Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекции)

Харсеева Г.Г.,
Тюкавкина С.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Вакцинопрофилактика в настоящее время является наиболее доступным и экономичным способом снижения заболеваемости и смертности от многих инфекций, улучшения качества и продолжительности жизни человека с практически идеальным соотношением пользы и риска среди всех медицинских процедур. В лекции рассмотрены краткая история вакцинологии, основные понятия, используемые в вакцинопрофилактике, особенности эпидемического процесса и связанные с этим особенности вакцинации на современном этапе. Описан принципиальный состав вакцин и их классификации в зависимости от способа получения и типа иммуногена, а также по количеству компонентов, способу введения, цели применения. Дано понятие о Национальном календаре профилактических прививок РФ; изложены принципы обеспечения безопасности пациента при проведении иммунизации в целях максимального снижения риска развития побочных проявлений после иммунизации, причины их развития и основные виды; охарактеризованы принципы вакцинации людей с сопутствующими заболеваниями. Особое место занимает рассмотрение механизмов формирования поствакцинального иммунитета, методов оценки его напряженности и в целом эффективности вакцинации. Лекция может быть полезна как студентам медицинских вузов, так и врачам различных специальностей: эпидемиологам, бактериологам, педиатрам и инфекционистам.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн – Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю.; сбор и обработка материала – Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю.; написание текста – Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю.; редактирование – Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю.

Для цитирования: Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 106–118. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118>

Статья поступила в редакцию 06.03.2020. Принята в печать 02.07.2020.

Ключевые слова:

вакцинопрофилактика, вакцины, побочные проявления после иммунизации, поствакцинальный иммунитет

Fundamentals basics. assessment of artificial active immunity (material for preparing the lecture)

Kharseeva G.G.,
Tyukavkina S.Yu.

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the
Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

Preventive vaccination is currently the most available and affordable way to decrease the incidence of many infections and associated mortality improving the quality and duration of life with a practically ideal risk-benefit ratio among all medical procedures. The lecture offers an overview of brief history of vaccinology, basic concepts of preventive vaccination, specifics of epidemic processes, and related peculiarities of vaccination in our days. Essential composition of vaccines is described as well as their classification depending upon the immunogen production procedure and type, the number of components, introduction method, and their purpose. The concept of the RF National Calendar of preventive vaccination is explained together with the fundamentals of ensuring the patient's safety during vaccination in order to minimize the risk of adverse events following immunization (AEFI), the causes of AEFI and their main types; the principles of vaccination for patients with

Keywords:

vaccination, vaccine, side effects after immunization, post-vaccination immunity

concomitant diseases are disclosed. Special attention is devoted to the discussion of mechanisms behind the formation of artificial active immunity, the ways to estimate the immunity level and overall vaccination effectiveness. The lecture may be useful both for students of medicine and doctors of various specialties: epidemiologists, bacteriologists, pediatricians, and infectologists.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the lecture – Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu.; the collection and processing of the material – Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu.; writing a text – Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu.; editing – Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu.

For citation: Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu. Fundamentals basics. assessment of artificial active immunity (material for preparing the lecture). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 106–118. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118> (in Russian)

Received 06.03.2020. **Accepted** 02.07.2020.

Вакцинология – это раздел биомедицины, занимающийся разработкой, оценкой эффективности и безопасности вакцин – медицинских препаратов, предназначенных для создания искусственного активного противоинфекционного иммунитета. Термин «вакцинология» впервые был предложен автором инактивированной полиомиелитной вакцины, вирусологом Джонасом Эдвардом Солком на Международной конференции по сравнительной вирусологии в 1970-е гг. [1, 2]. Вакцинология является прикладной отраслью, использующей достижения различных областей медицинской науки, прежде всего микробиологии, иммунологии, эпидемиологии, а также молекулярной биологии, генетики, биотехнологии и биоинформатики [3].

Одним из важнейших разделов вакцинологии является вакцинопрофилактика, которая представляет систему мероприятий, регламентирующих массовое применение вакцин с целью создания поствакцинального иммунитета у населения. Она является наиболее доступным, экономичным способом снижения заболеваемости и смертности от многих инфекций и в конечном итоге позволяет улучшить качество и продолжительность жизни человека. С помощью массовой плановой вакцинопрофилактики глобально ликвидирована натуральная оспа (последний случай оспы выявили 26 октября 1977 г. у жителя Сомали) [2–4].

Наличие эффективных вакцин и рациональное их применение позволили выделить понятие «инфекции, управляемые средствами иммунопрофилактики» и контролировать заболеваемость большинства социально значимых инфекций: кори, полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и др. В то же время не удалось получить высокоэффективные вакцины для предупреждения таких распространенных и опасных инфекционных заболеваний, как ВИЧ-инфекция, туберкулез и малярия.

В 1974 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла Расширенную программу иммунизации (РПИ) населения с целью массовой, регулярной вакцинации против основных детских инфекций. РПИ неоднократно расширялась и уточнялась. Сначала ставили задачу снижения заболеваемости корью, полиомиелитом, коклюшем, дифтерией, столбняком, туберкулезом и смертности от этих болезней. Затем была поставлена задача глобальной ликвидации полиомиелита к 2000 г. Эту дату впоследствии

неоднократно переносили. РПИ предусматривает постоянное увеличение числа вакцин, включаемых в Национальный календарь прививок. Ожидают, что к 2025 г. в практике здравоохранения будут использовать не менее 27 (развитые страны) и 37 (развивающиеся страны) вакцин. В настоящее время РПИ преобразована в глобальную программу ВОЗ «Вакцины и иммунизация», ее девиз: «Мир, в котором все люди риска защищены против инфекций, предупреждаемых вакцинацией» [3].

Краткая история вакцинологии

Возможность формирования невосприимчивости к инфекционным болезням была известна на протяжении многих столетий, однако становление вакцинологии как самостоятельной отрасли медицинской науки произошло в конце XVIII – начале XIX в., и прежде всего оно связано с работами Эдварда Дженнера и Луи Пастера [1, 4].

Английский врач Дженнер, узнав о том, что доярки, ухаживавшие за больными коровьей оспой животными, практически не болеют натуральной оспой, потратил несколько лет на создание препарата, который бы эффективно и относительно безопасно защищал человека от этой особо опасной инфекции. Получив такой препарат из содержимого пустулы с руки женщины, заразившейся коровьей оспой, он привил им 8-летнего мальчика в 1796 г. Через 1,5 мес мальчику ввели материал от больного натуральной оспой и он не заболел. С 1798 г. метод Дженнера стал массово использоваться в английской армии и на флоте, а затем – в Европе и США. В России впервые прививку от натуральной оспы сделала императрица Екатерина II себе и своему сыну наследнику Павлу. По официальной версии, материал был взят у сына придворного вахмистра 6–7 лет, который получил затем дворянство и фамилию Оспенный. Мечтой каждого придворного стало получить не титул, звание или имение, а «оспинку от императрицы». Вскоре вслед за императрицей «инокулировались» около 140 аристократов [2, 4].

Почти 100 лет спустя Луи Пастер показал, что вирулентность «диких» штаммов различных видов микроорганизмов, циркулирующих в естественных условиях обитания, можно целенаправленно снизить практически до безопасного для человека или животных состояния путем

длительного воздействия неблагоприятных экспериментальных условий. Пастер назвал получаемые препараты вакцинами (от лат. *vassa* – корова) и доказал возможность их использования для создания защиты от соответствующих инфекций. Принцип приготовления ослабленных штаммов получил название «аттенуация». В 1886 г. в Одессе была открыта первая в Российской империи и вторая в мире Пастеровская станция, где под руководством И.И. Мечникова и Н.Ф. Гамалеи была организована вакцинация против бешенства. Почти одновременно с Одессой Пастеровские станции открылись в Санкт-Петербурге, Москве и других городах [1, 4].

