность разработки на основе своей мозаичной вакцины – общей, которая будет эффективно бороться с любыми разновидностями ВИЧ. Но это потребует еще многих месяцев (а может, лет) напряженной работы.

Теория лечебных вакцин против ВИЧ. Терапевтические вакцины содержат либо целые мертвые вирусы ВИЧ, либо генетически модифицированные фрагменты вируса. В настоящий момент исследования направлены на следующие фрагменты вируса: gp160, большой белок на поверхности частиц ВИЧ; gp120, белок на поверхности вируса, с помощью которого ВИЧ проникает в клетку CD4; p24, белок сердцевины вируса; p17, другой белок сердцевины вируса; векторная вакцина, где небольшие порции ВИЧ внедрены в безобидные для человеческого организма вирусы. В отличие от других видов лечения, направленных на иммунную систему, терапевтические вакцины не являются иммуностимуляторами. Их цель – «настроить» иммунную систему против ВИЧ, и только против него.

Хотя у людей с ВИЧ и так присутствуют белки вируса в организме в результате инфекции, многие ученые предполагают, что их нужно «подать» иммунной системе определенным образом, чтобы иммунная система изменила свою реакцию на них. Например, если человека укусила бешеная собака, ему можно помочь с помощью вакцины с частицами возбудителя бешенства. Множество лабораторных работ и исследований на животных говорят о том, что возможно

уменьшить вирусную нагрузку с помощью терапевтической иммунизации, особенно на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

Существуют различные подходы к изготовлению вакцин и внедрению их в организм. Например, вакцины gp120 были разработаны на основе разных штаммов ВИЧ, и до сих пор непонятно, нужно ли использовать тот штамм, которым был инфицирован конкретный человек, или лучше использовать различные штаммы, чтобы иммунный ответ был более широким. Созданные генетически белки вируса производятся в человеческих клетках различных типов, что также может отразиться на окончательном облике вакцины. В различных вакцинах используются вспомогательные вещества, призванные стимулировать нужный иммунный ответ. Помимо этого, в вакцине могут использоваться векторы – инактивированные микроорганизмы, в которые частицы ВИЧ внедряются и таким образом «транспортируются» к иммунным клеткам. Например, в качестве вектора используют аденовирус – возбудитель обыкновенной простуды.

Результаты испытаний. Некоторые потенциальные вакцины показали, что они увеличивают уровень антител и улучшают иммунный статус в испытаниях на животных и клинических испытаниях на людях. Пока что нет ни одной терапевтической вакцины, полностью прошедшей все фазы клинических испытаний, однако несколько вакцин прошли тестирование на людях.

Наиболее обнадеживающие результаты на данный момент были получены французскими учеными при использовании терапевтической вакцины ALVAC vCP1433 совместно с Lipo-6T. В их исследовании участвовали 70 ВИЧ-положительных людей, принимающих антиретровирусную терапию с иммунным статусом выше 350 клеток и вирусной нагрузкой менее 50 копий. У тех из них, кому давали vCP1433 вместе с интерлейкином-2, реже начинала расти вирусная нагрузка после прекращения приема терапии. Способность vCP1433 контролировать размножение вируса говорит о том, что терапевтическая вакцинация может стать настоящим подспорьем в лечении ВИЧ-инфекции.

Многие другие исследования также показали, что терапевтическая иммунизация может вызвать ВИЧ-специфичный иммунный ответ. Два исследования вакцин на основе gp120 показали, что ВИЧ-специфичный ответ лимфоцитов вакцина скорее вызовет у человека с иммунным статусом выше 350 клеток/мл и неопределяемой вирусной нагрузкой на время вакцинации. Также важно, чтобы вакцина была изготовлена на основе штаммов вируса, которые уже есть у человека.

В свое время стало ясно, что какой бы эффективной ни была высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), она не способна уничтожить вирус в организме. Это побудило ученых исследовать совместное применение ВААРТ и терапевтических вакцин. После презентации доктора Брюса Уолкера на Пятой конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям многие ученые загорелись идеей вызвать ВИЧ-специфичный ответ, по аналогии с реакцией иммунной системы у так называемых нонпрогрессоров (людей, у которых в течение многих лет ВИЧ-инфекция практически никак не прогрессирует).

Исследования экспериментальной вакцины «Ремун», которая назначается только одновременно с антиретровирусной терапией, показали, что у людей, принимающих «Ремун», развивается очень сильный ВИЧ-специфичный иммунный ответ, похожий на иммунный ответ нонпрогрессоров. Тем не менее это еще не доказывает, что подобный иммунный ответ сможет в будущем полностью заменить постоянный прием терапии.

Как бы там ни было, данные о применении «Ремуна» вместе с терапией продолжают собираться, хотя ряд исследований и показал его недостаточную эффективность. Однако одно из испанских исследований показало, что «Ремун» способствует подавлению вирусной нагрузки.

Также предполагалось, что для терапевтической вакцинации можно использовать интерлейкин-2 (естественное противовирусное вещество). Были попытки усилить действие «Ремуна» с помощью интерлейкина-2. Одно из исследований показало, что у людей, получивших вакцинацию и впоследствии принимавших интерлейкин-2, иммунный статус становился гораздо выше, хотя и иммунный ответ на ВИЧ у них не изменялся.

Одна из исследовательских команд протестировала вакцинный «коктейль», включающий вакцину к gp 160 и вектор вакцины VCP1452 vaccine. Четырнадцать людей, недавно инфицированных ВИЧ, получали антиретровирусную терапию плюс вакцинный коктейль 4 раза через определенные промежутки времени. К сожалению, хотя у людей и наблюдался иммунный ответ, после отмены антиретровирусной терапии их вирусная нагрузка продолжила расти.

Вливания антител к ВИЧ (2F5 и 2G12) вызвали снижение вирусной нагрузки у пяти из семи пациентов, которых лечили подобным образом. Подобные вливания вызывали у пациентов небольшой клеточный иммунный ответ.

