

КЛАССЫ СОВРЕМЕННЫХ ВАКЦИН И ИХ ОСОБЕННОСТИ

Учебно- методическое пособие

Ташкент

Институт Иммунологии АН РУз

2012

УДК 616.9-08:612.017.1

Классы современных вакцин и их особенности

Учреждение разработчик: Институт Иммунологии Академии Наук РУз

Под редакцией профессора, доктора медицинских наук Ариповой Т.У.

Составители:

Поляруш С.В. – руководитель группы биомедицины и молекулярных технологий в лаборатории Геномики человека им. проф. Р.М.Рузыбакиева, кандидат биологических наук

Хегай Т.Р. – заведующий лаборатории Геномики человека им. проф. Р.М.Рузыбакиева, кандидат медицинских наук

Исмадова М. К. – иммунолог, младший научный сотрудник

Учебно-методическое пособие предназначено для широкого круга специалистов: эпидемиологов, инфекционистов, педиатров, иммунологов, терапевтов, биологов и вакцинологов и, а также для студентов мед. ВУЗов СУЗов и других специалистов.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинология- наука о вакцинах и иммунитете, вызванном вакцинами. Вакцинология как наука имеет право на самостоятельное существование, так как она имеет свой научный предмет и свои методы исследования. Успешное развитие вакцинологии предопределено нуждами практического здравоохранения. Инфекционные болезни остаются одной из наиболее частых причин высокой заболеваемости и смертности населения. Научные достижения ряда столетий позволили разработать вакцины против ряда инфекций и разработка вакцин постоянно растёт. За последние годы оно увеличилось в 2 раза. На стадиях экспериментальной разработки и клинических испытаний находятся вакцины, направленные на профилактику более 60-ти видов заболеваний. Эффективность вакцинации против многих инфекций доказана многолетним мировым опытом. Вакцинация была введена в конце 18 в. Эдвардом Дженнером (1749-1823). Впервые (1796) Э. Дженнер привил 8-летнего мальчика содержимым пустулы, взятым от заболевшей коровьей оспой молочницы. Необходимо отметить что работы Э Дженнера впервые были опытами по вакцинации людей. Триумфом вакцинации явилось эрадикация оспы во всем мире. Всемирной ассамблеи ВОЗ, принятой в 1966г, были разработаны и проведены мероприятия, которые позволили в 1980г. провозгласить о глобальной ликвидации оспы.

Вакцинация-способ создания активного иммунитета с помощью вакцин. Понятия « вакцинация» и «иммунизация» очень сходны, но не идентичны. Иммунизация подразумевает возможность создания не только активного, но и пассивного иммунитета, который может достигнут с помощью введения готовых антител и переноса иммункомплектных клеток.

В настоящее время вакцинопрофилактика играет основную роль в ликвидации и снижения заболеваемости и смертности от инфекций, управляемых средствами специфической профилактики например, таких как полиомиелит, дифтерия, столбняк, корь, эпидемический паротит, краснуха, вирусный гепатит В, А, ХИБ и другие. Сегодня вакцины спасают ежегодно 3 млн.детей, а в будущем можно будет предотвратить гибель 8 млн детей в год. Жители многих стран благодаря вакцинации, в течении ряда лет не сталкивались с такими заболеваниями, как корь, полиомиелит, краснуха, натуральная оспа и другими. После определенного периода благополучия наблюдается увеличение заболеваемости многими инфекционными заболеваниями: вирусными (корь, эпидемический паротит, полиомиелит, бешенство, ир др), бактериальными (чума, холера, дифтерия, коклюш, брюшной тиф и д.). Причиной такого «возвращения» является целый комплекс факторов: миграция и рост численности населения, урбанизация, скученность, низкий уровень жизни, экология изменение климата, эволюция микроорганизмов, туризм, санитарно гигиенические условия и др. В

Узбекистане в подъеме инфекционных заболеваний действовали дополнительные факторы: большое число противопоказаний к вакцинации, отказы и необоснованные медицинские отводы, низкая осведомленность населения и врачей ЛПУ об иммунопрофилактике. Поэтому даже минимально возможные необычные явления после иммунизации зачастую рассматриваются как трагедия и приобретают диспропорциональную важность вакцинации, вследствие отсутствия разъяснительной информации по классам современных вакцин, их механизмам действия и принципам применения. Другим парадоксальным аспектом вакцинации является то, что сложно продемонстрировать дискретному пациенту эффект вакцинации. В этом отношении показательно высказывание Вальтера Оренштейна, прозвучавшее на Национальной иммунологической конференции 29 апреля 2002 года: «Величайший успех, который нельзя увидеть,- все люди, которые не страдают и не умирают от вакциноуправляемых заболеваний». Не нужно забывать о том, что исключительно благодаря вакцинации человечество забыло о таких заболеваниях, как натуральная оспа, которая была ликвидирована за 10 лет после введения программы ВОЗ Глобальной вакцинации во всем мире. То же самое касается и полиомиелита - на сегодняшний день Северная и Южная Америка, Европа, Восточная Тихоокеания признаны территориями, свободной от циркуляции дикого вируса полиомиелита. Благодаря вакцинации против вирусного гепатита В удалось снизить частоту развития гепатоцеллюлярной карциномы у детей, поскольку именно у данного контингента в отличие от взрослых в 95% случаев происходит хронизация патологического процесса.

В тоже время сейчас существуют различные классы и поколения вакцин, которые отличаются не только по способу получения и эффективности, но и по частоте возникновения необычных явлений после иммунизации может быть реактогенности, неизбежных при использовании живых или аттенюированных вакцин, в отличие от вакцин на основе рекомбинантных белков, исключая стадию переболевания при формировании иммунного ответа.

В данном пособии представлена информация о наиболее широко используемых вакцинах, приведены их биологические характеристики и данные по формированию иммунного ответа. С целью более глубокого понимания механизма развития заболевания на молекулярном уровне описаны важнейшие структурной биологии микроорганизмов. Указаны краткие данные по генетической полиморфности конкретных возбудителей. Также приведены данные по актуальным вопросам при вакцинации против таких заболеваний как туберкулез, корь, эпидемический паротит и другие.

В методичке приведены ссылки на использованные источники информации, которые могут быть полезны для заинтересованных исследователей.

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

ВВЕДЕНИЕ

1. Основы вакцинации и классификация вакцин
2. Вакцины входящие в календарь профилактических прививок Министерство здравоохранения Республики Узбекистан и их молекулярно-биологические характеристики
 - 2.1
 - 2.2
 - 2.3
 - 2.4
 - 2.5
3. Верификация формирования протективного иммунного ответа. Паспорт иммунизации
 - 3.1 Медицинские факторы влияющие на эффективность иммунизации
 - 3.2 Молекулярные факторы, влияющие на эффективность иммунного ответа
4. Научные аспекты современной иммунизации

1. Основы вакцинации и классификации вакцин

Краткая история. В 1796 г. Эдвардом Дженнером были заложены первые основы иммунизации против оспы человека - тяжелого и смертельного инфекционного заболевания. Дженнер установил, что если человеку ввести небольшое количество экссудата из пустулы коровы больной коровьей оспой - несмертельного для человека заболевания, то человек переболеет, обретает иммунитет против человеческой оспы. Так была апробирована первая вакцина (от лат. vacca - корова) против оспы. Позднее эксперименты Луи Пастера в период 1822-1895 г. сформулировали идею специфичности действия различных возбудителей, которые являются причиной возникновения отдельных чужеродных инфекций и было показано что вакцину можно готовить в любом количестве в лабораторных условиях, вакцинация является единственным способом предупреждения инфекционных заболеваний. Это было доказано при создании вакцины против сибирской язвы, бешенства и « красухи свиней» В 1890г. Э. Берингом и С. Китазато открыли антитела, а в 1882 г. И.И. Мечниковым был описан процесс фагоцитоза.

Основные понятия и терминология.

Иммунитет(невосприимчивость) защита организма, которая возникает при участии иммунной системы и направлена против проникновения живых существ (микробов, паразитов и др) и чужеродных веществ с антигенными свойствами или против образования в организме аутоантигенов или клеток с измененными функциями, опасными для микроорганизма. Различают врожденный и приобретенный иммунитет. Врожденный иммунитет формируется в организме до внедрения чужеродных агентов и независимо от них, реализуется в виде базовой воспалительной реакции, лишенной какой-либо специфичности в отношении чужеродных агентов. Приобретенный иммунитет формируется в ответ на перенесенное заболевание и является высокоспецифичным.