В 1921 г. микробиолог Альбер Кальметт и ветеринар Камиль Герен разработали во Франции первую вакцину для человека на основе штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной бациллы – БЦЖ (*Bacille bilie' Calmette-Gue'rin*, BCG), которая и по сей день является единственным препаратом для иммунопрофилактики туберкулеза.

На протяжении первой половины XX в. были созданы новые типы вакцинных препаратов. Возможность создания вакцин из инактивированных (убитых) бактерий была показана Э. Салмоном и Т. Смитом, а использовать для вакцинации обезвреженные формалином бактериальные белковые токсины (анатоксины) предложил французский иммунолог Г. Рамон [1, 2].

Советский ученый П.Ф. Здродовский впервые предложил применять для вакцинации очищенный препарат дифтерийного анатоксина, осажденный на адьюванте – гидрате окиси алюминия. Это позволило значительно повысить иммуногенные свойства анатоксина. Создание новых адьювантов рассматривают как важный элемент развития вакцинологии. П.Ф. Здродовским были разработаны и основы графика вакцинации против дифтерии с обязательной последующей ревакцинацией [2, 4]. Больших успехов в этот период добились и другие отечественные ученые, получившие живые вакцины против полиомиелита (М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев), чумы (Н.Н. Жуков-Вережников, М.П. Покровская), бруцеллеза (П.Ф. Здродовский, П.А. Ворошилова), кори, эпидемического паротита (А.А. Смородинцев, В.М. Жданов), гриппа (А.А. Смородинцев, В.М. Жданов) и др. [1].

С 1980 г. для конструирования вакцин начали активно использовать методы генетической инженерии: рекомбинантные ДНК, секвенирование ДНК, моноклональные антитела, методы обратной вакцинологии, системы обратной генетики и технологии на основе рекомбинантных белков, воспроизводимых в растениях [1, 2, 5].

Особенности вакцинации на современном этапе

К настоящему времени накопились важные данные, которые обязательно следует учитывать при разработке тактики вакцинации населения. Прежде всего выраженный эффект достигается только в тех случаях, когда в рамках календаря прививок иммунизируется не менее 95% детского населения; хроническая патология не является противопоказанием к вакцинации, а многократное введение вакцин не приводит к «иммунологическому параличу» [2, 6].

Актуальным направлением становится разработка селективных и индивидуальных графиков вакцинации, учитывающих особенности формирования поствакцинального иммунитета у людей с хронической патологией, повышенным риском осложнений, не привитых в соответствии с общим графиком [1, 7].

На современном этапе задачи вакцинопрофилактики значительно осложняются рядом особенностей эпидемического процесса, такими как формирование вакцинозависимости населения, появление новых высокопатогенных возбудителей, установление этиологической роли микроорганизмов в возникновении ряда соматических заболеваний (например, гастриты, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*), увеличение случаев зооантропонозных инфекций, в том числе гриппа, вирусного гепатита Е, бешенства. Настораживает рост заболеваемости «старыми», или «возвращающимися» инфекциями, успешно сдерживаемыми средствами вакцинопрофилактики многие десятилетия. Яркими примерами являются эпидемии дифтерии и полиомиелита со смертельными исходами на рубеже XX–XXI вв., возникновение в ряде стран эпидемии кори, увеличение инфицированности и заболеваемости туберкулезом и др. [2, 6]. Этому способствует ряд объективных причин:

- ослабление систем здравоохранения в странах с переходной экономикой;
- снижение общего числа охвата населения прививками в конце 1980-х гг. (менее 70%);
- увеличение миграции населения, региональные конфликты;
- появление лекарственно-устойчивых форм микроорганизмов, особенно у возбудителя туберкулеза;
- распространение полирезистентных условно-патогенных микроорганизмов в лечебно-профилактических организациях;
- увеличение числа ВИЧ-инфицированных.

Состав и типы вакцин

Вакцины – это медицинские иммунобиологические препараты, предназначенные для создания активного искусственного иммунитета к возбудителям инфекционных болезней и их токсинам. Вакцины входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых специально регулируется законодательством РФ [1–5].

Принципиальный состав вакцины включает иммуноген и вспомогательные компоненты, в ряде случаев – балластные субстанции:

- 1) иммуноген – основной (обязательный) компонент: корпускулярная или растворимая субстанция, несущая на себе химические структуры, аналогичные компонентам возбудителя, ответственная за выработку поствакцинального иммунитета;
- 2) вспомогательные компоненты, наличие которых в разных вакцинах варьирует:
 - адьюванты (лат. *adjuvans* – помогающий, поддерживающий) – соединения, усиливающие иммуно-

- генность препарата, – гидрат окиси алюминия, полиоксидоний и др.;
 - стабилизаторы – вещества, обеспечивающие стабильность антигена (иммуногена) и предотвращающие его распад, – альбумин, сахароза, лактоза;
 - консерванты – вещества, обеспечивающие стерильность вакцин, – мертиолят, формальдегид, антибиотики (неомицин, канамицин и др.);
- 3) балластные (нежелательные) вещества (компоненты разрушенных микробных клеток, питательных сред, культур клеток, яичный белок, на которых культивируют микроорганизмы).

Классификация вакцин

В зависимости от способа получения и типа иммуногена выделяют:

- 1) вакцины традиционные – цельномикробные и целновирионные; они состоят из бактерий или вирусов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность; могут быть живыми (аттенуированными) и инактивированными (убитыми);
- 2) вакцины на основе антигенных комплексов разрушенных микроорганизмов или получаемые путем обезвреживания продуктов жизнедеятельности бактерий – белковых экзотоксинов (химические):
 - субъединичные;

- расщепленные (сплит-вакцины);
 - виросомальные;
 - анатоксины;
- 3) генно-инженерные (рекомбинантные, химерные) вакцины:
- рекомбинантные векторные;
 - рекомбинантные живые;
 - экспериментальные ДНК-вакцины;
 - экспериментальные вакцины на основе технологии «обратная вакцинология»;
- 4) экспериментальные синтетические – химические аналоги протективных белков, полученные методом прямого химического синтеза.

Существуют также классификации по количеству компонентов, способу введения, цели применения (см. таблицу).

Живые вакцины

В производстве живых вакцин (ЖВ) используют аттенуированные штаммы микроорганизмов, получаемые разными способами:

- путем пассирования через невосприимчивых животных или культивирования в неблагоприятных условиях для данного микроорганизма;
- отбор спонтанных авирулентных мутантов от больных людей или животных;
- использование методов генной инженерии.