Другим подходом в данной области является использование вакцины на основе ДНК. Подобный тип вакцин к любой инфекции является принципиально новым в медицине. Их внедряют под кожу специальным способом, отличным от обычных инъекций. Ученые рассчитывают, что частицы ДНК попадут в так называемые клетки Ларгенганса, и это заставит иммунную систему действовать более эффективно. Подобная вакцина под названием DermaVir испытывалась на обезьянах. Это привело к снижению вирусной нагрузки, причем, вирусная нагрузка так и осталась низкой после отмены лечения. И DermaVir и Ремун способны приводить к более медленному росту вирусной нагрузки.

Другой препарат, NYVAC (вектор вируса оспы с белками ВИЧ), был протестирован на макаках и показал весьма хорошие результаты в предотвращении размножения вируса после отмены терапии.

В мире испытывается несколько различных терапевтических вакцин, и оценить их эффективность можно будет в ближайшие годы. Возможно, терапевтическая вакцинация так и не станет «волшебной таблеткой». Возможно, она будет помогать только недавно инфицированным людям. Возможно, она сможет сделать терапию более эффективной или будет помогать людям, чей иммунный статус не поднимается даже при приеме терапии. Также возможно, что применение терапии одновременно с вакциной позволит принимать терапию только одним курсом, после чего вирусная нагрузка так и останется неопределяемой. В любом случае, терапевтические вакцины могут стать важным инструментом в сохранении здоровья людей, живущих с ВИЧ, уже в ближайшее время.

7.3. Вакцинопрофилактика туберкулеза

В России массовая вакцинация против туберкулеза новорожденных проводится двумя препаратами – вакциной туберкулезной (БЦЖ) и вакциной туберкулезной для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-м) – лиофилизатами с целью приготовления суспензий для внутрикожного введения.

Биологические и иммунологические свойства. Препараты вакцин БЦЖ и БЦЖ-М представляют собой живые микобактерии вакцинного штамма VCG-1, лиофилизированные в 1,5 % растворе глутамината натрия – пористая порошкообразная масса или таблетки белого или кремового цвета, гигроскопична. Вакцина БЦЖ-м – препарат с уменьшенным вдвое весовым содержанием микобактерий

БЦЖ в прививочной дозе в основном за счет убитых клеток. Живые микобактерии штамма BCG-1, размножаясь в организме привитого, приводят к развитию длительного специфического иммунитета к туберкулезу. Иммунитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется примерно через 6 недель после иммунизации. Механизм защиты после прививки против туберкулеза заключается в ограничении гематогенного распространения бактерий из места первичной инфекции. Подавление гематогенного распространения возбудителей туберкулеза снижает риск развития заболевания и реактивации процесса. Главным критерием при определении методики массовой иммунизации является ее биологическая целесообразность в конкретных эпидемиологических условиях. Общеизвестно, что с биологической точки зрения детский возраст является наиболее уязвимым для туберкулезной инфекции, поэтому в настоящее время в странах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу не вызывает сомнений целесообразность вакцинации против туберкулеза детей раннего возраста. Обе эти вакцины готовят из одного и того же посевного материала – *M. bovis* штамм BCG-1 Russia.

Отечественный субштамм БЦЖ (BCG-1 Russia или, как его еще называют в ряде публикаций, «Москва») занимает при высокой иммуногенности среднее положение по остаточной вирулентности среди других субштаммов. Это означает, что при высоких защитных свойствах приготовленная из отечественного субштамма вакцина обладает невысокой реактогенностью, она должна вызывать не более 0,06 % поствакцинальных лимфаденитов.

Качество туберкулезной вакцины (БЦЖ) зависит не только от используемого субштамма, но и от технологии ее изготовления. Живая вакцина БЦЖ состоит как из живых, так и из убитых клеток. Часть из них отмирает в процессе выращивания бактерий и изготовления препарата до высушивания, другая, более значительная, – в процессе лиофилизации. Если соотношение живых и убитых клеток в препарате высокое, то в случае применения меньших доз вакцины можно получить удовлетворительный результат и минимум нежелательных реакций. Это положение было взято за основу при разработке отечественной вакцины БЦЖ-м.

Одна ампула вакцины БЦЖ, запаянная под вакуумом, содержит 1,0 мг вакцины, что составляет 20 доз, или 0,5 мг вакцины, т.е. 10 доз. Прививочная доза содержит 0,05 мг препарата (500 000–1 500 000 жизнеспособных клеток) в 0,1 мл растворителя. Одна ампула вакцины БЦЖ-м, запаянная под вакуумом, содержит 0,5 мг вакцины, что со-

ставляет 20 доз, каждая по 0,025 мг препарата (500 000 – 750 000 жизнеспособных клеток, т.е. нижний лимит живых бактерий такой же, как и в прививочной дозе вакцины БЦЖ).

Основными тестами, по которым контролируют в нашей стране препараты вакцины БЦЖ и БЦЖ-м, являются:

1) специфическая безвредность. Авирулентный российский штамм БЦЖ-1, как и другие субштаммы, обладает некоторой стабильной остаточной вирулентностью, достаточной для обеспечения размножения микобактерий БЦЖ в организме привитого. Однако проверка препарата по этому тесту является, с одной стороны, постоянным контролем за отсутствием тенденции к усилению вирулентности штамма, а с другой – мерой предотвращения случайного попадания на производство вирулентного штамма микобактерий;

2) отсутствие посторонней микрофлоры. Технология производства вакцины БЦЖ не предусматривает использование консерванта, поэтому возможность контаминации препарата должна контролироваться особенно тщательно;

3) общее содержание бактерий. Тест является важным показателем стандартности препарата, недостаточное количество бакмассы может привести к низкой напряженности противотуберкулезного иммунитета, а увеличенное содержание бактерий – к нежелательным поствакцинальным осложнениям;

4) число жизнеспособных бактерий в препарате (специфическая активность вакцины). Снижение количества жизнеспособных особей в препарате приводит к нарушению соотношения числа живых и убитых бактерий, что в свою очередь приводит к недостаточному защитному эффекту вакцины. Увеличение числа жизнеспособных клеток может привести к повышенному количеству осложнений на введение вакцины;

5) дисперсность. Вакцина БЦЖ после растворения имеет вид грубодисперсной суспензии, однако содержащий большое количество конгломератов бактерий, что может вызвать осложненную местную реакцию и лимфадениты у привитых, поэтому показатель дисперсности должен быть не ниже 1,5;

6) термостабильность. Вакцина БЦЖ достаточно термостабильна. При хранении в термостате в течение 28 дней сохраняется не менее 30 % жизнеспособных клеток БЦЖ. Этот тест позволяет подтвердить, что при условии правильного хранения препарата вакцина будет сохранять первоначальную жизнеспособность в течение всего срока годности, указанного на этикетке;

7) растворимость. При добавлении в ампулу растворителя в течение 1 мин вакцина должна раствориться;

8) наличие вакуума. Вакцина находится в ампуле под вакуумом. Согласно инструкции по применению препарата персонал, проводящий вакцинацию, обязан проверить целостность ампулы и состояние таблетки и уметь правильно ее вскрывать.