Антиген - чужеродный компонент (белок, полисахарид, некоторые низкомолекулярные вещества, комплексы ДНК) попадание которых в организм вызывает формирование антител. У бактерий и вирусов антигены расположены во внутренних и внешних мембранных оболочках (рис.1).

Эпитоп – наиболее иммуногенный участок антигена (5-16 аминокислот) с характерной пространственной структурой.

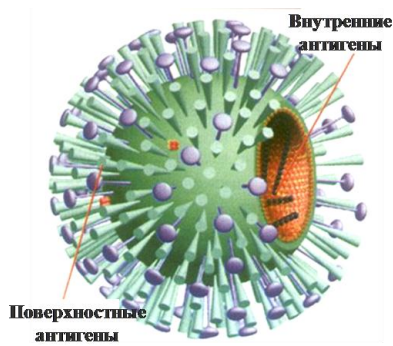


Рисунок 1. Схематическое изображение антигенов вируса.

Антигены-генетически чужеродные вещества, способные вызывать образование антител и эффекторов клеточного иммунитета. Иммунные реакции, вызванные антигенами, направлены на их связывание, нейтрализацию и выведение из организма. Способность антигенов вызывать иммунный ответ, обеспечивающий защиту организма от проникновения таких антигенов, называется иммуногенность.

Генотип микроорганизма и генотип – специфичный антиген – некоторые штаммы одного и того же возбудителя обладают выраженной генетической вариабельностью, в том числе и в структуре антигена. В зависимости от особенностей штаммов различают несколько генотипов (обозначают латинскими буквами- генотип А,В,С,Д и т.д.). Каждый из генотипов имеет отличия в структуре антигена. Отличия могут быть выражены или не выражены. Распределение генотипов носит географический и эволюционный характер.

Серотип вируса - тип антител сыворотки крови или других биологических жидкостей (слизь, лимфа), которые вырабатываются в ответ на генотип специфичные антигены вируса

Антитела - белковые макромолекулы синтезируемые лимфоцитами и нейтрализующие специфичный антиген. Антитела имеют решающее значение в развитии иммунитета при многих инфекциях, при которых уровень циркулирующих антител является показателем защиты.

Антиген индуцируемые антитела- антитела, синтезируемые организмом в ответ на введение определенного (отдельного) антигена.

Основные классы антител – антитела класса G (обычно длительно циркулируют в крови), А (обычно секретируются на поверхности слизистых оболочек, но также циркулируют в крови), М (антитела циркулирующие в крови, циркуляция носит циклический характер). Международное обозначение классов антител - IgG, IgA, IgM, IgE, IgD. Антитела связывает антиген, не давая ему проникнуть внутрь клетки и блокируя процесс размножения микроорганизмов, а также запуская каскадные иммунные

реакции для нейтрализации возбудителя и формирования «клеточной памяти» к данному заболеванию.

Антитела могут усиливать или ослаблять иммунитет. IgG1-антитела усиливают клеточный иммунитет, а IgG2 антитела наоборот, обладают блокирующими действиями. Также антитела могут быть причиной аллергических и аутоиммунных осложнений.

Протективный титр антител - минимальное количество антител, постоянно синтезируемые после курса вакцинации, обеспечивающее защиту от заболевания. Измеряется в связывающих единицах на миллилитр сыворотки. Более низкое количество антител, в ряде случаев, не предохраняет от заболевания.

Вакцинация - введение антигена (в составе вакцины) для получения антигениндуцируемых антител на протективном уровне. При вакцинации ведущую роль играют антитела IgG, IgA (рис.2)

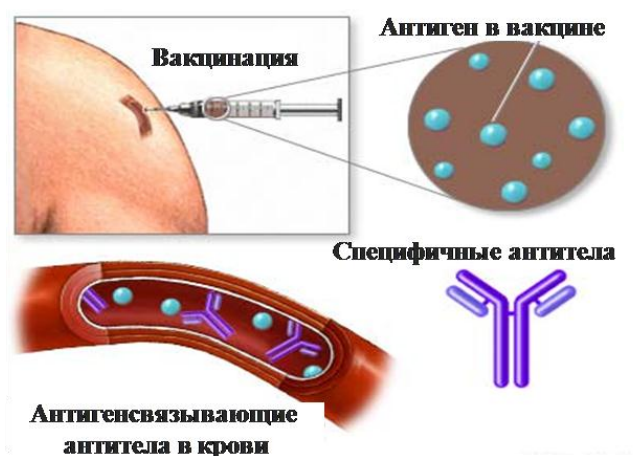


Рисунок 2. Схема иммунизации

Гуморальный ответ - при естественном иммунитете осуществляется за счет активации системы комплемента, простагландинов и лейкотриенов, а при специфических иммунных реакциях осуществляется молекулами иммуноглобулинов.

Клеточный ответ – при естественном иммунитете осуществляется за счет активации натуральных киллеров, нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. А при специфических иммунных реакциях - опосредован цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами.

Курс вакцинации – иммунологически рассчитанные и физиологически проверенные, строго установленное количество, схема и способ введения

вакцины, необходимо строго соблюдать регламент. Интервал между введением вакцины должен быть не менее 4-х недель. В противном случае развивается менее стойкий иммунитет.

Ревакцинация– повторное введение вакцины спустя несколько месяцев и лет. Служит для продления иммунитета.

Бустерная доза- вводится для поддержания напряженного иммунитета, достигнутого в результате вакцинации и ревакцинации.

Групповой иммунитет или коллективный иммунитет - это такое состояние популяции и условий её жизни, что при появлении в ней возбудителя данной болезни не происходит лавинообразного роста числа членов популяции, заразившихся этой болезнью.

Формирование иммунитета. Наиболее активный иммунитет формируется против небольших микроорганизмов (вирусов, бактерий) и значительно труднее против простейших и гельминтов. В зависимости от класса вакцины иммунитет формируется в несколько стадий стадия переболевания (1-5 дней после введения первой дозы), стадия максимальной продукции антител (в зависимости от вакцины 1-2 день после второй или третьей дозы), стадия продукции антител на протективном уровне (после полного курса вакцинации и ревакцинации сохраняется на протяжении нескольких лет и зависит от типа вакцины).

Классы вакцин по происхождению антигена

Можно выделить 4 основные группы биологических препаратов, применяемых для иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: вакцины, создающие активный иммунитет; иммунные сыворотки и иммуноглобулины, обеспечивающие пассивную защиту; бактериофаги, вызывающие лизис бактерий, цитокины (интерфероны) и другие иммуностимуляторы.

Вакцины разделяются, прежде всего, по способу получения антигена. Исторически в зависимости от этого различают классы и поколения вакцин.

Вакцины первого поколения получали из тканей или крови переболевших людей или животных. Вакцины второго поколения получают путем культивирования микробов на искусственных питательных средах. Вакцины третьего поколения создаются методами генной инженерии посредством клонирования гена, кодирующий антиген в безопасный микроорганизм и нарабатывая его в клетках-продуцентах в больших количествах. Вакцины четвертого поколения получают путем органического синтеза белкового антигена из аминокислот на специальных синтезаторах.

I класс - Живые или ослабленные нативные вакцины представляют собой взвесь вакцинных штаммов микроорганизмов (бактерий, вирусов, риккетсий) выращенных на различных питательных субстратах и отобранных в качестве вакцинных на основании комплекса предварительных испытаний, т.е способных индуцировать невосприимчивость к патогенному виду (оспа, туберкулез, полиомиелит – ОПВ (оральная форма вакцины), грипп, паротит, сибирская язва, сыпной тиф, туляремия, чума, бруцеллез, жёлтая лихорадка, лихорадка КУ). При иммунизации происходит переболевание в легкой и средней форме тяжести. Иммуногенность варьирует в пределах 40-80%. Имеют опасность осложнений, в крайнем случае – возникновение вакцино- ассоциированных мутантов(при ОПВ). В случае противовирусных вакцин - опасность контаминации другими опасными микробами, вирусами из культуры клеток или компонентов культуральной среды (вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, желтой лихорадки). В живых вакцинах нет консерванта, при работе с такими вакцинами следует строго соблюдать правила асептики. Нарушение целостности ампул и потеря вакуума приводит к инаktivации препарата в связи проникновением воздуха и влаги. При наличии в ампулах трещин и изменение внешнего вида содержимого следует изъять такие ампулы и уничтожить их.