Классификация вакцин

Группы вакцинных препаратов	Примеры
<i>По количеству возбудителей, против которых используются</i>	
Моновалентные (простые) – против одного возбудителя	Коревая; паротитная; БЦЖ
Поливалентные – против нескольких штаммов/серотипов одного вида возбудителя	Трехвалентная полиомиелитная вакцина к серотипам 1, 2, 3; пневмо-23 к 23 серотипам пневмококков
Комбинированные – содержащие компоненты для создания иммунитета более чем к одной инфекции (с сочетанием от 2 до 6 компонентов)	АКДС-вакцина, Инфанрикс (коклюш, дифтерия, столбняк); Бубо-кок (коклюш, дифтерия, столбняк, гепатит В); Пентаксим (коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, ХИБ); Инфанрикс-гекса (коклюш, дифтерия, столбняк, гепатит В, полиомиелит, ХИБ)
<i>По способу введения в организм</i>	
Накожные	Живые вакцины против особо опасных инфекций
Внутрикожные	Живые бактериальные вакцины: БЦЖ, чумная
Подкожные	Живые коревая, паротитная, краснушная, против желтой лихорадки, все инактивированные вакцины
Внутримышечные	Сорбированные вакцины: АДС, против гепатита В
Интраназальные	Живая гриппозная вакцина Ультрагивак
Пероральные	Живая полиомиелитная, ротавирусная
Экспериментальные съедобные (растительные)	Вакцины на основе трансгенных растений, в геном которых встроены фрагменты генома патогенного микроорганизма
<i>По цели применения</i>	
Плановая иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в рамках Национального календаря прививок	АКДС (против коклюша, дифтерии, столбняка), БЦЖ-М (туберкулеза)
Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний по эпидемическим показаниям	Менингококковая А+С, Хаврикс (гепатит А)
Терапия различной патологии	Лечение хронических инфекций в период ремиссии (бруцеллеза, стафилококковой, герпетической инфекции и др.) Экспериментальные противоопухолевые и алерговакцины

Важными требованиями к таким штаммам являются генетическая стабильность и наличие генетических маркеров, позволяющих отличить их от «диких» вариантов штаммов, циркулирующих в естественных условиях обитания. Они также должны обладать постоянством биологических свойств, слабой остаточной вирулентностью и обеспечивать невосприимчивость к инфекции у большей части населения при однократном введении вакцины.

Штаммы микроорганизмов, используемые для производства ЖВ, культивируют в реакторах с жидкими питательными средами или биологических объектах с автоматическим контролем оптимальных технологических параметров (температура, давление, расход воздуха, концентрация питательных веществ и др.). После достижения достаточного количества микроорганизмов приступают к очистке и концентрации препарата, розливу по ампулам и флаконам. Возможны варианты использования препаратов в жидкой форме или после лиофильного высушивания. Жидкие вакцины нельзя подвергать замораживанию, поскольку это уменьшает активность препарата и повышает его реактогенность за счет выхода отдельных компонентов в жидкую фазу. Леофильное высушивание обеспечивает высокую стабильность препарата и снижает концентрацию некоторых примесей.

ЖВ, как правило, стимулируют формирование прочного и напряженного иммунитета, в том числе и мукозального, поскольку введенные в состав препарата микроорганизмы репродуцируются в организме хозяина. При этом иммунитет развивается не только по антителозависимому, но и Т-лимфоцит-зависимому типу. Возникает он уже после однократного введения препарата. Это выгодно отличает ЖВ от вакцин другого типа.

Однако у ЖВ есть ряд серьезных недостатков. Прежде всего это возможность развития серьезных побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) (например, вакциноассоциированного инфекционного процесса, анафилактического шока). Помимо этого, необходимость соблюдения холодовой цепи (хранение и транспортировка при температуре 4–8 °С) для поддержания стабильности препарата; противопоказания к введению ЖВ людям с иммунодефицитами и беременным; необходимость исключения приема антимикробных препаратов за 1–2 дня до прививки и в течение 1 нед после нее.

Примеры ЖВ: полиомиелитная, коревая, паротитная, против краснухи, БЦЖ.

Традиционные инактивированные, или убитые, вакцины

Препараты данного типа получают на основе бактериальных клеток или вирионов, которые теряют в результате специальной обработки (инактивации) свою вирулентность, но при этом сохраняют целостность и структуру антигенов (цельноклеточные и цельновирионные вакцины соответственно).

Штаммы, используемые для их производства, чаще всего являются вирулентными и имеют полный комплекс антигенов, причем не только протективных, но и балластных.

После этапов культивирования, очистки и концентрации проводится инактивация, для которой используют растворы химических соединений (формалин, мертиолят, этиловый спирт) или физические факторы – высокотемпературные, лучевые и др. Далее проводят фасовку и для ряда вакцин лиофилизацию.

Очевидными преимуществами таких вакцин являются отсутствие такого серьезного ПППИ, как вакциноассоциированная инфекция; хорошая способность к ассоциации с другими компонентами; стабильность и относительная дешевизна производства. Однако они обладают более выраженной реактогенностью, связанной с остаточной токсичностью препаратов и наличием в них консервантов; менее иммуногенны, не запускают формирование полноценного Т-лимфоцит-зависимого иммунитета. Защитный уровень антител, предохраняющий привитых от заболевания или снижающий его тяжесть, создается обычно при введении 2–3-й дозы препарата.

Примеры: вакцины против гриппа (Ультравак), гепатита А, бешенства, коклюша.

Субъединичные химические вакцины

Состоят из протективных вирусных и бактериальных антигенов микроорганизмов (например, белков, гликопротеинов, липополисахаридов, капсульных полисахаридов, рибосом), которые выделяют из разрушенных преимущественно химическими методами микроорганизмов с последующей очисткой от балластных компонентов.

Такие препараты безопасны и стабильны. Однако их производство дорогостоящее, требуется использование адъювантов, повышающих эффективность иммунизации. Основными разновидностями субъединичных вакцин являются:

- бактериальные полисахаридные конъюгированные;
- бактериальные полисахаридные неконъюгированные;
- бактериальные на основе О-антигенов (пероральная холерная бивалентная вакцина – смесь холерогена-анатоксина и О-антигенов *V. cholerae* O1 классического биовара);
- вирусные без синтетических адъювантов;
- вирусные с синтетическими адъювантами.

Полисахаридные конъюгированные вакцины (гликоконъюгированные)

Это особая разновидность субъединичных вакцин. Они представляют собой комбинацию очищенных капсульных полисахаридов бактерий, связанных с белками-носителями, являющимися адъювантами. В качестве таких белков могут выступать дифтерийный, столбнячный анатоксин, D-протеин *Haemophilus influenzae* и другие бактериальные белки, которые являются Т-зависимыми антигенами. В такой комбинации значительно усиливается иммуногенность полисахаридной фракции вакцины, которая сама по себе не может вызвать полноценный иммунный ответ (в частности, у детей до 2 лет). Они стимулируют Т-клеточное звено иммунитета, вызывают формирование длительной иммунологи-

ческой Т- и В-памяти, обладают слабой реактогенностью, поэтому их можно использовать для детей с 2–6-месячного возраста, вводить многократно в больших дозах. Снижают уровень бактерионосительства и при проведении плановой вакцинации обеспечивают формирование коллективного иммунитета. Стабильны, хорошо стандартизируются и могут применяться в составе комбинированных препаратов.

Примеры: вакцина против гемофильной инфекции типа b, конъюгированная со столбнячным анатоксином; четырехвалентная конъюгированная менингококковая полисахаридная вакцина (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином – Менактра; пневмококковая конъюгированная полисахаридная вакцина к 13 серотипам – Превенар 13, конъюгированная с дифтерийным анатоксином, к 10 серотипам – Синфлорикс, конъюгированная с дифтерийным, столбнячным анатоксинами, D-протеином *Haemophilus influenzae*.