В нашей стране вакцины БЦЖ и БЦЖ-м производят предприятия «Медгамал» НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалея (Москва) и ФГУП «Микроген» «филиал «Аллерген» (Ставрополь). Каждая серия препарата на производстве проходит контроль по всем вышеуказанным тестам. На предприятиях существуют отделы биотехнологического контроля, которые также проверяют каждую серию вакцины и дают разрешение на ее выпуск. В последние годы с учетом того, что туберкулезная вакцина является препаратом календаря прививок и предназначена для новорожденных детей, каждую серию вакцин по отдельным тестам контролирует также Национальный орган контроля – ФГУН ГИСК им. Л. А. Тарасевича, в котором выборочно около 10 % серий проверяют по всем тестам. Все вышеизложенное обеспечивает высокое качество отечественных вакцин БЦЖ и БЦЖ-м.

Форма выпуска. В ампулах, содержащих 0,5 или 1,0 мг препарата БЦЖ (10 или 20 доз соответственно) и 0,5 мг препарата БЦЖ-м (20 доз), в комплекте с растворителем (0,9 % раствором натрия хлорида) по 1,0 или 2,0 мл в ампуле для вакцины БЦЖ соответственно и 2,0 мл в ампуле для вакцины БЦЖ-м.

В одной коробке содержится 5 ампул вакцины БЦЖ или БЦЖ-м и 5 ампул 0,9 % раствора натрия хлорида (5 комплектов).

Условия хранения и транспортирования. Препарат следует хранить при температуре не выше +8 °С. Срок годности вакцин БЦЖ – 2 года и БЦЖ-м – 1 год. Транспортировка всеми видами транспорта при температуре не выше +8 °С.

7.3.1. Техника проведения прививки

Прививки против туберкулеза должен проводить специально обученный медицинский персонал родильного дома, отделения выхаживания недоношенных, детской поликлиники и фельдшерско-акушерского пункта.

Первичную вакцинацию осуществляют здоровым доношенным новорожденным детям на 3–7 день жизни.

Ревакцинации подлежат дети в возрасте 7 и 14 лет с отрицательной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Первую ревакцинацию детей (вакцинированных при рождении) проводят в возрасте 6–7 лет (учащиеся 1-х классов); вторую ревакцинацию детей производят в возрасте 14–15 лет (учащиеся 9-х классов и подростки средних специальных учебных заведений на первом году обучения).

Вакцинацию новорожденных выполняют в утренние часы в специально отведенной комнате после осмотра детей педиатром. Проведение прививок на дому запрещается. В поликлиниках отбор детей, подлежащих прививкам, предварительно проводит врач (фельдшер) с обязательной термометрией в день прививки, с учетом медицинских противопоказаний и данных анамнеза, с обязательным клиническим исследованием крови и мочи. Во избежание контаминации недопустимо совмещение в один день прививки против туберкулеза с другими парентеральными манипуляциями, включая забор крови на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. При несоблюдении требований, предъявляемых к проведению вакцинации, риск поствакцинальных осложнений увеличивается.

Детям, которым не была проведена вакцинация в первые дни жизни, делают прививки в течение первых двух месяцев в детской поликлинике или в другом профилактическом учреждении без предварительной туберкулинодиагностики. Детям старше 2-месячного возраста перед иммунизацией необходима предварительная постановка пробы Манту с 2ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении. Прививки делают детям с отрицательной реакцией на туберкулин. Реакцию считают отрицательной при полном отсутствии инфильтрата (гиперемии) или при наличии уколочной реакции (1 мм). Интервал между пробой Манту и иммунизацией должен быть не менее 3 дней (день учета реакции на пробу Манту) и не более 2 недель. Другие профилактические прививки могут быть выполнены с интервалом не менее 1 мес. до или после прививки против туберкулеза. Вакцину БЦЖ применяют внутрикожно в дозе 0,05 мг в 0,1 мл растворителя, вакцину БЦЖ-м – в дозе 0,025 мг в 0,1 мл растворителя. Ампулы с вакциной перед вскрытием тщательно просматривают.

Препарат не подлежит применению:

- при отсутствии этикетки или при неправильно заполненной этикетке на ампуле;
- при истекшем сроке годности;

- при наличии трещин и насечек на ампуле;
- при изменении физических свойств (сморщивание таблетки, изменение цвета и т.д.);
- при наличии посторонних включений или неразбивающихся хлопьев в разведенном препарате.

Сухую вакцину разводят непосредственно перед употреблением стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида, приложенным к вакцине. Растворитель должен быть прозрачным, бесцветным и не иметь посторонних примесей.

Поскольку вакцина в ампуле находится под вакуумом, то сначала, обтерев спиртом шейку и головку ампулы, надпиливают и осторожно, с помощью пинцета, отламывают место запайки (головку). Только после этого можно надпиливать и отламывать шейку ампулы, завернув надпиленный конец в стерильную марлевую салфетку.

В ампулу с вакциной переносят стерильным шприцем с длинной иглой необходимое количество 0,9 % раствора натрия хлорида. Вакцина должна полностью растворяться в течение 1 мин после 2–3-кратного встряхивания. Не допускается выпадение осадка или образование хлопьев, не разбивающихся при встряхивании. Разведенную вакцину необходимо предохранять от действия солнечного и дневного света (цилиндр из черной бумаги) и употреблять сразу после разведения. Для иммунизации у каждого ребенка применяют отдельный одноразовый стерильный шприц вместимостью 1,0 мл с плотно пригнанными поршнями и тонкими иглами (N0415) с коротким срезом. Перед каждым набором вакцину обязательно тщательно перемешивают с помощью шприца 2–3 раза.