II класс - Инаktivированные (убитые)(IIa) или субъединичные вакцины(IIb), получаемые при обработке микробной массы формалином (пропиолактоном и др.) или же путем выделения и очистки антигена (инаktivированные формалином коклюшные микробы, очищенные дифтерийный и столбнячный анатоксины, противогриппозная вакцина, полиомиелит – ИПВ (инъекционная форма вакцины)). При иммунизации происходит переболевание в легкой форме (IIa) или происходит продукция антител (IIb). Иммуногенность варьирует 50-85%. В некоторых случаях продромальные явления могут быть обусловлены следовыми количествами формалина и других химических веществ, используемых для инаktivации микробов. В случае инаktivированных противовирусных вакцин опасность контаминации генетическим материалом из культуры клеток сохраняется.

III класс – Рекомбинантные вакцины, содержащие рекомбинантный антиген (рекомбинантный белок), полученный при помощи генной инженерии: ген, кодирующий синтез белка переносят в геном безопасного микроба, например, в кишечную палочку или дрожжи (гепатит В, профилактические вакцины против папилломавируса). Стадия переболевания полностью исключается. При иммунизации сразу индуцируется активная продукция антител. Иммуногенность высокая 85-100%. Вакцины содержат высокоочищенный антиген, не токсичны, биобезопасны.

IV класс - Аттенуированные живые (культуральные) вакцины: микробы, дефектные по вирулентности, т.е. способны размножаться в определенных искусственных условиях (гепатит А, терапевтические вакцины против папилломавирусной инфекции). При иммунизации происходит переболевание в легкой форме или происходит продукция антител. Иммуногенность высокая 85-90%, мало токсичны. Возможна реверсия микроба к «дикому» типу вирулентности. В случае противовирусных вакцин - опасность контаминации другими опасными вирусами из перевиваемой культуры клеток.

V класс - Пептидные вакцины содержат эпитоп- наиболее иммуногенный фрагмент белкового антигена. При иммунизации происходит продукция антител. Иммуногенность высокая 85-90%, но при мутации циркулирующего вируса с измененным эпитопом иммуногенность резко падает до 0. Не токсичны, биобезопасны

VI класс - ДНК/РНК- вакцины используют путем введения гена синтеза антигена и антиген синтезируется внутри клетки. В настоящее время запрещены для использования в медицине (используются в ветеринарии).

VII класс - «Векторные» вакцины (генно-инженерные гетеровалентные живые вакцины): ген синтеза антигена встраивают в геном малоопасного дефектного вируса (вирус коровьей оспы, аденовируса) или бактерии (сальмонелла обычная, *Salmonella sp.*). Такие вакцины пока не используются, находится на экспериментальной стадии разработки. Ожидаемые преимущества - простота введения (перорально), условно мало токсичны, иммуногены.

Классы вакцин по валентности

А. Моновалентные - содержат один антиген - против одной инфекции (одного заболевания, против одного генотипа);

В. Мультивалентные (бивалентные, три-, quadro-, пентавалентные и т.п.)- содержат несколько антигенов – против нескольких генотипов одного возбудителя или против нескольких инфекций;

С. Комбинированные (комплексные) - содержат антигены против разных инфекций

Д. Гибридные («сшитые», слитые антигены) - разные антигены или их эпитопы объединены в одном гибридном комплексе, рекомбинантном белке или вирусе (рис.3)

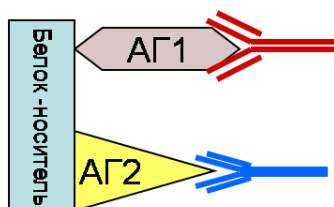


Рисунок 3. Схема гибридизации антигенов (АГ1 и АГ2) на белке-носителе

Дополнительные критерии разделения вакцин на классы

В качестве адьюванта вакцины могут содержать окись алюминия, квасцы, соли кальция и др. Адьювант — вещество, неспецифически усиливающее иммунный ответ на антигены.

В качестве консерванта могут быть использованы антибиотики (неомицин, канамицин и др.), а также мертиолат и тимеросал

По способу введения вакцины для введения орально, подкожно, внутривенно, внутримышечно и т.д.(при лечебных вакцинах внутривенно)

По мутационной изменчивости антигена – серотип-стабильные антигены (обычно ДНК-вирусы, медленно делящиеся бактерии), серотип-вариабельные антигены (умеренные РНК-вирусы, энтеробактерии), постоянно изменяющийся серотип антигенов (некоторые ретровирусы, вирус полиомиелита, вирусы гриппа и т.п.).

Совместимость разных классов вакцин при одновременной вакцинации, иммуноглобулинов и препаратов крови человека.

При парентеральном одновременном применении вакцин их смешивание не допускается и вакцины должны вводиться разными шприцами в разные участки тела в дозах, предусмотренных инструкциями по применению. По эпидемическим показаниям допускается одновременная вакцинация вакцинами против дифтерии и менингококковой инфекции и др.

➤ ***Живые или ослабленные вакцины плохо совместимы между собой и с другими классами вакцин***

При введении живой или ослабленной вакцины иммунный ответ формируется в результате переболевания в легкой или средней форме тяжести. Так например, при введении двух живых вакцин таких как БЦЖ и вакцина против полиомиелита одновременно или в течение 1-2 недель, существенно повышает риск развития поствакцинальных осложнений и ведёт к более слабой иммунной реакции. Это не так и где это написано!

➤ ***Инактивированные, субъединичные и рекомбинантные вакцины совместимы в различной мере***

В этом случае этап переболевания отсутствует, а прививка сразу же индуцирует гуморальный иммунитет.

➤ ***Аттенуированные вакцины всегда прививаются отдельно***

Аттенуированные вакцины, как правило, имеют делеции определенных генов вирулентности (получают специальным образом), в результате этого микроб становится ослабленным и переболевание происходит в легкой форме. Однако, известны случаи, когда при введении нескольких аттенуированных противовирусных прививок, вирусы восстанавливают свою вирулентность или получают гены вирулентности от других штаммов вакцинных вирусов посредством рекомбинации. Данный феномен чрезвычайно опасен, т.к. может привести к возникновению нового штамма вакциноассоциированного вируса, как правило, с повышенными вирулентными свойствами.

➤ ***Пептидные вакцины совместимы с другими классами, но при одновременном введении их иммуногенность заметно снижается***

Пептидные вакцины получают синтетическим образом при помощи химической полимеризации аминокислот в заданной последовательности. Пептиды содержат обычно из 20-70 аминокислот антигенного эпитопа. Следует иметь в виду, что хотя пептидные вакцины характеризуются высокой безопасностью и хорошей переносимостью, тем не менее, обладают меньшей иммуногенностью по сравнению, например, с рекомбинантными или субъединичными вакцинами. Кроме того, если у природного возбудителя произошла мутация или имеется географическое варьирование в аминокислотной последовательности данного эпитопа, то в этом случае, пептидная вакцина не защищает от заражения.

После вакцинации против кори, краснухи и эпид паротита иммуноглобулин следует вводить через 2 недели: в случае необходимости применение иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против этих инфекций повторить через 2 месяца. Интервал после получения цельной крови через 6 месяцев, эритроцитарная масса 3-5 месяцев, плазма, тромбоцитарная масса 7 месяцев.

Схемы иммунизации

➤ ***Стандартная схема иммунизации:*** Все классы вакцин

➤ ***Ускоренная схема иммунизации:*** Только инактивированные, субъединичные и рекомбинантные вакцины. По ускоренной схеме не следует прививать живые вакцины (полиомиелит, корь, паротит, краснуха, БЦЖ), так как повышенная микробная нагрузка на иммунитет человека (особенно в

случае трудно диагностируемых иммуносупрессивных состояниях) может привести к заболеванию (может «пробить иммунитет»). Это связано с тем, что лимфоциты не успевают синтезировать необходимое количество защитных антител на данном этапе вакцинации. Ускоренную схему иммунизации следует использовать только при угрозе завоза и распространения инфекции на территории страны, т.е при эпид.показаниях (высокий риск заражения, командировка или поездка в эндемичный регион).