К бактериальным **полисахаридным неконъюгированным** вакцинам относятся, например, субъединичная Vi-брюшнотифозная Тифим Ви, пневмококковая Пневмо-23, менингококковая дивакцина А+С. Они являются предшественниками конъюгированных препаратов, уступают им по иммуногенным свойствам, не приводят к формированию В-клеток памяти и рекомендуются для детей старше 2 лет.

Вирусные субъединичные вакцины без синтетических адъювантов

Эти вакцинные препараты наиболее часто используют для иммунопрофилактики сезонного гриппа. В основном это трехвалентные вакцины, которые содержат высокоочищенные поверхностные антигены вируса гриппа (гликопротеины гемагглютинин и нейраминидазу), получаемые из 3 штаммов, выращенных на куриных эмбрионах: 2 штаммов серотипа вируса гриппа А (H1N1 «Мичиган», H3N2 «Гонконг»), отличающихся строением поверхностных белков (гемагглютинина и нейраминидазы) и штамма вируса гриппа В «Брисбен».

Четырехвалентные противогриппозные вакцины состоят из 2 штаммов серотипа вируса гриппа А (H1N1 «Мичиган», H3N2 «Гонконг») и 2 штаммов вируса В (линии Ямагата и Виктория).

Поствакцинальный противогриппозный иммунитет формируется к поверхностным антигенам, входящим в состав вакцины (гемагглютинин и нейраминидаза), которые подвержены значительной изменчивости. Эпидемические сезонные подъемы заболеваемости могут вызывать новые штаммы вируса гриппа с измененной антигенной структурой. В связи с этим состав вакцин изменяют каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ (в феврале для Северного полушария, в сентябре – для Южного).

В субъединичных вакцинах достигается максимальная очистка антигенов, за счет чего снижается их реактогенность. Однако ввиду отсутствия в них внутренних антигенов вируса их защитная эффективность несколько ниже, чем у сплит-вакцин. Примеры: Инфлювак (Нидерланды), Агриппал (Швейцария).

Вирусные субъединичные вакцины с синтетическими адъювантами (полимер-субъединичные)

Эти вакцины наиболее перспективные, поскольку, кроме высокоочищенных поверхностных гликопротеинов вируса гриппа, они содержат полимерные адъюванты. Это позволяет уменьшить содержание антигенов каждого штамма, сохранив высокие показатели иммуногенности и безопасности для всех контингентов.

Примеры: российские трехвалентные препараты Гриппол плюс без консерванта, в качестве адъюванта – азокси-мера бромид (полиоксидоний); Совигрипп с адъювантом Совидон; четырехвалентная вакцина Гриппол Квадривалент с полиоксидонием. Эти вакцины можно применять у детей с 6 мес, у взрослых вне зависимости от клинического состояния, в том числе у беременных.

Новые перспективы открывает и созданная недавно субъединичная вакцина, получаемая на основе клеточных культур MDCK. Помимо основного достоинства – возможности быстрого получения при ее изготовлении не используют куриные эмбрионы, что позволяет рекомендовать ее для людей с аллергией на куриный белок.

Сплит-вакцины (расщепленные)

Как и субъединичные препараты, их используют для профилактики сезонного гриппа. Эти вакцины содержат 3 актуальных инаktivированных штамма вируса гриппа, разрушенных детергентами. В их состав входят все вирусные белки – не только поверхностные, но и внутренние (нуклеокапсид и матриксный белок), за счет чего сплит-вакцины защищают от всех возможных разновидностей вируса гриппа и выигрывают в иммуногенности. Они имеют высокую степень очистки (до 95% и выше): в них отсутствуют вирусные липиды и белки куриного эмбриона, что делает их менее реактогенными. В качестве сорбента применяют гидроокись алюминия, консерванта – мертиолят.

Примеры: вакцины против гриппа Ваксигрипп (Франция), Бегривак (Германия), Флюарикс (Бельгия), Флю-М (Россия).

Виросомальные вакцины (субъединичные и расщепленные)

Это новая технология в конструировании вакцин, преимущественно на модели вируса гриппа. Виросомы представляют собой восстановленные (реконструированные) пустые вирусные оболочки без нуклеокапсида, содержащие поверхностные гликопротеины – гемагглютинин и нейраминидазу (виросомальные субъединичные вакцины, например Инфлексал V) или комплексы поверхностных и внутренних антигенов (виросомальные сплит-вакцины). Для их получения очищенную биомассу вирионов вакцинного штамма обрабатывают неионными детергентами, которые разрушают межлипидные и липид-белковые связи, не изменяя структуру белков. Генетический материал вируса осаждают из раствора с помощью скоростного центрифугирования. При удалении детергента из оставшегося раствора проис-

ходит самосборка вирусной оболочки с сохранением первоначального набора белков. Комплекс внутренних антигенов для сплит-вакцин получают из разрушенной биомассы (до этапа самосборки) путем ее очистки методом хроматографии, в дальнейшем формируют виросому.

Виросомы не способны к самовоспроизведению, но за счет гемагглютинаина сохраняют способность избирательно связываться с молекулами сиаловой кислоты на поверхности определенных клеток, в том числе иммунокомпетентных, действуя как адъювант. Эти вакцины безопасны и при этом высокоиммуногенны.

Виросомы могут применяться в качестве основы вакцинного препарата не только против вирусов гриппа, но и других патогенов (если виросома будет содержать такой чужеродный антиген, он также попадет в антиген-презентирующие клетки, и в организме может сформироваться устойчивая защита от патогена), а также для доставки лекарственных средств, для иммунотерапии онкологических заболеваний – доставки в опухоль ассоциированных с раком антигенов в виде плазмидной ДНК или коротких пептидов. Такие виросомы способны активировать клетки иммунной системы даже более эффективно, чем антиген в нативном виде (химерные конструкции). Примеры: Инфлексал V (Швейцария).

Анатоксины

Анатоксин – это белковый бактериальный токсин, потерявший свою токсичность, но сохранивший иммуногенность, получаемый путем обработки 0,4% раствором формалина в течение 3–4 нед при 39–40 °С. Очищенный от балластных веществ и концентрированный анатоксин сорбируют на гидроксиде алюминия. Антитоксический иммунитет, развивающийся после введения препарата, не препятствует формированию бактерионосительства. В связи с этим в перспективе целесообразно будет конструировать вакцины, содержащие, помимо анатоксина, и протективные антигены бактерий, которые бы обеспечивали развитие и антибактериального иммунитета.

Примеры: дифтерийный, столбнячный, коклюшный анатоксины как монопрепараты или в ассоциации.

Генно-инженерные вакцины

Разработка генно-инженерных вакцин приобретает актуальность особенно при конструировании вакцин к трудно- или некультивируемым на питательных средах видам микроорганизмов, а также в случаях, когда не удалось создать эффективные традиционные медицинские иммунобиологические препараты.

Рекомбинантные векторные вакцины

В практике здравоохранения нашли наиболее широкое распространение рекомбинантные векторные вакцины. Для их получения ген микроорганизмов, контролирующий синтез протективного белка, выделяют из патогена, с помощью ферментов сшивают с другим геном, который используют в качестве вектора (ДНК плазмид, бактериофагов, вирусов

человека и животных). Вектор обеспечивает внедрение гибридного гена в непатогенные микроорганизмы-реципиенты (например, *E. coli*, *B. subtilis*, псевдомонады, дрожжи, вирусы), которые начинают синтезировать молекулы, кодируемые экспрессируемым геном. В качестве вакцин используют сами модифицированные микроорганизмы (живые векторные вакцины) или протективный антиген, образующийся при их культивировании в условиях *in vitro* (векторные субъединичные вакцины). В первом случае антигены образуются *in vivo*, а иммунный ответ направлен не только против продуктов встроенного гена, но и на носитель вектора (например, антирабическая вакцина на основе осповакцины, широко используемая в ветеринарии).