Для одной прививки стерильным шприцем набирают 0,2 мл (2 дозы) разведенной вакцины, затем выпускают через иглу в ватный тампон 0,1 мл вакцины, чтобы вытеснить воздух и подвести поршень шприца под нужную градуировку – 0,1 мл; недопустимо выпускать вакцину в воздух или защитный колпачок иглы, так как это приводит к контаминации окружающей среды и рук вакциниатора живыми микробактериями. Одним шприцем вакцина может быть введена только одному ребенку.

Вакцину вводят строго внутривенно на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча после предварительной обработки кожи 70 % спиртом. Иглу вводят срезом вверх в поверхностный слой кожи. Сначала вводят незначительное количество вакцины, чтобы убедиться, что игла вошла точно внутривенно, а затем – всю дозу препарата (всего 0,1 мл). Введение препарата под

кожу недопустимо, так как при этом формируется холодный абсцесс. При правильной технике введения должна образоваться папула беловатого цвета не менее 7–8 мм, исчезающая обычно через 15–20 мин. Запрещают наложение повязки и обработку места введения вакцины йодом и другими дезинфицирующими растворами.

В комнате для прививок проводится разведение и хранение вакцины в холодильнике (под замком). Лица, не имеющие отношения к иммунизации БЦЖ и БЦЖ-м, в прививочную комнату не допускаются. Запрещается применять шприцы и иглы с истекшим сроком годности и безыгольные инъекторы. После каждой инъекции шприц с иглой и ватные тампоны замачивают в дезинфицирующем растворе (5 % хлорамин), после чего централизованно уничтожаются.

В исключительных случаях разведенная вакцина может быть использована при строгом соблюдении стерильности и защиты от действия солнечного и дневного света в течение 2 ч. Неиспользованную вакцину уничтожают кипячением или погружением в дезинфицирующий раствор (5 % раствор хлорамина). Запрещается применение для других целей инструментов, предназначенных для проведения прививок против туберкулеза.

Реакция на введение вакцины. На месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ и БЦЖ-м развивается специфическая реакция в виде инфильтрата диаметром 5–10 мм с небольшим узелком в центре и с образованием корочки по типу оспенной, в ряде случаев отмечается пустуляция. Иногда в центре инфильтрата появляется небольшой некроз с незначительным серозным отделяемым.

У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4–6 недель. У ревакцинированных местная прививочная реакция развивается через 1–2 недель. Место реакции следует предохранять от механического раздражения, особенно во время водных процедур. Не следует накладывать повязки или обрабатывать место реакции, о чем родители должны быть предупреждены. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2–3 мес., иногда и в более длительные сроки. У 90–95 % привитых на месте прививки должен образоваться поверхностный рубчик диаметром до 10 мм. Наблюдение за привитыми детьми проводят врачи и медицинские сестры общей лечебной сети, которые через 1, 3 и 12 мес. после иммунизации должны проверить прививочную реакцию с регистрацией размера и характера местной реакции:

- папула;
- пустула с образованием корочки (с отделяемым или без него);

- рубчик;
- пигментация и т.п.

Противопоказания к вакцинации БЦЖ и БЦЖ-м. К введению БЦЖ-м – масса тела при рождении менее 2000 г. К введению БЦЖ:

- 1) недоношенность. Масса тела при рождении менее 2500 г;
- 2) острые заболевания:
 - а) внутриутробная инфекция;
 - б) гнойно-септические заболевания;
 - в) гемолитическая болезнь новорожденных, среднетяжелой и тяжелой формы;
 - г) тяжелые поражения нервной системы с выраженной неврологической симптоматикой;
 - д) генерализованные кожные поражения;
- 3) первичное иммунодефицитное состояние, злокачественные новообразования;
- 4) генерализованная БЦЖ-инфекция, выявленная у других детей в семье;
- 5) ВИЧ-инфекция:
 - а) у ребенка с клиническими проявлениями вторичных заболеваний;
 - б) у матери новорожденного, если она не получала во время беременности антиретровирусную терапию.

Детям, освобожденным от прививок в родильном доме, проводят щадящую вакцинацию препаратом БЦЖ-м через 1–6 мес. после выздоровления. При назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят через 12 мес. после окончания лечения.

Вакциной БЦЖ-м прививают:

- в родильном доме – недоношенных новорожденных с массой тела 2000–2500 г, при восстановлении первоначальной массы тела – за день перед выпиской на дом;
- в отделениях выхаживания недоношенных новорожденных лечебных стационаров (второй этап выхаживания) – детей с массой тела 2300 г и более – перед выпиской из стационара домой;
- в детских поликлиниках – детей, не получивших прививку в родильном доме по медицинским противопоказаниям и подлежащих вакцинации в связи со снятием противопоказаний;
- на территориях с удовлетворительной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу – всех новорожденных, на территориях с

заболеваемостью туберкулезом до 80 на 100 000 по решению местных органов здравоохранения – всех новорожденных.

При контакте с инфекционными больными в семье, детском учреждении и т.д. прививки проводят по окончании срока карантина. Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение и учет и привиты после полного выздоровления или снятия противопоказаний. В случае необходимости проводят соответствующие клиничко-лабораторные обследования. В каждом отдельном случае, который не содержится в настоящем перечне, иммунизацию против туберкулеза проводят по разрешению соответствующего врача-специалиста (табл. 5).

Таблица 5

Противопоказания к ревакцинации детей и подростков

Нозологическая форма	Допустимость прививок
1. Инфицированные туберкулезом или туберкулез в прошлом	Противопоказаны
2. Положительная или сомнительная реакция Манту с 2 Е ППД-Л	Противопоказаны
3. Осложненные реакции на предыдущее введение вакцины БЦЖ или БЦЖ-М (келоидные рубцы, лимфадениты и др.)	Противопоказаны
4. Острые заболевания (инфекционные и неинфекционные), включая период не ранее месяца реконвалесценции, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации (ремиссии)	Прививки проводят
5. Аллергические болезни (кожные и респираторные) в стадии обострения или достижения ремиссии по заключению специалистов	После выздоровления
6. Злокачественные болезни крови и новообразования	Противопоказаны
7. Иммунодефицитные состояния. Лечение иммунодепрессантами	По заключению специалиста после иммунологического исследования
8. Беременность (все сроки)	Противопоказаны

Заключение

Целью любой прививки является доставка в человеческий организм вакцины – ослабленного или убитого возбудителя болезни, или похожего на него вещества. В ответ на появление вакцины здоровый организм начинает вырабатывать антитела, которые «охотятся» на возбудителя, и тем самым не дают заразиться. Некоторые вакцины влияют не только на гуморальный, но и на клеточный иммунитет. Чаще всего иммунная система запоминает вакцинный антиген и при повторном попадании возбудителя в организм быстро мобилизует свои силы для его нейтрализации. Эти механизмы лежат в основе невосприимчивости ко многим заболеваниям (иммунитета).