Формирование иммунного ответа

Иммунитет включает в себя формирование клеточного и гуморального иммунного ответа. Клеточный иммунный ответ осуществляется за счет Т-лимфоцитов, которые в ходе иммунного ответа дифференцируются в цитотоксические лимфоциты, распознающие чужеродные клетки и осуществляющие их цитолиз. Гуморальный иммунный ответ осуществляется В-лимфоцитами, которые в ходе иммунного ответа дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела против внедренных антигенов. Кроме того, в ходе иммунного ответа образуются клетки-памяти, которые при повторном попадании в организм того же инфекционного агента быстро реагируют на антиген.

Следует отметить, что формирование иммунитета зависит как от общего состояния организма и иммунной системы в частности, так и от биосинтетических возможностей клеток. И хотя клетки иммунной системы могут реагировать на сотни антигены одновременно (единовременно), биосинтетические ресурсы антител-продуцирующих клеток ограничены физиологически. Это означает, что продукция антител не может, происходит в безгранично большом количестве и зависит от скорости трансляции и процессинга макромолекулярных молекул иммуноглобулинов, а также от наличия достаточного количества аминокислот и энергетических запасов клетки. Поэтому, при одновременном введении нескольких антигенов следует помнить, что в первую очередь будут синтезироваться антитела против наиболее иммуногенного белка, что в некоторых случаях может привести к формированию недостаточного количества антител против других, менее иммуногенных антигенов.

В формировании иммунитета наблюдается волнообразное изменение продукции антител рис.4. Так после введения первой дозы вакцины, наблюдается рост антигенспецифичных антител до некоторого уровня. Синтез антител длится в течение нескольких недель (2-4 недели в среднем). Введение второй дозы вакцины удлиняет период постоянной продукции антител на среднем уровне. При введении 3 дозы наблюдается значительное повышение титра протективных (защитных) антител, который, в зависимости от вакцины, сохраняется на протяжении года или нескольких лет.

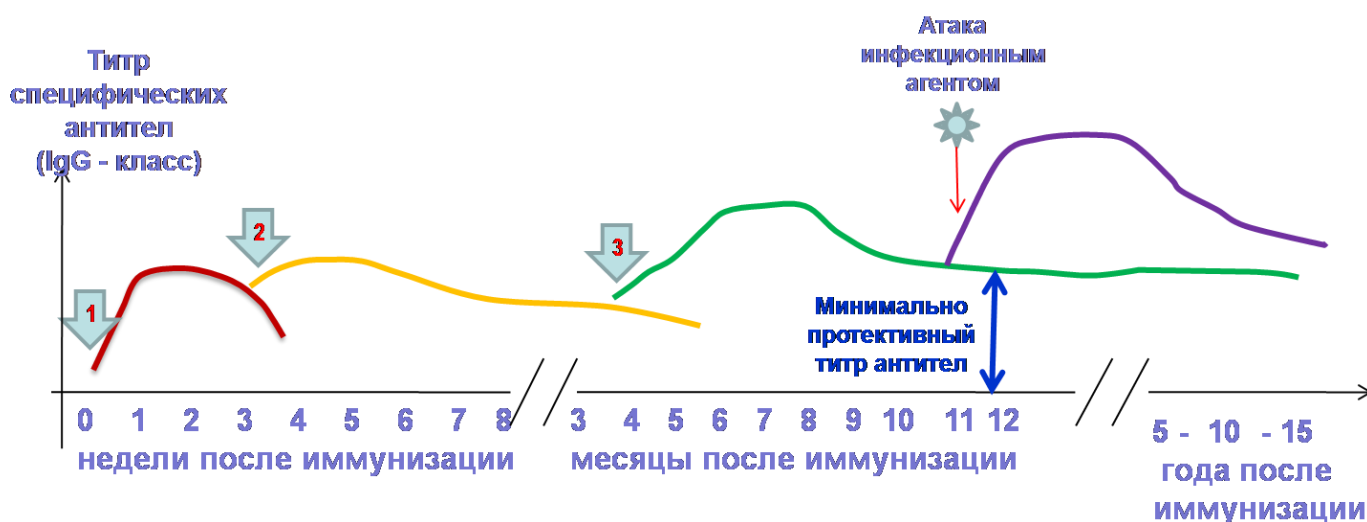


Рисунок 4. График продукции специфичных антител при формировании иммунного ответа и факторы, влияющие на синтез антител

В результате сформированный иммунитет защищает организм от атаки данным инфекционным агентом, за счет связывания его антителами и блокированием проникновения внутрь клетки.

Однако введение доз вакцины не гарантирует автоматического формирования адекватного (правильного) иммунного ответа. Иммунная система человека очень «чувствительна и уязвима» в период вакцинации, т.к. происходит напряжение биосинтетических процессов и большой расход энергоемких молекул (например, АТФ, глюкозы, кислорода), витаминов, которые участвуют в ряде биохимических реакций клетки и, конечно же, истощение пула (запаса) аминокислот - универсального строительного материала всех белков организма. Наличие достаточного количества аминокислот определяет биосинтез белковых молекул антител.

На формирование иммунного ответа могут оказать большое влияние ряд факторов. Если до или в период вакцинации организм поражается другим возбудителем (ОРВИ, стрептококковая ангина и т.п.), то иммунная система начинает продуцировать также антитела и против данного микроба, зачастую в ущерб синтезу вакциноиндуцированных антител. Это может привести к тому, что прививочный иммунитет будет недостаточный или вообще не сформируется. Другим весомым фактором, влияющим на формирование иммунитета, является регулярное поступление белка с пищей и расщепление его на аминокислоты в процессе нормального пищеварения. Поэтому вакцинация новорожденных с гипотрофией в ряде случаев малоэффективна, а введение вакцины лицам с серьезными нарушениями пищеварения (острый гастрит, колит, выраженный дисбактериоз) приводит к формированию нестойкого иммунитета. Витамины, микро и макроэлементы являются молекулярными ко-факторами ряда ферментов, участвующих в синтезе

антител и обеспечении этого процесса необходимой энергией. Достаточное поступление кислорода влияет на скорость обменных процессов и эффективность выведения метаболитов. Таким образом, можно заключить, что в период вакцинации очень важно поддерживать хорошее здоровье и правильное питание вакцинируемого пациента.

2. Вакцины календаря профилактических прививок Минздрава РУз и их молекулярно-биологические характеристики

В настоящее время в Узбекистане проводится обязательная активная вакцинация детей и подростков против 10 управляемых инфекций и по эпидемическим показаниям. График вакцинации представлены в таблице 1.

Вакцина	Рождение	2 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.	12 мес.	16 мес.	6 лет	7 лет	14-15 лет	16 лет
Гепатит В	1 доза	2 доза	3 доза	4 доза							
Полиомиелит	0 доза	1 доза	2 доза	3 доза			4 доза		5 доза		
Туберкулез	1 доза								1 ревак.	2 ревак.	
Дифтерия, столбняк, коклюш		1 доза	2 доза	3 доза			4 доза				
Гемофилус инфлюэнца В		1 доза	2 доза	3 доза							
Корь, краснуха, паротит						1 доза		2 доза			
Дифтерия, столбняк, гепатит В (ревакцинация)									1 ревак.		2 ревак.

Таблица 1. Календарь профилактических прививок детей согласно СанПиН № 0239-07

Вакцинация против вирусного гепатита В (HBV)

Возбудитель: двухцепочечный ДНК-вирус семейства *Herpesviridae*. Один из ДНК-вирусов, который может привести к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, к фульминантному гепатиту, либо к циррозу печени. Полностью идентифицировано 8 генотипов данного вируса, а также описаны случаи мутантных и рекомбинантных штаммов.

На поверхности оболочки вируса имеются выростообразные белковые комплексы обозначаемые как поверхностные антигена вируса гепатита В или HBsAg. HBs-антиген является сложным иммуногенным комплексом с характерной структурой.

Класс вакцины: моновалентная рекомбинантная вакцина на основе рекомбинантного дрожжевого HBs-антиген. Ген, кодирующий поверхностный антиген переносят методами биотехнологии в геном непатогенного микроорганизма, который продуцирует HBs-антиген. Рекомбинантный антиген может входить в состав комбинированных вакцин.

Иммунизация

Дети (0-19 лет): 0,5 мл 10 мг/дозе

Взрослые: 1 мл 20 мг/дозе

Для пациентов гемодиализа 2 мл 40 мг/дозе

Стандартная схема: [0]; [1 или 2]; [6] месяцев (мес.)