Из многочисленных кандидатных генно-инженерных вакцин в Национальные календари профилактических прививок разных стран включены только несколько векторных препаратов, показавших достаточную иммуногенность, стабильность и безопасность. Иммуногеном в этих вакцинах является наработанный вне организма протективный антиген. Прежде всего это рекомбинантная векторная вакцина против гепатита В, представляющая собой очищенный поверхностный антиген вируса гепатита В (HbsAg), сорбированный на геле алюминия гидроксида. Протективный антиген получают при культивировании генетически модифицированных дрожжевых клеток *Hansenula polymorpha* К 3/8-1 ADW 001/4/7/96, в которые встроен ген, кодирующий продукцию HbsAg.

Вакцина против вируса папилломы человека (Гардасил, производство США) – адъювантная четырех- и девятивалентная рекомбинантная вакцина, приготовленная из высокоочищенного рекомбинантного капсидного белка (L1) вируса папилломы человека. Белки L1 из онкогенных штаммов папилломавирусов 9 типов (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) продуцируются путем раздельной для каждого типа ферментации культурой дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штамм 1895) по технологии рекомбинантной ДНК и путем самосборки образуют вирусоподобные частицы, которые адсорбируют на алюминий-содержащем адъюванте. Применяются у девочек с 9 лет и взрослых, в том числе у мужчин.

Рекомбинантные живые вакцины

Для создания генно-инженерных живых вакцин могут быть использованы патогенные микроорганизмы с модифицированным геномом – с «вырезанными» генами вирулентности или хромосомными областями, отвечающими за некоторые независимые жизненно важные метаболические процессы (например, синтез определенных азотистых оснований или витаминов), а также аттенуированные при реассортации *in vitro*. Реассортация является формой генетической рекомбинации, наблюдаемой у РНК-вирусов с сегментативным геномом (обмен геномными сегментами, когда не происходит ковалентного встраивания). От доноров аттенуации берут гены, кодирующие внутренние белки и ограничивающие репликацию, от актуальных эпидемических штаммов заимствуют гены, кодирующие поверхностные белки (гликопротеины).

Примером является живая пятивалентная ротавирусная вакцина RotaTeq, которая содержит 5 человеческо-бычьих генетически модифицированных реассортных ротавирусов, созданных на основе бычьего штамма WC3 с оболочечными белками человеческих ротавирусов серотипов Р и G1, G2, G3, G4 [8].

Другим направлением в разработке рекомбинантных вакцин является использование модифицированных бактериальных токсинов. Применение нашли детоксицированный коклюшный токсин в составе АКДС-вакцины, а по эпидемическим показаниям эффективно используют оральную цельноклеточную убитую холерную вакцину WC-rBS, которая обогащена рекомбинантной В-субъединицей холерного токсина.

ДНК-вакцины

Это фрагмент нуклеиновой кислоты микроорганизма (ДНК или РНК), в котором закодирована информация о протективном антигене, встраивающийся в плазмиды бактерий, получая носитель-вектор. Он обеспечивает эффективную доставку фрагмента нуклеиновых кислот в ткани при вакцинации, встраивается в клетки организма привитого, имитируя инфицирование («генетическая иммунизация»). Такие клетки наряду с собственными белками начинают синтезировать протективный микробный антиген, который запускает формирование полноценного антиинфекционного иммунитета. Используя один и тот же плазмидный или вирусный вектор, можно создавать вакцины против различных инфекционных болезней, меняя только последовательность, кодирующую необходимые белки-антигены.

Вакцины на основе технологии «обратная вакцинология» (от генома – к его продуктам)

Технология разработки этих вакцин базируется на ДНК-секвенировании – автоматическом определении нуклеотидной последовательности полного генома микроорганизма и свойств кодируемых каждым геном белков, в том числе протективности и локализации. Это дает возможность получения вакцин на основе отдельного гена, кодирующего протективные белки, или штамма с «вырезанным» геном, который отвечает за вирулентность, но не влияет на репродукцию микроорганизмов и их иммуногенность. Выбранный ген экспрессируют в различных гетерологичных системах, производят очистку препарата и используют для иммунизации.

Преимуществами рекомбинантных вакцин являются:

- минимальный контакт с опасными микроорганизмами;
- отсутствие риска реверсии вирулентности, стабильность при комнатной температуре;
- не требуется сложная и дорогостоящая процедура очистки белков, специальные условия хранения и доставки;
- возможность разработки эффективных вакцин против инфекций, для которых нет надежных вакцинных препаратов, полученных классическими методами

(ВИЧ-инфекция, гепатит С, туберкулез, малярия, Лайм-боррелиоз и др.).

К недостаткам можно отнести:

- низкую иммуногенность, связанную с отсутствием патоген-ассоциированных молекулярных структур, распознавание которых необходимо для запуска врожденного поствакцинального иммунитета, на базе которого развивается адаптивный иммунный ответ;
- необходимость введения новых мощных адъювантов, а также многократная иммунизация для повышения эффективности препаратов;
- формирование иммунитета происходит только в отношении протеиновых компонентов микроорганизмов, поскольку целевые гены кодируют белки, и ДНК-вакцины не могут заменить препараты, действие которых основано на использовании антигенных молекул другой природы, например капсульных полисахаридов (пневмококковые, менингококковые, брюшнотифозные вакцины и др.);
- отсутствие данных о возможных отдаленных поствакцинальных осложнениях, связанных с длительной экспрессией в организме хозяина чужеродной генетической информации.

Национальный календарь профилактических прививок

Вакцинация населения проводится в соответствии с Календарями профилактических прививок. Они разрабатывается в каждой стране, при этом учитывают:

- показатели общей заболеваемости в стране;
- наличие людей из групп риска;
- территориальную предрасположенность страны к распространению патогенных агентов (климат, плотность населения, наличие переносчиков);
- социально-экономический уровень жизни.

Календарь прививок определяет категории и возраст граждан, подлежащих обязательной вакцинации, проводимой бесплатно и в массовом порядке в соответствии с программой обязательного медицинского страхования. Он учитывает количество доз препарата на курс вакцинации, интервалы между их введениями и сроки ревакцинации. Охватывает преимущественно детей до 14 лет, для некоторых вакцин – до 18 лет, а также взрослых, не болевших данной инфекцией и не привитых от нее или не имеющих сведений о прививке. Предполагается, что законченный курс вакцинации и своевременно проведенная ревакцинация должны обеспечивать развитие напряженного иммунитета в самом раннем возрасте в максимально короткие сроки. Это позволяет значительно снизить риск заболевания у детей, а в случае его развития предохраняет от возникновения тяжелых форм и осложнений, угрожающих жизни.

В России действует приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», в соответствии с которым Российский календарь прививок можно разделить на 2 части [8].

Первая часть – Национальный календарь профилактических прививок (с изменениями на 13 апреля 2017 г.): массовые прививки в плановом порядке в рамках обязательного медицинского страхования против повсеместно распространенных инфекций, а также инфекций с тяжелым течением и высоким уровнем летальности.