В настоящее время происходит переход на создание рекомбинантных вакцин, т.е. таких препаратов, где действующее начало – чистый единичный белок – получается в результате генно-инженерных манипуляций с отдельными генами микробов. Используя отдельный ген микроба как матрицу, на нем нарабатывают необходимое количество микробного белка, который используют для вакцинации. В такой вакцине полностью отсутствуют другие компоненты вируса и, следовательно, она безопасна для человека.

Вакцины применяются для предупреждения широкого спектра инфекционных заболеваний. На сегодня день известно более 70 видов бактерий, вирусов, простейших и грибов, которые являются возбудителями серьезных заболеваний человека. Уже имеются вакцины против некоторых из этих возбудителей, кроме того, ведутся работы по созданию вакцин для защиты от остальных бактерий и вирусов. С помощью вакцинации на земле ликвидирована натуральная оспа. Значительно уменьшилось число заболеваний корью среди детей (раньше от нее умирало до 30 % малышей, заболевших в возрасте до 3-х лет). Современные вакцины против полиомиелита, кори, дифтерии, краснухи, свинки, гепатитов А и В практически полностью ликвидируют эти заболевания. Сегодня в общей медицинской и ветеринарной практике применяется более 50 вакцин. Искоренить некоторые инфекции и охватить вакцинацией всех детей в мире при существующих вакцинах невозможно. Нужны новые вакцины или их модификации, которые позволили бы существенно упростить календарь прививок. Международная программа вакцинации детей объе-

диняет необходимые для этого усилия. В идеале хотелось бы получить вакцины, которые назначались бы внутрь в первые месяцы жизни, обеспечивали бы пожизненный иммунитет после одной-двух доз, были бы менее реактогенны и более термостабильны, чем существующие. Для решения этих глобальных задач требуются десятилетия, но некоторые достижения уже налицо (в частности, разработка комбинированных вакцин, упрощающих календарь прививок).

Список литературы

1. Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник / Т. И. Анисимова [и др.]. – СПб. : Фолиант. – 2005. – 512 с.
2. Детские болезни / под ред. Н. А. Геппе, Г. А. Лыскиной. – М. : Медицина ; Шико, 2008. – 512 с.
3. Поликлиническая и неотложная педиатрия : учеб. / под ред. А. С. Калмыковой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
4. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / под ред. А. А. Баранова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 592 с.
5. Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней : учеб. пособие / под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 800 с.
6. Туберкулез у детей и подростков / под ред. В. А. Аксеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272 с.
7. URL: <http://topref.ru/referat/104416.html>
8. URL: <http://www.med.uz/privivka/about/types.php>
9. URL: <http://bibliotekar.ru/619/6.htm>
10. URL: <http://meduniver.com/Medical/Microbiology/972.html>
11. URL: <http://microbiologu.ru/mikroorganizmyi/uchenie-ob-immunitete/nezhivyye-inaktivirovannyie-vakt.html>
12. URL: <http://www.eurolab.ua/immunizations/3884/35314/>
13. URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A-%D0%B2%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0>
14. URL: www.therapy.narod.ru/sovr_vac.htm
15. URL: <http://stopspid.ru/info/therapy/id.99>
16. URL: <http://www.telzir.ru/vakcina-protiv-vich/#ixzz32dYpvc9Q>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок

3.1. В список противопоказаний к вакцинации включены следующие состояния (табл. П1).

Таблица П1

Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок

Вакцина	Противопоказания
1. Все вакцины	Сильная реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение
2. Все живые вакцины, в том числе оральная живая полиомиелитная вакцина (ОПВ)	Иммунодефицитное состояние (первичное). Иммуносупрессия, злокачественные новообразования. Беременность
3. БЦЖ	Вес ребенка при рождении менее 2000 г. Келоидный рубец, в том числе после предыдущей дозы
4. АКДС	Прогрессирующие заболевания нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе
5. Живая коревая вакцина (ЖКВ), живая паротитная вакцина (ЖПВ), краснушная, а также комбинированные ди- и три-вакцины (корь-паротит, корь-краснуха-паротит)	Тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды Анафилактические реакции на яичный белок (кроме краснушной вакцины)
6. Вакцина против вирусного гепатита В	Аллергическая реакция на пекарские дрожжи
7. Вакцины АДС, АДС-М, АД-М	Постоянных противопоказаний, кроме упомянутых в пп.1 и 2, не имеют
Примечание. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 2–4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводятся сразу после нормализации температуры.	

3.2. Следует учесть, что наличие противопоказания не означает, что в случае проведения прививки у вакцинированного обязательно возникнет осложнение, речь идет лишь о повышении риска неблагоприятной реакции, что, однако, должно рассматриваться как препятствие к проведению вакцинации в большинстве случаев.

4. Сильные реакции и поствакцинальные осложнения на профилактические прививки.

4.1. Противопоказаниями к проведению профилактических прививок являются сильные реакции и поствакцинальные осложнения на введение предыдущей дозы той же вакцины.

4.2. Сильной реакцией считается наличие температуры выше 40 °С, в месте введения вакцины – отек и гиперемия свыше 8 см в диаметре.

4.3. К поствакцинальным осложнениям относятся тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок:

- анафилактический шок;
- тяжелые генерализованные аллергические реакции (ангионевротический отек), синдромы Стивенса-Джонсона, Лайела, сывороточной болезни;
- энцефалит;
- вакциноассоциированный полиомиелит;
- поражение центральной нервной системы с генерализованными или фокальными остаточными проявлениями, приводящими к инвалидности: энцефалопатия, серозный менингит, неврит, полиневрит, а также проявления судорожного синдрома;
- генерализованная инфекция, остеоит, остеомиелит, вызванные вакциной БЦЖ;
- артрит хронический, вызванный вакциной против краснухи.