Ускоренная схема: [0];[1];[2] мес.(для лиц у которых произащёл контакт с материалом инфицированы гепатит б) или [0]; [1]; [2]; [12] мес.(последняя схема не применяется для младенцев)

Ревакцинации однократно через 5-8 лет, а затем через 15 лет

ВАЖНО: *HBs-антиген в составе комбинированных вакцин не используется для новорожденных!*

Формирование иммунного ответа: Рекомбинантная вакцина против гепатита В является высоко очищенная и высоко иммуногенной вакциной¹. Выработка специфичных антител класса IgG происходит активно и сразу в ответ на введение первой дозы вакцины. После полного курса первичной иммунизации протективный титр должен составлять не менее 100 IU/ml сыворотки, а иммунитет сохраняется в течение 5 лет 8-10 лет. После ревакцинации иммунитет сохраняется в течение 5-8 лет, введение третьей бустерной дозы обеспечивает защиту на следующие 15 лет.

Важно знать, что рекомбинантный HBsAg часто входит в состав комбинированных вакцин. При этом следует иметь ввиду, что курс

¹ Ранее для профилактики гепатита В использовались «плазменные» вакцины, полученные из препаратов крови людей с гепатитом В. В связи с тем, что при выделении плазменного HBsAg из крови людей существует вероятность параллельного выделения и генетического материала других вирусных возбудителей (ДНК/РНК различных вирусов и внутриклеточных паразитов), в настоящее время плазменные вакцины запрещены ВОЗ.

стандартной первичной иммунизации состоит из трех доз, вводимых с определенными интервалами - между первой и второй дозой 1-2 месяца, а между второй и третьей – 4 месяца. Сокращение интервалов и увеличение доз вакцинации ведет к формированию гипериммунного ответа на HBsAg, при этом формирование антител к другим компонентам комбинированной вакцины может быть значительно снижен. В случае неполной вакцинации в детстве, или при отсутствии курса вакцинации в анамнезе, перед прививкой следует обязательно проверить пациента на наличие антигенов вируса гепатита В и антител к ним. Показаниями к такой диагностике перед прививкой могут также послужить такие состояния как желтуха неясной этиологии, 3-5 дневные лихорадки со стойкой температурой, значительной снижением гемоглобина на фоне нарушения пищеварения.

Вакцинация против вирусного гепатита В предотвращает инфицирование вирусным гепатитом D (дельта), т.к. дельта вирус не может размножаться без помощи вируса гепатита В.

Вакцинация против туберкулеза

Возбудитель: *Туберкулез вызывают патогенные микобактерия туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis или палочка Коха) при определенных условиях, и прежде всего при снижении эффективности функционирования иммунной системы. Основными входными воротами M. tuberculosis является респираторный тракт и при этом M. tuberculosis является внутриклеточным патогеном, способным выживать и размножаться внутри фаголизосом фагоцитирующих лейкоцитов за счет блокады слияния фагосом с поздними лизосомами.² Имеются особенности в иммуногенезе: протективный иммунный ответ ассоциирован с активацией Т-хелперов I типа, что ведет к формированию выраженного клеточного иммунного ответа. Роль гуморального ответа, обусловленного продукцией специфических антител, значительно меньше.*

Класс вакцины: живая лиофилизованная БЦЖ - вакцина полученная на основе бациллы Кальмета-Герина (Bacillus Calmette—Guérin, BCG). Бацилла представляет собой штамм коровьей микобактерии - *Mycobacterium bovis*, обычно не патогенного для здорового человека. Вакцина готовится из ослабленной культуры (аттенуированного) вакцинного штамма БЦЖ-1, специально выращенного в искусственной среде. Вакцина поставляется в виде лиофильно высушенного порошка, который разводят стерильным физиологическим раствором (0,9% NaCl) из расчета 0,1 мл растворителя на одну стандартную дозу прививочная доза составляет 0,05 мг микробных клеток БЦЖ и содержит от 1×10^5 до 33×10^5 колониеобразующих единиц

² Е.В.Свирщевская, В.С. Митрофанов, Р.И. Шендерова, Н.М. Чужова. Иммуитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор). Ж. Проблемы медицинской микологии.- 2005.- Т.7,№1.- С.3-13.

(КОЕ) в 0,1 мл растворителя. БЦЖ-М - живая лиофилизированная туберкулезная вакцина с уменьшенным числом микробных клеток. Для данной вакцины характерен своеобразный способ введения, а именно вакцина вводится в очень малых объемах и строго внутрикожно. Предпочтительно использовать туберкулиновые шприцы.

Иммунизация

Дети до года: вводят половину стандартной дозы, т.е. 0,05 мл. Первичную вакцинацию осуществляют здоровым новорожденным детям на 3-5 день жизни. При более поздней вакцинации предварительно ставят пробу Манту.

Дети старше года и взрослые: 1 доза (0,1 мл)

Курс первичной иммунизации состоит из одной дозы.

Ревакцинации подлежат дети в возрасте 10 из групп риска, имеющие отрицательную реакцию на пробу Манту. Интервал между постановкой пробы Манту и ревакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 недель.

ВАЖНО: *Лицам с положительной кожной пробой на туберкулин, а также имеющие в анамнезе первичные туберкулезные атаки, не прививаются! Вакцина также противопоказана пациентам с клеточной иммунной недостаточностью (ВИЧ), т.к., как было указано выше, в формирование антитуберкулезного иммунитета ведущую роль играет клеточный иммунный ответ. Другие противопоказания к применению, как и для большинства вакцин.*

Формирование иммунитета: Компоненты вакцины сохраняют достаточно сильную антигенность, чтобы придать вакцине должную эффективность. БЦЖ-вакцина обеспечивает 80-85% защиту, в первую очередь, от заболевания генерализованными формами первичного туберкулеза (диссеминированного), туберкулёзного менингита. Период защищенности начинается через 2 мес. после вакцинации и может длиться 10 лет и более. Не правильно! БЦЖ вакцина не обеспечивает полной защиты от туберкулёза. В настоящее время ведутся поиски более эффективной вакцины. Предполагается новые БЦЖ вакцина будет создана не ранее 2012-2015гг.

Эффективность вакцинации зависит от возрастной группы. В период 0-15 лет эффективность иммунизации максимальна и достигает 85%, в 15-24 года – 67%, старше 25 лет – 20%. БЦЖ не действует на латентную (спящую форму) туберкулеза, т.е. по истечению срока иммунизации (10-15 лет)

туберкулез может активизироваться и перейти в открытую форму. БЦЖ требует мониторинга эффективности иммунизации. Туберкулиновый непрямой тест (Манту) на сенсibilизацию (также положителен и в случае инфицирования; для исключения ставят ПЦР образцов крови и бронхиального экссудата) либо иммунологические тесты (количественная ELISA, WB и т.п.) Это не нужно!

Примечание: На экспериментальных моделях показано, что протективный ответ при туберкулезе ан с активацией T α 1 [79,80]. При этом основную роль играют CD4⁺ T-клетки. Роль CD8⁺ T-клеток в противотуберкулезной защите также обсуждается. У людей чаще регистрируют формирование T α 1, однако есть работы, в которых показано участие в патогенезе туберкулеза и T α 2³. Роль гуморального иммунитета при туберкулезе минимальна. Так, у ряда больных антитела к микобактерии не выявляются, но иногда могут наблюдать и высокие титры антител⁴. Также показано, что роль антител в патогенезе этих инфекций не является определяющей для исхода заболевания⁵

Новая вакцина от туберкулеза копенгагенского института Statens Serum совмещает в себе протеины, которые запускают иммунный ответ как на активную, так и на латентную формы туберкулеза. Эта вакцина находится на стадии клинических испытаний

Вакцинация против полиомиелита

Возбудитель: *одноцепочечный РНК-вирус семейства энтеровирусных вирусов Picornaviridae, 1,2,3, -генотипа (WPV1, WPV2, WPV3). Пути передачи фекально-оральный или орально-оральный. Вызывает 1:200 случаев паралитическую форму полиомиелита при проникновении вируса в центральную нервную систему.*

Наиболее иммуногенным является белок вирусной капсидной оболочки-D-антиген. При иммунизации ведущую роль играет гуморальный иммунный ответ В-клетками иммунной системы (продукция антител IgG класса в крови и IgA класса в слизистых секретах). Лица с В-клеточной иммунной

³ Lienhardt C., Azzurri A., Amedei A. et al. Active tuberculosis in Africa is associated with reduced Th1 and increased Th2 activity in vivo// Eur. J. Immunol.- 2002. - Vol. Jun;32(6): - P.1605-1613.