Вторая часть – календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями на 19 февраля 2019 г.): прививки, проводимые лицам с высоким риском заражения и опасностью для окружающих в случае их заболевания (против природно-очаговых инфекций, при риске развития эпидемии в регионе проживания людей, в некоторых профессиональных группах риска). Каждый житель нашей страны, не имеющий противопоказаний, согласно Национальному календарю профилактических прививок, обязательно должен быть привит от 12 инфекционных болезней: коклюша, дифтерии, столбняка, туберкулеза, полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа, вирусного гепатита В, *Hib*-инфекции (инфекции, вызванные *H. influenzae serotuna b*), пневмококковых инфекций.

Обеспечение безопасности пациента при проведении иммунизации

В целях максимального снижения риска развития побочных осложнений после иммунизации, особенно серьезных, вакцинацию проводят в прививочных кабинетах лечебно-профилактических организаций, детских дошкольных образовательных учреждений, медицинских кабинетах учреждений общего, среднего специального и высшего образования, здравпунктах и других медицинских учреждениях, имеющих лицензии на проведение иммунопрофилактики [5].

За прививочную работу на педиатрическом участке отвечает участковый педиатр, который работает в тесном контакте с участковой медсестрой.

Функциями участкового педиатра по проведению прививок являются:

- осмотр и термометрия детей перед каждой прививкой;
- выявление людей с медицинскими противопоказаниями, в том числе временными – групп риска развития поствакцинальных осложнений, постановка их на диспансерный учет (ф. № 30), составление плана обследования и оздоровления перед прививками;
- в трудных случаях обеспечение консультации врача-иммунолога и составление совместно с ним индивидуального графика вакцинации;
- представление на заседании иммунологической комиссии детей своего участка с длительными временными (более 3 мес) или постоянными освобождениями от вакцинации для их пересмотра и коллегиального принятия решения;
- регистрация в Центре гигиены и эпидемиологии города необычных поствакцинальных реакций и осложнений, наблюдение и лечение таких пациентов на дому или госпитализация их в стационар.

Все манипуляции с вакцинами, согласно инструкциям по их применению, проводят только здоровые, профессио-

нально обученные медицинские работники на специально отведенном столе. Для иммунизации используют как отечественные, так и импортные вакцины, в том числе комбинированные, зарегистрированные и официально разрешенные к их применению на территории России в соответствии с законодательством. Для большинства медицинских иммунобиологических препаратов соблюдается система холодовой цепи с обеспечением температуры от +2 до +8 °С с помощью холодильных камер на складах, во время транспортировки и в прививочном кабинете. На всех уровнях холодовой цепи проводят регистрацию поступления и отправления препарата с указанием его наименования, количества, серии, контрольного номера, срока годности, даты поступления (отправления), показания термоиндикаторов (терморегистраторов), ФИО ответственного работника, осуществляющего регистрацию.

Перед вскрытием вакцины проверяют:

- наличие этикетки (на русском языке) на флаконе или ампуле;
- соответствие выбранной вакцины назначению врача;
- соответствие выбранного растворителя данной вакцине;
- срок годности вакцины и/или растворителя;
- отсутствие видимых признаков повреждения флакона или ампулы;
- отсутствие видимых признаков загрязнения содержимого флакона или ампулы (наличие посторонних частиц, изменение окраски, мутности и т.п), соответствие внешнего вида вакцины ее описанию в инструкции; для анатоксинов, вакцины против гепатита В и других сорбированных вакцин или для растворителей – нет ли видимых признаков того, что вакцина (растворитель) подверглась замораживанию.

Открытые многодозные флаконы можно использовать только в течение рабочего дня при хранении их в температурном режиме от +2 до +8 °С.

Допускается одновременное проведение нескольких прививок (кроме БЦЖ): каждую вакцину вводят отдельными одноразовыми шприцем и иглой в разные участки тела. Если живые противовирусные вакцины не были введены в один день, то для предупреждения явления интерференции повторное введение возможно не ранее чем через 1 мес. Иммунизацию против туберкулеза и туберкулинодиагностику проводят в отдельном помещении или в специально выделенное время.

Побочные проявления после иммунизации

В некоторых случаях после вакцинации могут развиваться нежелательные явления, которые вызваны процессом иммунизации или по времени связаны с иммунизацией. Любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, которое возникает после иммунизации (нарушение состояния здоровья, симптом или заболевание, а также отклонения в результатах лабораторного исследования), согласно определению ВОЗ, называется побочным проявлением после иммунизации (ПППИ). Причинами развития ПППИ могут

быть не только антигенные компоненты, но и вспомогательные вещества, включая консерванты, адъюванты, а также производственные примеси. Даже незначительные изменения в производственном процессе могут оказать влияние на качество, эффективность и безопасность вакцин [5].

В зависимости от клинического исхода неблагоприятные события после иммунизации подразделяют на 2 категории: серьезные и несерьезные (обычные). К серьезным относят: событие, приведшее к смерти; событие, представляющее угрозу для жизни; событие, требующее стационарной госпитализации или продления срока госпитализации; событие, приведшее к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности; событие, приведшее к развитию врожденных аномалий или пороков развития.

К несерьезным ПППИ относят клинические и лабораторные признаки нестойких патологических изменений в организме, проходящие самостоятельно. Они могут быть местными и общими (системными). Местные реакции включают боль, отек, покраснение в месте инъекции, не превышающее 8 см в диаметре. К общим относят повышение температуры тела, дискомфорт, мышечную или головную боль, потерю аппетита. При введении живых вакцин могут также отмечаться клинические симптомы со стороны тропных органов (кашель, насморк после введения коревой вакцины, увеличение слюнных желез после прививки против эпидемического паротита, кратковременная сыпь после введения краснушной или ветряночной вакцины, учащение стула после прививки против ротавирусной инфекции). Сроки их появления при введении неживых вакцин – в первые 1–2 дня, при введении живых вакцин – с 5-го по 15-й день после прививки.

Любая вакцина обладает определенной степенью реактогенности, однако риск развития поствакцинальных осложнений после вакцинации в тысячи раз меньше, чем риск летальности у непривитых людей и риск осложнений в результате естественного течения инфекционного процесса. Уровень реактогенности вакцины зависит от ее типа и дозы, схемы и способа введения препарата, реактивности вакцинируемого. Наибольшей реактогенностью обладают корпускулярные инактивированные вакцины.

Возникновение симптомов после прививки не всегда является следствием вакцинации. Это могут быть случайные совпадения, а также спровоцированные вакцинацией заболевания – интеркуррентные инфекции или обострившиеся хронические заболевания.

Возможными причинами ПППИ могут стать программные ошибки, связанные с нарушением правил и техники вакцинации, превышением дозировки применяемого препарата; неправильный отбор детей на плановую вакцинацию (игнорирование противопоказаний в соответствии с МУ 3.3.1.1095-02, отсутствие осмотра и термометрии перед вакцинацией, медикаментозной профилактики в группах риска и др.); плохое качество вакцинного препарата; наличие выраженной неиммунной прослойки населения.

Основными видами ПППИ являются:

- иммунофармакологический – неблагоприятное воздействие на различные системы и органы, обусловленное присутствием остатков экзо- и эндотоксинов

бактерий, стимуляцией синтеза провоспалительных цитокинов и др. (например, энцефалопатии, судорожный синдром);

- поствакцинальный инфекционный процесс (при введении живых вакцин);
- аллергические реакции на антигены вакцин, примеси и вспомогательные компоненты (анафилактический шок, отек Квинке и др.).