5. Иммунодефицитные состояния.

5.1. У больных с первичным иммунодефицитом повышен риск осложнений при использовании живых вакцин. К ним относится вакциноассоциированный полиомиелит при применении живой оральной полиомиелитной вакцины, генерализованные заболевания в ответ на живые вирусные вакцины и БЦЖ. Как правило, клинические проявления иммунодефицитных состояний отсутствуют при введении БЦЖ в роддоме и редко проявляются к моменту вакцинации ребенка АКДС + ОПВ в возрасте 3 месяцев, а поголовное исследование на наличие иммунодефицита нереально. Состояниями, заставляющими думать о первичном иммунодефиците, являются:

- тяжелое, особенно рецидивирующее гнойное заболевание;
- парапроктит, аноректальный свищ;
- наличие упорного кандидоза полости рта (молочницы) или других слизистых и кожи;
- пневмоцистная пневмония;
- упорная экзема, в том числе себорейная;
- тромбоцитопения;
- наличие в семье иммунодефицита.

Детей с такими состояниями надо обследовать иммунологически и при выявлении иммунодефицита заменить живую вакцину на инактивированную. Также поступают при невозможности проведения обследования. БЦЖ не следует вводить новорожденным детям, в семье которых есть или погибали дети с признаками иммунодефицитного состояния.

5.2. Детей с иммунодефицитом, связанным со злокачественными заболеваниями лимфоидной системы и (или) иммуносупрессией, прививают живыми вакцинами после наступления ремиссии, не ранее чем через 3 месяца по окончании иммуносупрессивной терапии. При введении в более ранние сроки убитых вакцин (например, против гепатита В) целесообразно провести серологический контроль.

5.3. Детям от инфицированных ВИЧ матерей оральную полиовакцину (ОПВ) следует заменить на инактивированную (ИПВ) и воздержаться от введения БЦЖ до возраста 18 месяцев, когда будет уточнен его ВИЧ-статус. Коревую и другие живые вакцины этим детям вводят, несмотря на риск выраженной реакции, поскольку корь у инфицированных ВИЧ течет очень тяжело.

5.4. Инактивированные вакцины детям со всеми формами иммунодефицита вводят как обычно, у них целесообразно оценить иммунный ответ и ввести дополнительную дозу вакцины в случае его слабой выраженности.

5.5. Дозой кортикостероидных препаратов, вызывающей иммуносупрессию, является для преднизолона 2 мг/кг/сут. (или 20 мг/сут. для детей с весом более 10 кг), принимаемой в течение 14 дней и более; введение живых вакцин этим детям допускается через 1 месяц и более после окончания терапии. Использование такой дозы в течение менее 2 недель или меньших доз в течение более длительного периода не ведет к развитию выраженной иммуносупрессии, так что введение живых вакцин возможно сразу по окончании курса лечения. Использование поддерживающих доз стероидов, а также ингаляционное, местное или внутрисуставное их применение не является противопоказанием к введению любых вакцин.

5.6. Противопоказано введение живых вакцин беременным, что связано не столько с опасностью их тератогенного влияния (подобных случаев в мировой литературе не описано), сколько с возможностью связать с вакцинацией рождение неполноценного ребенка, например, с врожденным дефектом или наследственным заболеванием. После введения краснушной вакцины женщинам детородного возраста назначаются противозачаточные средства в течение 2 месяцев. В случае введения этой вакцины при недиагностированной беременности, ее прерывание не проводится.

5.7. Диагноз иммунодефицитного состояния требует наличия соответствующей клинической картины (в первую очередь, тяжелых повторных бактериальных, грибковых или оппортунистических инфекций). Его постановка у детей без соответствующих клинических проявлений только

на основании частых ОРЗ, общей астении, состояния реконвалесценции и других подобных признаков не может считаться обоснованной, такие дети должны прививаться в обычном порядке.

5.8. Неправомерен отказ от вакцинации ребенка без соответствующей клинической картины (в первую очередь, тяжелых повторных бактериальных грибковых или оппортунистических инфекций).

5.9. Неправомерен отказ от вакцинации ребенка без соответствующей клинической картины, у которого выявлены отклонения показателей иммунного статуса, не достигающих уровней, характерных для конкретного иммунодефицитного состояния. Нерезкое снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов, изменения в соотношении субпопуляций лимфоцитов, снижение численности Т-клеток и т.д. закономерно возникают при различных заболеваниях и состояниях, не достигая пороговых уровней и не сопровождаясь соответствующими клиническими проявлениями. Эти состояния не должны отождествляться с иммунодефицитами, их патологическое значение не доказано, они чаще всего отражают циклические колебания весьма динамических иммунологических параметров во время болезни и реконвалесценции.

6. Противопоказания для введения БЦЖ.

6.1. Противопоказанием для введения БЦЖ является недоношенность (вес при рождении менее 2000 г.), что связано не с опасностью вакцины для ребенка, а с тонкостью его кожи, затрудняющей внутрикожное введение вакцины. Эти дети (как и не получившие вакцину БЦЖ из-за заболевания) должны быть привиты до выписки из отделения второго этапа выхаживания.

6.2. Ревакцинация БЦЖ не проводится детям с келоидными рубцами, в том числе и на месте первого введения этой вакцины, так как это часто приводит к развитию обезображивающего рубца.

7. Противопоказания для коклюшного компонента (АКДС).

7.1. У детей с прогрессирующими заболеваниями нервной системы повышен риск осложнений со стороны ЦНС (судорог), и поэтому АКДС заменяется на АДС.

7.2. Противопоказанием к введению коклюшного компонента являются афебрильные судороги; такие дети должны обследоваться на предмет выявления эпилепсии, прививки проводят им после уточнения диагноза на фоне противосудорожной терапии.

7.3. Наличие фебрильных судорог при введении предыдущей дозы вакцины не является противопоказанием к введению АКДС; после ее введения целесообразно назначение парацетамола (10–15 мг/кг 3–4 раза в день) в течение 1–2 суток.