⁴ Araujo Z., Waard J.H., Fernandez de Larrea C. et al. Study of the antibody response against Mycobacterium tuberculosis antigens in Warao Amerindian children in Venezuela// Mem. Inst. Oswaldo Cruz.- 2004. - Vol. 99(5): - P.517-524.

⁵ Ehlers S., Benini J., Held H.D. et al. Alphabeta T cell receptor-positive cells and interferon-gamma, but not inducible nitric oxide synthase, are critical for granuloma necrosis in a mouse model of mycobacteria-induced pulmonary immunopathology// J. Exp. Med. - 2001. - Vol.194(12) - P.1847-1859.

недостаточностью имеют большую предрасположенность к развитию паралитической формы полиомиелита.⁶

Классы вакцин против полиомиелита:

Живая трехвалентная, бивалентная или моновалентная ослабленная вирусная вакцина для орального введения (ОПВ) (разработана в 1957 г. А. Сэбином) - при получении штамм вируса 1, 2 и 3 генотипов нарабатывают при культивировании в культуре клеток почек обезьян или диплоидных клеток человека (MRC5), а затем получают суспензию вируса в адьювантном растворе. Каждая доза вакцины содержит около 10^5 - 10^6 ослабленных вирусов. В редких случаях может вызвать вакцино-ассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП), чаще всего после первой дозы введения (чаще у лиц с иммунодефицитным состоянием). Используется в виде капель, требует хранения при +2+8°C в ЛПУ.

Инактивированная нативная трехвалентная, бивалентная или моновалентная вирусная вакцина для инъекций (ИПВ) (разработана в 1954 г. Д. Солком) - при производстве, вирусы 1,2 и 3 генотипа нарабатывают в культуре клеток почек обезьян, затем получают суспензию вируса и инактивируют его формальдегидом. Вводится внутримышечно или подкожно. В сухом виде вакцина достаточно устойчива при комнатной температуре, но для длительного хранения следует хранить в холодильнике при +2+8°C. Может входить в состав комбинированных вакцин. Инактивированная вакцина является более безопасной и иммуногенной по сравнению с оральной вакциной. Не вызывает ВАПП. ИПВ используется для вакцинации групп риска (дети с иммунодефицитами, ВИЧ-инфицированные). Вакцины данного класса широко используются в Америке и в Европе.

Иммунизация ОПВ

Дети до одного года): 2 капли (0,5 мл) /дозе

Взрослые: 2 капли(0,5 мл) /дозе

Схема иммунизации в Узбекистане:[у новорожденных 0], [2], [3], [4] мес.

Ревакцинация однократно в 16 мес., 7лет а при необходимости дополнительно в зависимости от эпид показаний.

⁶ Cameron JC et al. Oral polio vaccine and intussusception: a data linkage study using records for vaccination and hospitalization. American Journal of Epidemiology, 2006, 163:528–533

ВАЖНО: Оральная живая вакцина противопоказана лицам с первичными иммунодефицитными заболеваниями или с подавленным лекарственными препаратами иммунным ответом, а также больным лейкозом, лимфомой или злокачественными новообразованиями. В этом случае рекомендуется прививать инактивированной противополиомиелитной вакциной для инъекции (ИПВ).⁷

Формирование иммунитета: При введении капель прививки вакцинный вирус внедряется в эпителиальные клетки глотки и кишечника, где умеренно размножается. Вирусные частицы индуцируют иммунный ответ как клеточный, так и гуморальный. Ведущую роль в формировании иммунитета играют антитела класса А и G (IgA, IgG). Частично вакцинный вирус реплицируется в эпителии носоглотки. Установлено, что период экскреции вакцинного вируса с назо-фарингиальным секретом продолжается в течение 1-3 недель, выделение вируса с калом в течение 3-5 недель. Титр антител после вакцинации по стандартной схеме сохраняется на протективном уровне в течение 15-25 лет. Вакцина, введенная орально в период новорожденности, может вызывать недостаточный иммунный ответ за счет частичной инактивации вакцинного вируса специфичными антителами привитой матери. Поэтому после введения первой дозы (нулевая доза); вводят еще три дозы, что бы активизировать иммунный ответ у ребенка.

Эффективность оральной вакцинации зависит от состояния желудочно-кишечного тракта и состояния слизистых носоглотки т.к. первичный иммунный ответ вырабатывается В – лимфоцитами, которые активно продуцируют секреторные антитела класса IgA на слизистой оболочке. Пациентам, страдающим диареей и другими расстройствами ЖКТ, а также эрозивными заболеваниями носоглотки, вакцинация проводится но следует после прекращения диареи требуется повторная доза вакцины, при повышении температуры тела 37 и выше, отложить до выздоровления. При диарее полученная доза вакцины не учитывается, т.к. вирусный антиген не сорбируется на слизистой кишечника в достаточном количестве, что бы вызвать иммунный ответ. Лица с нарушением содержания В-клеток имеют повышенный риск возникновения паралитической формы полиомиелита при оральной вакцинации, т.к. из-за недостаточности клеток-защитников на слизистой кишечника вакцинный вирус проникает неповрежденным внутрь. Предрасполагают к возникновению ВАПП и врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта.⁸

⁷ Weekly epidemiological record, No. 23, 2010

⁸ Patriarca PA et al. Factors affecting the immunogenicity of OPV in developing countries: a review. Review of Infectious Diseases, 1991, 13:926–939

Против каждого генотипа вируса синтезируются специфичные антитела, антитела, например против генотипа 1-WPV1, не защищают от других генотипов, поэтому в эпидемичных регионах используют трехвалентную вакцину.⁹

Примечание: вакцина против полиомиелита часто используется одновременно с иммунизацией против других заболеваний, однако следует учитывать, что титр антител может быть значительно ниже, чем при отдельной иммунизации. Особо сильная нагрузка на иммунитет возникает при введении одновременно двух и более живых вакцин, т.к. человеческий организм проходит, в этом случае, стадию переболевания не в легкой, а в выраженной форме. Поэтому в настоящее время в ряде стран живая оральная вакцина против полиомиелита сочетается только с инактивированными вакцинами, но не используется в сочетании с БЦЖ (живая вакцина).¹⁰ Если вакцину против полиомиелита невозможно ввести одновременно с другими вакцинами, то интервал между вакцинациями должен быть не менее одного месяца.

Другая сложность использования живых вакцин состоит в том, что вакцино-производные вирусы (VD-PVs), хотя и являются аттенуированными вирусами со сниженной скоростью размножения, тем не менее, могут инфицировать лица неохваченные иммунизацией. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности в таких случаях.^{11,12} Вакцинный штамм Сэбина полиовируса типа 1 и 3 в редких случаях оказался способным вновь обрести нейровирулентность и вызывать заболевание у вакцинированных или у контактировавших с ними людей. В период с 2000-2009 гг. в ВОЗ было зарегистрировано 12 таких случаев.¹³ Выявлена генетическая основа этого довольно редкого повышения вирулентности полиовирусных вакцинных штаммов при репликации в кишечнике привитых.¹⁴

Вакциноассоциированный полиомиелит чаще всего возникает при введении первой дозы. В связи с этим ряд стран чередуют инактивированные и оральные вакцины. Инактивированная вакцина вводится как первая доза

⁹GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 328:1490–1495.

¹⁰ постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 01.10.2010 №126 «О проведении дополнительной иммунизации населения против полиомиелита в субъектах Северо-Кавказского и Южного федеральных округов в 2010 году»

¹¹Kew OM et al. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annual Review of Microbiology*, 2005, 59:587–635.

¹²Cameron JC et al. Oral polio vaccine and intussusception: a data linkage study using records for vaccination and hospitalization. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163:528–533

¹³Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 4 june 2010, 85th year No. 23, 2010, p.213–228 / <http://www.who.int/wer>

¹⁴ Risk assessment: frequency and burden of VAPP, cVDPV and iVDPV. In: Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis: Geneva, 13–14 November 2002. Geneva, World Health Organization, 2002.

(инактивированная вакцина не вызывает вакциноассоциированного полиомиелита), оральная вакцина вводится в качестве второй и третьей дозы.¹⁵

Вакцины против полиомиелита могут содержать следовые количества стрептомицина, неомицина или полимексина В. Партии вакцины требуют тщательного контроля на содержание нуклеиновых кислот вирусов человека, обезьян и коров (SV-40, ВИО, ВИЧ, БГЭ).