Вакцинация людей с сопутствующими заболеваниями

Особенно осторожно следует подходить к вакцинопрофилактике детей с хроническими заболеваниями в связи с риском развития у них поствакцинальных проявлений, обострения фонового заболевания, возможностью наложения различных заболеваний после прививки, недостаточным уровнем специфического антителообразования и большей восприимчивостью к инфекциям, быстрой утратой протективного иммунитета [9–13].

Для таких детей с целью обеспечения безопасности максимально используют принципы индивидуализации вакцинации: выбор типа и дозы вакцины, при необходимости – сроков введения, использование фоновой и предварительной медикаментозной терапии. Плановую вакцинацию по возможности проводят в соответствии с Календарем профилактических прививок, но не ранее чем через 1 мес после начала полной или частичной стойкой клинико-лабораторной ремиссии, а для детей с онкологическими заболеваниями – через 3–6 мес после окончания терапии.

В процессе вакцинации соблюдают общие принципы безопасности, что и у здоровых детей, при необходимости назначают или продолжают базисную терапию основного заболевания, учитывая тяжесть его течения; проводят профилактику интеркуррентных заболеваний. Помимо этого, выполняют лабораторные тесты до и после прививки с целью оценки эффективности медикаментозного лечения, и в случае выявления декомпенсации процесса последующую вакцинацию проводят на фоне других лекарственных препаратов. Следует учитывать, что дети с хронической патологией нуждаются в дополнительной вакцинации против более широкого круга инфекций.

Особую тактику используют при вакцинации недоношенных детей, а также детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

По эпидемическим показаниям иммунизацию можно выполнить на фоне любого заболевания, даже в отсутствие ремиссии, при продолжающейся активной терапии.

Особенности формирования поствакцинального иммунитета и методы его оценки

Первое введение вакцины (первичная иммунизация), позволяющее сформировать грунт-иммунитет, называется праймингом, повторные введения – бустерной иммунизацией. Грунт-иммунитет обеспечивается синтезом низкоаффинных IgM-антител, которые появляются спустя 5–7 сут

от момента введения антигена и накапливаются в достаточном количестве в течение 2–4 нед, при этом, начиная с 3-й недели, происходит переключение синтеза на высокоаффинные IgG антитела, которые составляют основу противoinфекционной защиты. При использовании противовирусных вакцин, а также противотуберкулезной живой вакцины БЦЖ, помимо антителообразования, происходит накопление продуктов Т-лимфоцит-зависимого иммунного ответа – цитотоксических клеток и Th1.

При бустерной иммунизации практически сразу наблюдается преобладание в циркуляции антител классов IgG и IgA и повышение специфичности гуморального иммунитета в результате феномена «созревания аффинности», увеличиваются напряженность и длительность антителозависимого и клеточного иммунного ответа. При этом доза антигена, необходимая для достижения оптимального уровня, может быть гораздо меньше той, что использовалась для первичного введения.

Для профилактики ряда инфекций (кори, эпидемического паротита, краснухи) вакцинация может ограничиться праймингом, что связано с высокой иммуногенностью препаратов и особенностями формирования поствакцинального иммунитета к данным возбудителям. Однако в большинстве случаев требуется бустерная иммунизация (полиомиелит, коклюш, дифтерия, столбняк и др.).

Для создания эффективного поствакцинального иммунитета необходимо соблюдать законы успешной иммунизации, сформулированные советским иммунофизиологом П.Ф. Здродовским (1950). Эти законы легли в основу создания календаря профилактических прививок и на протяжении десятилетий успешно определяют тактику вакцинации: законы оптимальной дозы вакцины, оптимальных интервала и кратности введения вакцины.

Интервалы между введениями последующих доз вакцины должны быть строго лимитированы и в среднем составляют 1–1,5 мес. Это интервал, необходимый для восстановления реактивности иммунной системы, обусловленный сменой фазы иммунологической активности лимфоидной ткани, стимулированной антигеном, фазой рефрактерности, проявляющейся в угнетении или прекращении продукции антител при дальнейшем воздействии антигена. Кроме того, при уменьшении интервала иммуноген во введенной вакцине может быть нейтрализован антителами, накопившимися после грунт-иммунизации. Кривая уровня антител в динамике приобретает характерный волнообразный вид, отражающий смену фаз. Фаза снижения иммунитета протекает сначала быстро, а затем медленно (в течение нескольких лет или десятилетий). Концентрация антител классов IgM и IgA падает быстрее, чем класса IgG.

В то же время увеличение интервала между введениями препарата приводит к снижению иммунной прослойки, т.е. вакцинированные могут заболеть прежде, чем будет проведена бустер-иммунизация. Если при проведении курса вакцинации очередная доза по каким-либо причинам пропущена, прибегают к тактике «догоняющей» вакцинации – по возможности вводят очередную дозу препарата.

Следует отметить, что на развитие поствакцинального иммунитета влияют не только свойства самой вакцины

(наличие протективных антигенов, адъювантов, доза и кратность введения, качество очистки и др.), но и индивидуальные особенности прививаемых [1, 7, 13]:

- индивидуальная иммунореактивность, определяемая генотипом; в совокупном населении есть высокореагирующие индивидуумы ($\approx 20\%$), умеренно реагирующие ($\approx 50\text{--}70\%$), ареактивные ($\approx 10\%$);
- наличие любого вида иммунодефицита (первичного, вторичного, физиологического);
- наличие противопоказаний.

Критерий эффективности вакцинации – выработка адекватного иммунного ответа на вакцину при отсутствии сильных поствакцинальных реакций (ПВР) и осложнений (ПВО).

ПВР представляют собой клинические и лабораторные признаки нестойких патологических изменений в организме, возникшие вследствие вакцинации, не являющиеся целью прививки и проходящие самостоятельно (например, подъем температуры тела, гиперемия и отек в месте введения); ПВО – стойкие нежелательные и достаточно тяжелые нарушения состояния здоровья, не проходящие самостоятельно, без лечения (энцефалопатии, анафилактический шок, вакциноассоциированные инфекции и др.).

Оценивают фактическую защищенность населения от управляемых инфекций по 3 группам критериев, учитывая:

- показатели документированной привитости – подсчет уровня охвата населения прививками (для создания достаточной иммунной прослойки необходим охват прививками не менее 95% населения);
- уровень иммунологической, или клинической, эффективности – способность препарата вызывать иммунный ответ у привитого;
- эпидемиологическую, или полевую, эффективность – различия в заболеваемости в группе привитых и непривитых.

Одно из направлений оценки эффективности проведенной вакцинации – оценка качества работы прививочных кабинетов.

Для определения уровня иммунологической эффективности проводят серологический мониторинг – определение в образцах сыворотки крови вакцинированных людей из индикаторных групп титров специфических к возбудителям антител с помощью серологических реакций. Тип серологической реакции строго регламентирован и зависит от вида соответствующего возбудителя: реакция агглютинации (РА) – для регистрации противокклюшных антител; реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) – антител к вирусу кори, дифтерийному и столбнячному анатоксинам; иммуноферментный анализ (ИФА) – к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В, а также возбудителя коклюша; реакция нейтрализации цитопатического действия вируса в культуре клеток ткани (макро- и микрометод) – для выявления антител к вирусам полиомиелита и др. Выявленный уровень антител сопоставляют с эмпирически установленным для каждой инфекции защитным титром. Например, серопозитивными (имеющими защитные титры) к возбудителям дифтерии и столбняка считают людей, которые имеют титр сывороточных антител 1:20 и выше, коклюша –

не менее 1:160 [7, 14]. Индикаторные группы для определения защитных уровней антител формируют из людей одного возраста в 4 разных коллективах (по 25 человек в каждом), имеющих документально подтвержденный прививочный анамнез и срок от последней прививки не менее 3 мес.