7.4. Вакцины АДС и АДС-м постоянных противопоказаний не имеют, при эпидемиологической необходимости их можно вводить на фоне острого заболевания. В случае сильной реакции на предыдущую дозу этих

вакцин повторная доза вводится на фоне применения стероидов (преднизолон внутрь 1–1,5 мг/кг/сут. за день до и сразу после прививки).

8. Противопоказания к введению живых вирусных вакцин (помимо иммунодефицитов).

8.1. Коревая, краснушная и паротитная вакцины не вводятся лицам с тяжелыми аллергическими реакциями на аминокликозиды, о чем следует осведомиться перед проведением прививки, несмотря на редкость этих реакций.

8.2. Зарубежные препараты коревой и паротитной вакцин готовятся на куриных эмбрионах, и поэтому их не вводят лицам с анафилактическими реакциями на куриный белок (немедленная шоковая реакция или отек тканей лица и гортани). Отечественные коревая и паротитная вакцины готовятся на яйцах японских перепелов, хотя это противопоказание к ним напрямую не относится, следует иметь в виду возможность перекрестных аллергических реакций.

9. Противопоказания к введению вакцин против гепатита В.

9.1. Эти вакцины готовятся в культуре дрожжей, антигены которых, несмотря на тщательную очистку, могут вызвать анафилактическую реакцию у отдельных лиц с сенсibilизацией к пекарским дрожжам; их выявление несложно – это лица, у которых хлеб и другие содержащие дрожжи продукты вызывают аллергические реакции.

9.2. Хотя рядом убедительных исследований было доказано отсутствие связи между вакцинацией против гепатита В и развитием рассеянного склероза, не исключено, что введение вакцины может обострить латентно текущее заболевание; в связи с этим в наставлениях к вакцине предприятиями-производителями указывается на необходимость осторожного подхода при проведении прививки больным с ремиссией рассеянного склероза.

10. Острые заболевания.

10.1. Плановая вакцинация в случае острого заболевания откладывается до выздоровления (или периода реконвалесценции), хотя опыт проведения прививок по эпидемическим показаниям в таких случаях показал хорошую иммуногенность и низкую реактогенность вакцин. Это связано с тем, что развитие осложнения основного заболевания или его неблагоприятный исход могут быть истолкованы как следствие проведенной вакцинации. Врач определяет необходимый интервал (в пределах 2–4 недель), руководствуясь, в первую очередь, степенью риска развития осложнения заболевания.

10.2. Перенесших менингококковый менингит и другие острые тяжелые заболевания нервной системы прививают через более длительные интервалы (до 6 месяцев от начала болезни) после стабилизации остаточных изменений, которые при более ранней вакцинации могут быть истолкованы как ее последствия.

11. Хронические болезни.

11.1. Вакцинация не проводится во время обострения хронической болезни: она откладывается до наступления ремиссии – полной или максимально достижимой, в том числе на фоне поддерживающего лечения (кроме иммуносупрессивного).

11.2. Вакцинацию детей с отклонениями в состоянии здоровья не следует обозначать как «щадящую вакцинацию», поскольку речь идет не об использовании какой-то другой вакцины или снижении ее дозы, а о выборе оптимального времени прививки и лекарственном «прикрытии». Неправомерен и термин «подготовка к вакцинации», используемый нередко при назначении витаминов, «общеукрепляющих» и других подобных средств «ослабленному ребенку»; в отсутствие обострения хронической болезни следует провести вакцинацию, назначив необходимые средства.

12. Состояния, не являющиеся противопоказаниями к вакцинации, но требующие особого подхода.

12.1. Детей с гемофилией из-за опасности кровотечения при внутримышечном введении вакцинируют подкожно с использованием очень тонких игл в область, где можно прижать место инъекции (например, тыл стопы или кисти); иглу вводят параллельно костной плоскости. Внутримышечное введение АКДС (что предпочтительно) осуществляют в мышцы дорзальной поверхности предплечья. Вакцинацию убитыми вакцинами лучше проводить на фоне введения препаратов факторов свертываемости, тактика вакцинации живыми вакцинами определяется с учетом введения этих препаратов, которые могут содержать антитела к соответствующим вирусам [6].

12.2. Вакцинацию живыми вирусными вакцинами детей, получивших препараты крови, проводят с интервалами, приведенными в табл. П2.

Таблица П2

Интервалы для введения живых вакцин (кроме полиомиелитной) после препаратов крови

Препараты крови	Доза	Интервал
Иммуноглобулин против: – гепатита А, гепатита В, столбняка, кори; – кори (3,0 мл); – бешенства (Имогам Раж)	1 доза 2 дозы 12,5 Ед/кг	3 мес. 5 мес. 6 мес.
Отмытые эритроциты	10 мл/кг	0
Эритроцитарная масса	10 мл/кг	3–5 мес.
Цельная кровь	10 мл/кг	6 мес.
Плазма, тромбоцитарная масса	10 мл/кг	7 мес.
Иммуноглобулин для внутривенного введения	300–400 мг/кг 750 мг/кг 1000 мг/кг > 1500 мг/кг	8 мес. 9 мес. 10 мес. 11 мес.

Это связано с тем, что препараты крови содержат антитела против вирусов кори, паротита и краснухи, которые препятствуют размножению живых вакцинных вирусов в организме вакцинируемого. Такая отсрочка не повышает риска заболевания, так как наличие антител в крови защищает ребенка от заболевания

Ребенок, получивший живую вирусную вакцину, считается непривитым в случае введения ему в сроки до 2 недель после прививки иммуноглобулина, плазмы или крови. Он должен получить повторную прививку через интервал, приведенный в табл. П2.

На приживаемость живой вакцины против полиомиелита в кишечнике, а также на результаты использования инактивированных вирусных и бактериальных вакцин антитела, содержащиеся в препаратах крови, не влияют. Для экстренной профилактики гепатитов А и В вакцины вводят одновременно с препаратами иммуноглобулинов.

12.3. Детям, родившимся с весом ниже 1500 г у матерей-носителей HbsAg, наряду с вакциной против гепатита В рекомендуется одновременно в первые 12 ч жизни вводить специфический иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ.