Вакцинация против кори, эпидемического паротита и корьевой краснухи

Возбудители: вирус кори и паротита являются одноцепочечными РНК-вирусами семейства *Paramyxoviridae*; вирус корьевой краснухи - одноцепочечный РНК-вирус семейства *Togaviridae*. Путь передач данной группы вирусов воздушно-капельный.

Вирус кори является возбудителем кори и подострого склерозирующего панэнцефалита (при поражении ЦНС) и локализуется сначала на эпителии носоглотки и конъюнктиве. Размножаясь, вирус проникает в регионарные лимфатические узлы и кровь. Данные секвенирования выявили 23 генотипа вируса кори, циркулирующие в различных регионах. Среди белков вируса кори наиболее иммуногенными являются гемагглютинин (*haemagglutinin*, Н-белок) и белок связывания- F-белок.

Вирус краснухи сначала вызывает острую воспалительную реакцию в верхних отделах дыхательных путей, затем вирус попадает в лимфатические клетки шейных, затылочных и заушных желез, в которых начинается его первичная репродукция, с проникновением в лимфу и кровь. Через неделю вирус диссеминирует в различные органы, включая плаценту при беременности, и оказывает тератогенное действие на плод. Вирус краснухи имеет две генотипические группы: кластер 1 и кластер 2, различающиеся на 8-10% в нуклеотидной последовательности. Три генотипа (1E, 1G, 2B) из 13 изученных генотипов вирусов имеют повсеместную циркуляцию, а другие 10 генотипов имеют географическое распределение.¹⁶ Этот вирус содержит три главных структурных антигена: «E1», «E2» и «с». В то время, как IgG антитела к антигенам E1 и с появляются в первые

¹⁵ WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand. Bulletin of the World Health Organization, 1996, 74: 253–268.

¹⁶ Best JM. Rubella. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 2007,12:182–192. 13 Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses. Geneva, World Health Organization, 2004 (http://www.who.int/entity/immunization_monitoring/Rubella_nomenclature_report.pdf, accessed June 2011)

недели после инфекции или вакцинации, появление антител к антигену E2 отсрочено. Как правило, антитела к E2 выявляются только спустя месяцы (не ранее чем через 3 месяца).

Вирус эпидемического паротита может вызвать энцефалит, а также воспаления различных органов и привести к бесплодию. В настоящее время выделяют 13 генотипов этого вируса. Наиболее иммуногенными являются гемагглютинин-нейраминидаза и антигены S и V.

Класс вакцины: Тривалентная (комбинированная) живая вакцина содержит препарат аттенуированных штаммов вируса кори, эпидемического паротита и краснухи, культивируемых отдельно в **культуре клеток куриного эмбриона** (вирусы кори и паротита) или **диплоидных клеток человека** (вирусы кори, вирус краснухи). Вирус паротита может также культивироваться в диплоидных клетках. Вакцина выпускается в виде лиофильно высушенного порошка во флаконах. Вакцина чрезвычайно неустойчива при повышении температуры выше 20°C. После разведения стабильно в течение 15-20 минут при 20°C и в течение 4-5 часов при 2-8°C. Вакцина разводится охлажденным растворителем (4-8°C). Вводится подкожно.

В настоящее время существует несколько вакцинных штаммов вируса кори. Все они делятся на 2 генетические группы:

1) штаммы Edmonston-группы (штамм Edmonston-Zagreb, штамм AIK-C, штамм Moraten).

2) штаммы, не относящиеся к Edmonston-группе (СAM-70, TD-97, Leningrad-16, Shanghai-191).

Названные группы штаммов имеют значительные генетические и иммуногенные (не клинические) различия.

В качестве вакцинного штамма против краснухи используется живой ослабленный штамм RA27/3, размножаемый в диплоидных клетках человека. Существуют также и другие вакцинные штаммы как Takahashi, Matsuura, TO-336 (используются в Японии) BRD-2 (используется в Китае).

Для получения вакцины против вирусного эпидемического паротита в мире используют различные штаммы вируса паротита со специфическими иммуногенетическими свойствами:

1) Джерил-Лин (Jeryl-Lynn) вариант вакцинного штамма против паротита разработан в Америке в 1967 году путем культивирования на куриных эмбрионах, а позже на культуре эмбриональных клеток цыпленка.

Эта вакцина имеет историю использования более 30 лет. Эффективность вакцинации этим вариантом вакцинного вируса варьирует в пределах 63-96%.

2) RIT-4385 вакцинный штамм был получен из доминантных клонов (быстроразмножающихся) Джерил-Лин штамма. Эффективность данной вакцины выше и составляет около 96-97%

3) Ленинград-3 (Leningrad-3) вакцинный вариант был разработан в бывшем СССР путем размножения вируса на культуре клеток почек свиньи, а позднее на культуре эмбриональных клеток японского перепела (*Coturnix japonica*). Данная вакцина использовалась с 1980 года для иммунизации детей. Сероконверсия при иммунизации этим вариантом составляет 89-98%, а эффективность иммунизации достигает 92-99%. В настоящее время продолжает использоваться в Российской Федерации.

4) Ленинград-Загреб (Leningrad-Zagreb) – штамм вируса, полученный в Кroatии и происходящий от варианта Ленинград-3. Вирус был адаптирован к культуре клеток эмбриональных фибробластов курицы. Протективные свойства такие же, как и у родительского штамма. Этот вариант вакцины активно используется в Кroatии и Индии.

5) Urabe Am9 вакцинный вариант вируса паротита впервые был лицензирован для использования в Японии, а затем в Бельгии, Франции и Италии. Для наработки вируса используют как куриные эмбрионы, так и культуру клеток эмбриональных фибробластов курицы. Сероконверсия и эффективность при использовании данной вакцины достигают 92-100%. Вакцина, получаемая на основе вакцинного вируса Urabe Am9, апробирована и используется в ряде Европейских стран, а также в Канаде.

6) Другие вакцинные штаммы: штамм Rubin (разработан в Швейцарии), культивируется на культуре диплоидных клеток человека – MRC-5. Штамм проявил низкую эффективность иммунизации. Штамм S79 (разработан в Китае). Также рядом производителей вакцин используются штаммы Hoshino, Torii, Miyahara и НКМ-46.

Согласно данным ВОЗ наиболее частыми побочными явлениями при иммунизации против паротита являются асептический менингит, орхит, глухота. Вакцины на основе штаммов Джерил-Лин и RIT-4385 реже дают описанные осложнения, чем другие вакцины.¹⁷

Иммунизация

Дети (1-19 лет): 0,5 мл /дозе

Стандартная схема для КПК: [12], [15-18] мес. По эпид показаниям с :
месячног возраста,

¹⁷ Statement on vaccine quality. Geneva, WHO, 1997. (Document No. WHO/VSQ/GEN/96.02.) (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.)

Ревакцинации однократно в 6 лет

ВАЖНО: *Беременных против краснухи, кори и эпидемического паротита не вакцинируют, а в случае вакцинации - беременность следует планировать не ранее чем через месяц после прививки!* В случае вакцинации будучи беременной прерывать беременность нельзя. *Вакцину против кори и краснухи нельзя одновременно назначать с вакциной против желтой лихорадки, т.к. иммунный ответ в этом случае будет очень низкий!* *Вакцину следует с осторожностью назначать при подозрении на туберкулез и ВИЧ.*

По протоколу ВОЗ ВИЧ инфицированные дети должны обязательно вакцинироваться.

Формирование иммунитета: использование трехвалентной живой вакциной против кори, краснухи и паротита требует повышенного внимания при иммунизации, т.к. при введении первой дозы вакцины происходит переболевание в легкой форме, либо в средней форме тяжести. В период 7-10 дней после прививки могут наблюдаться продромальные явления и подскок температуры и сыпь в виде тромбоцитопенической пурпуры в 2-5% случаев¹⁸, в редких случаях так же могут наблюдаться характерные симптомы для данных инфекций, например высыпания, аденопатия (увеличение лимфатических узлов) и расстройства пищеварения.¹⁹

Вакцина индуцирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. Антитела IgG класса к Н- и F- антигенам кори, защищают от инфицирования в течение длительного времени. Зарегистрирована временная продукция IgM антител сразу после иммунизации, а также образование специфичных антител класса IgA в слизистых секретах. Протективный титр антител против кори составляет 120 mIU/ml. Иммунитет к вирусу кори сохраняется в течение 25-33 лет. Население должно иметь не менее 2х кратную иммунизацию против кори и краснухи.