Критерием эпидемиологического благополучия считают выявление в обследуемой группе детей не более 7–10% серонегативных, т.е. уровень антител ниже защитного титра.

Заключение

На современном этапе развития медицины вакцинопрофилактика является самым эффективным, экономически выгодным и безопасным способом предотвращения и снижения инфекционной заболеваемости, улучшения качества жизни и достижения активного долголетия. По данным ВОЗ, вакцинация позволяет предотвращать до 4,5 млн смертей ежегодно. На протяжении 2 с лишним столетий создано почти 100 вакцин для борьбы более чем с 40 различными заболеваниями. Достижения вакцинологии последних десятилетий связаны с использованием принципиально новых технологий изготовления вакцин, прежде всего генно-инженерных, особенно актуальных при профилактике вирусных инфекций, а также субъединичных конъюгированных. Постоянное расширение спектра «управляемых» инфекций в рамках российского Национального календаря прививок (в настоящее время их 12), широкий охват населения являются отражением демогра-

фической политики нашей страны и обеспечения биологической безопасности.

При разработке тактики вакцинации учитывают такие важные особенности эпидемического процесса, как феномен вакцинозависимости – возвращение «управляемых» инфекций после прекращения массовых прививок на фоне «нулевой» или спорадической заболеваемости, а также появление новых высокопатогенных возбудителей, увеличение миграции населения, распространение полирезистентных штаммов микроорганизмов в стационарах, увеличение числа ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунной недостаточностью.

Важный момент – обеспечение безопасности пациентов и предотвращение развития побочных проявлений, особенно тяжелых, после иммунизации, что достигается правильной организацией работы прививочных кабинетов, соблюдением техники вакцинации, отбором контингента с учетом противопоказаний, надзором за качеством вакцин на всех этапах производства и хранения. Актуальным направлением становится индивидуализация вакцинации – разработка селективных графиков, подбор адекватных препаратов для людей с хроническими патологиями и повышенным риском осложнений с целью минимизации рисков и повышения эффективности мероприятия.

Оценка эффективности вакцинации проводится по ряду критериев, наиболее объективным из них является серологический мониторинг – определение уровня специфических к возбудителям антител в сыворотках крови вакцинированных из индикаторных групп.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Харсеева Галина Георгиевна (Galina G. Kharseeva) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

E-mail: galinagh@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>

Тюкавкина Светлана Юрьевна (Svetlana Yu. Tyukavkina) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

E-mail: svetlanava@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9291-2012>

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф., Медуницын Н.В. Клиническая вакцинология. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 576 с.
2. Зверев В.В. Вакцины и вакцинация : национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с.
3. Мякинкова Л.Л., Букач О.В., Логунова А.В. Современные проблемы, вызовы и перспективные направления в области вакцинологии // Инноватика и экспертиза: научные труды. 2015. Т. 14, № 1. С. 96–109.
4. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 5. С. 4–13.
5. МР. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации: утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 12.04.2019. Москва, 2019. 56 с.
6. Онищенко Т.Т., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 1. С. 9–19.
7. Медуницын Н.В. Проблемы коррекции иммунитета при вакцинации // Иммунология. 2017. Т. 38, № 3. С. 148–154.
8. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Приказ Минздрава России № 125н: утв. министром В.И. Скворцовой 21.03.2014 г. (ред. от 24.04.2019). Москва, 2019. 15 с.
9. Костинов М.П. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями : руководство / под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. Москва : МДВ, 2009. 196 с.
10. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья : практическое руководство для врачей. 4-е изд. / под ред. М.П. Костинова. Москва : Медицина для всех, 2013. 432 с.
11. Костинов М.П. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией : руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. Москва : Со-звездие, 2013. 112 с.

12. Костинов М.П. Руководство по клинической иммунологии в ре-спираторной медицине. 1-е изд. / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чуча-лина. Москва : АТМО, 2016. 128 с.
13. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний : руко-водство для врачей. 3-е изд., доп. Москва : МДВ, 2018. 143 с.

14. МУ 3.1.2943-11 Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управ-ляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В). Методические указания: утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 15.07.2011. Москва, 2011. 21 с.

REFERENCES

1. Shamsheva O.V., Uchaykin V.F., Medunitsyn N.V. Clinical vaccin-ology. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 576 p. (in Russian)
2. Zverev V.V. Vaccines and vaccination. National leadership. Edited by V.V. Zverev, R.M. Haitov. Moscow: GEOTAR-Media, 2014: 640 p. (in Russian)
3. Myakinkova L.L., Bukach O.V., Logunova A.V. Current problems, challenges and future directions in the field of vaccinology. *Innovatika i ex-pertisa: nauchnye trudy [Innovation and Expertise: Scientific Papers]*. 2015; 14 (1): 96–109. (in Russian)
4. Briko N.I., Feldblyum I.V. The modern concept of development of vaccine prevention in Russia. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika [Epi-demiology and Vaccine Prophylaxis]*. 2019; 18 (5): 4–13. (in Russian)
5. Methodology guidelines for exposure, investigation, and prevention of adverse effects following immunization. Approved by the Chief Sanitary Inspector of the Russian Federation. 12.04.2019. Moscow, 2019: 56 p. (in Russian)
6. Onischenko G.G., Ezhlova E.B., Melnikova A.A. Actual problems of vaccine prophylaxis in the Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2014; (1): 9–19. (in Russian)
7. Medunitsyn N.V. The problem of correction of immunity in vacci-nation center of expertise of medical application. *Immunologiya [Immu-nology]*. 2017; 38 (3): 148–54. (in Russian)
8. About the approval of the national calendar of preventive vacci-nations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indica-tions. Order of The Ministry of Health of Russia No. 125n: approved by the Minister V.I. Skvortsova 21.03.2014 (edition 24.04.2019). Moscow, 2019: 15 p. (in Russian)
9. Kostinov M.P. Vaccination against hepatitis B, influenza and rubella in adult patients with chronic diseases. Manual. Edited by M.P. Kostinov, V.V. Zverev. Moscow: MDV, 2009: 196 p. (in Russian)
10. Kostinov M.P. Vaccination of children with impaired health. Prac-tical manual for doctors. Edited by M.P. Kostinov. Moscow: Meditsina dlya vsekh, 2013: 432 p. (in Russian)
11. Kostinov M.P. Vaccination of adults with bronchopulmonary pa-thology. Practical manual for doctors. Edited by M.P. Kostinov. Moscow: Sozvezdie, 2013: 112 p. (in Russian)
12. Kostinov M.P. Edited to clinical immunology in respiratory medi-cine. 1st ed. Edited by M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow: ATMO, 2016: 128 p. (in Russian)
13. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vaccination of pregnant women against flu and other infectious diseases. 3rd ed., suppl. Moscow: MDV, 2018: 143 p. (in Russian)
14. МУ 3.1.2943-11 Organization and implementation of serological monitoring of collective immunity to infections manageable with specific prevention means. Methodology instructions approved by the Chief Sani-tary Inspector of the Russian Federation. 15.07.2011. Moscow, 2011: 21 p. (in Russian)