12.4. Поскольку оперативное вмешательство представляет собой сильное стрессовое воздействие, способное влиять на иммунные реакции, иммунизацию без крайней необходимости проводить раньше чем через 3–4 недели не следует. В случае предстоящей плановой операции прививки следует провести не позже чем за 1 месяц до операции. Для профилактики гепатита В вакцинацию проводят до или, в крайнем случае, сразу после операции (переливания крови).

13. Ложные противопоказания к вакцинации

13.1. Противопоказания, указанные в табл. П1, встречаются реже чем у 1 % детей. Не намного чаще выявляются состояния, которые требуют не «отвода», а лишь отсрочки иммунизации. На практике, даже в регионах с высоким уровнем охвата прививками, дети нередко «отводятся» от вакцинации (постоянно или на длительные сроки), не имея противопоказаний. Основными причинами таких отводов являются перинатальная энцефалопатия, аллергия и анемии. Отказы родителей, на которые часто ссылаются в регионах с низким уровнем охвата прививками, имеют место менее чем в 1 % случаев. Все эти состояния должны рассматриваться как ложные противопоказания (табл. П3). Использование педиатром перечисленных в табл. П3 и иных ложных противопоказаний должно рассматриваться как свидетельство его некомпетентности в вопросах иммунопрофилактики со всеми вытекающими отсюда мерами.

Ряд состояний этого списка, однако, ставит перед педиатром определенные диагностические и терапевтические задачи, решение которых вполне возможно до проведения прививок.

Ложные противопоказания к вакцинации

Состояния	Указания в анамнезе на
Перинатальная энцефалопатия	недоношенность
Стабильные неврологические состояния	гемолитическая болезнь новорожденных
Аллергия, астма, экзема	сепсис
Анемии	болезнь гиалиновых мембран
Увеличение тени тимуса	
Врожденные пороки	поствакцинальные осложнения в семье
Дисбактериоз	аллергия в семье
Поддерживающая терапия	эпилепсия в семье
Стероиды местного применения	внезапная смерть в семье

13.2. Перинатальная энцефалопатия – собирательный термин, обозначающий повреждение ЦНС травматического и/или гипоксического генеза, ее острый период заканчивается в течение первого месяца жизни. В практике этот термин используют (нередко у 80–90 % детей первых месяцев жизни) и как диагноз для обозначения непрогрессирующих остаточных расстройств (мышечная дистония, нарушения периодичности сна и бодрствования, запаздывание становления статических и моторных функций и др.). Если педиатру неясен характер изменений ЦНС, он направляет ребенка к невропатологу для исключения прогрессирующего процесса, после чего он сам принимает решение о проведении вакцинации.

13.3. Стабильные неврологические состояния не несут в себе риска осложнений вакцинации, о чем говорит опыт прививок детей с ДЦП, болезнью Дауна и другими подобными состояниями.

13.4. Анемия – нетяжелая, алиментарного генеза не должна быть причиной отвода от прививки, после которой ребенку назначают соответствующее лечение. Тяжелая анемия требует выяснения причины с последующим решением вопроса о времени вакцинации.

13.5. Дисбактериоз как диагноз оправдан только у больного с расстройством стула на фоне массивной антибиотикотерапии, когда вопрос о прививке не возникает до выздоровления. У ребенка с нормальным стулом диагноз «дисбактериоз» не имеет под собой каких-либо оснований; при неустойчивом стуле речь обычно идет о непереносимости молочного сахара или синдроме раздражимой кишки. В этих случаях факт количественных или качественных отклонений микробной флоры кала от «нормы» не может являться поводом для отвода от прививки или ее отсрочки.

13.6. Увеличение тени тимуса на рентгенограмме выявляется обычно случайно при обследовании по поводу ОРЗ, оно является анатомическим вариантом либо результатом его постстрессовой гиперплазии. Та-

кие дети хорошо переносят прививки, дают нормальный иммунный ответ, а частота поствакцинальных реакций у них не больше, чем у детей без видимой тени вилочковой железы. Срок вакцинации определяется течением заболевания, по поводу которого был сделан снимок.

13.7. Аллергические заболевания являются скорее показанием к вакцинации, чем противопоказанием, поскольку у этих детей инфекции протекают особенно тяжело (например, коклюш у больного астмой). Педиатр, консультируя такого ребенка с аллергологом, должен ставить вопрос не о допустимости прививок, а о выборе оптимального времени их проведения и необходимости лекарственной защиты (противогистаминные препараты при кожных формах атопии, ингаляции стероидов и бета-агонистов при астме).

13.8. Врожденные пороки развития, в том числе пороки сердца, не являются поводом для отвода от прививок в отсутствие других причин, они проводятся по достижении компенсации имеющихся расстройств.

13.9. Поддерживающее лечение хронического заболевания антибиотиками, эндокринными препаратами, сердечными, противоаллергическими, гомеопатическими средствами и т.д. само по себе не должно служить поводом для отвода от прививок.

13.10. Местное применение стероидов в виде мазей, капель в глаза, спреев или ингаляций не сопровождается иммуносупрессией и не препятствует вакцинации (см. п. 5.5).

13.11. Анамнестические данные о тяжелых заболеваниях не должны служить поводом для отсрочки прививок: дети первых месяцев жизни, перенесшие тяжелые заболевания (сепсис, гемолитическую анемию, пневмонию, болезнь гиалиновых мембран и др.) и поправившиеся от них, вакцинируются в обычном порядке.

13.12. Неблагоприятный семейный анамнез не должен служить поводом для отвода от прививок. Внезапная смерть сибса в поствакцинальном периоде также не является противопоказанием для проведения вакцинации. Лишь наличие в семье больного с симптомами иммунодефицита требует обследования новорожденного до введения ему БЦЖ и использования инактивированных вакцин вместо живых.

Учебное издание

**Мельников Виктор Львович,
Митрофанова Наталья Николаевна**

Вакцины, вакцинопрофилактика

Редактор *А. Г. Темникова*
Компьютерная верстка *Н. В. Ивановой*
Дизайн обложки *А. А. Стаценко*

Подписано в печать 10.04.2015.
Формат 60×84¹/₁₆. Усл. печ. л. 4,42.
Тираж 70. Заказ № 329.

Издательство ПГУ
440026, Пенза, Красная, 40.
Тел./факс: (8412) 56-47-33; e-mail: iic@pnzgu.ru