При иммунизации против краснухи и паротита наблюдается также гуморальный и клеточный иммунный ответ. Протективный уровень антител против краснухи класса IgG составляет не менее 10 IU/ml, а при прививке против паротита значительно варьирует. Иммунный ответ к краснухе развивается медленнее по сравнению с иммунитетом к кори и формируется 3-8 недель. Стабильный иммунитет против краснухи сохраняется в течение 10-20 лет. Выявлены редкие случаи заражения краснухой при снижении продукции антител ниже протективного титра.²⁰ Тем не менее, при

¹⁸ Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. Drug Safety, 1998, 19:435-454

¹⁹ What clinicians need to know about MMRV vaccine safety. Atlanta, US Centers for Disease Control and Prevention, April 2008 (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vsd/mmr.htm>)

²⁰ Cusi MG et al. Possibility of reinfection after immunization with RA27/3 live attenuated rubella virus. Archives of Virology, 1993, 129: 337-340.

заболевании краснухой привитых беременных женщин тератогенные нарушения плода не регистрируются.²¹ Формирование противопаратитного иммунитета обусловлено синтезом секреторных иммуноглобулинов IgA (в назофарингальном секрете) и сывороточных иммуноглобулинов класса IgG в крови. Прививка гарантирует иммунитет к болезни на 11 лет. Было установлено, что одной дозы противокраснушного и противопаротитного антигенов достаточно для формирования стойкого иммунитета, тем не менее, в составе комбинированной вакцины в большинстве случаев прививаемые лица получают и вторую дозу антигенов.

Введение вакцины грудным детям в возрасте 8-9 месяцев показало низкий уровень сероконверсии и avidности (продукции специфичных антител) - как по причине антител матери, так и по причине незрелости иммунной системы в этом возрасте. При этом до 5% случаев у привитых грудничков вообще не происходит формирование протективного титра антител, что возможно связано с повышенной циркуляцией материнских антител, поддерживаемой при грудном вскармливании.²² Было установлено, что адекватный иммунный ответ на прививку можно ожидать только у детей старше 12 месяцев. Матери привитые против кори и краснухи обеспечивают пассивным иммунитетом младенцев до 6-9 месяцев. В случае кормящих матерей переболевших в детстве корью пассивный иммунитет незначителен, т.к. титр антител слишком низок для защиты ребенка.

Следует отметить, что вакцинные вирусы при введении вызывают кратковременную супрессию (подавление) иммунной системы в течение 2-4 недель, что следует учитывать при планировании прививок.²³ Наиболее частыми осложнениями при использовании живой вакцины против краснухи является воспаление суставов²⁴ и асептический менингит²⁵. Эти осложнения чаще регистрируются после избыточной вакцинации. Противопоказания к иммунизации общие как для других вакцин. Дополнительно следует отметить, что не следует прививать против краснухи пациентов с туберкулезом до тех пор, пока не будет проведено эффективное лечение туберкулеза.²⁶ По данным ВОЗ вакцинирование ВИЧ-инфицированных детей (до стадии СПИД) приводит к формированию адекватного иммунного ответа.

²¹ Bullens D et al. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 2000, 39: 113-116.

²² The immunological basis for immunization series. Module 11: rubella. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596848_eng.pdf; accessed June 2011)

²³ Caceres VM, Strebel PM, Sutter RW. Factors determining prevalence of maternal antibody to MV throughout infancy: A review. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:110-119

²⁴ Ray P et al. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. Vaccine Safety Datalink Team. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278: 551-556.

²⁵ Miller E et al. Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubellavaccination in the United Kingdom. *American Journal of Epidemiology*, 2007, 165: 704-709.

²⁶ WHO. Weekly epidemiological record Rubella vaccines: WHO position paper, 15 July 2011, 86th year. No. 29, 2011, 86, 301-316. <http://www.who.int/wer>

Лица, получающие препараты крови следует вакцинировать за 3 месяца до введения препаратов или через 2 недели после этого.

Примечания: Существенную роль в элиминации «детских» инфекций (корь, краснуха, паротит) играет вакцинация взрослого населения (20-39 лет). Как правило, не привитые взрослые переносят названные заболевания в легкой форме в тяжелой форме, но служат переносчиками и могут заражать не привитых детей и подростков. В первую очередь коревой вакцинацией следует охватывать преподавателей, воспитателей и мед.работников.²⁷

Сложность использования живых вакцин состоит в том, что вакцинные штаммы могут длительно сохраняться в организме привитых, а при длительном культивировании в лабораторных условиях генетически. Например, известны случаи, когда вирус краснухи выделяли из лимфоцитов лиц с артритом через 6 лет после иммунизации. Однако, в общем, вероятность такой ситуации очень низкая, а широкое применение живой вакцины против кори устраняет редкое, но длительное носительство полевого вируса кори.

Ранее использовали инактивированную вакцину против эпид.паротита в том числе и на территории бывшего Советского Союза. Исторически, для вакцин использовали штаммы, циркулирующие на данной географической территории. В настоящее время против паротита используют различные варианты живой вакцины.

Вакцины могут содержать примеси сорбитола, гидролизованного желатина и неомидина. Партии вакцины требуют тщательного внутреннего контроля на содержание нуклеиновых кислот зоонозных вирусов, вирусов человека и коров (SV-40, ВИО, ВИЧ, БГЭ)

Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка и гемофильной инфекции

Возбудители: возбудителями названных заболеваний являются бактерии. Коклюш вызывается бактерией бордетелла (*Bordetella pertussis*). Это воздушно-капельная инфекция, наиболее характерным признаком, которой является приступообразный спазматический кашель, который очень опасен для детей младше 2 лет. Бордетелла продуцирует ряд токсичных образований: пертусийный токсин (PT), гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN), фимбриальные элементы 1 и 2 типа (выросты на

²⁷ WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/V&B/03.01)

(http://www.who.int/immunization/documents/WHO_VB_03.01/en/index.html)

поверхности клеточной мембран; FIM), токсичную аденилат циклазу (АСТ), трахеальный цитотоксин (ТСТ), бактериальный липополисахарид (Lp). Все эти вещества обуславливают тяжесть заболевания. Обнаружена также родственная бактерия *Bordetella parapertussis*, которая также вызывает дифтерию. Патогенез бордетелл по настоящее время не до конца изучен, однако ясно, что они способны разрушать эпителиальные клетки, и ускользают от иммунной системы организма. Также выделено несколько изолятов бордетелл значительно различающиеся по антигенным свойствам.²⁸

Возбудитель дифтерии - грамположительная палочковидная бактерия (дифтерийная палочка, *Corynebacterium diphtheriae*), которая передаётся воздушно-капельным путём; а иногда, при кожной форме дифтерии, - контактный путь передачи. Характеризуется воспалением чаще всего слизистых оболочек рото- и носоглотки, а также поражением сердечнососудистой, нервной и выделительной систем. На фоне сильной интоксикации может возникнуть смертельно опасный приступ удушья (дифтерийный круп). Известны 4 биотипа дифтерийной палочки: *gravis*, *mitis*, *belfanti* и *intermedius*. Эти бактерии продуцируют сложный белковый АВ- экзотоксин.

Столбняк вызывает грамположительная спорообразующая анаэробная бактерия клостридиум (*Clostridium tetani*). Столбняк относится к зооантропонозным инфекциям с контактным механизмом передачи возбудителя (чаще всего при попадании в рану обсеменённых столбнячной палочкой почвенно-фекальных элементов, при укусах животных и т.п.). Возбудитель столбняка относится к категории убиквитарных (вездесущих), но вместе с тем условно-патогенных микроорганизмов. Является обычным обитателем кишечника человека и животных, где он живёт и размножается, не причиняя вреда носителю. При столбняке бактериальные токсины, например, тетаноспазмин, поражают нервную систему, что проявляется тоническим напряжением скелетной мускулатуры и генерализованными судорогами с возможным смертельным исходом. Больной столбняком не заразен для окружающих. Иммунитет после болезни не развивается.

Гемофильная инфекция – вызывается грамотрицательной неподвижной палочковидной бактерией *Haemophilus influenzae* типа В (ХИБ-инфекция), с преимущественным поражением органов дыхания, центральной нервной системы и развитием гнойных очагов в различных органах (пневмония, менингит и т.д.) у детей до 2 лет. Путь распространения — воздушно-

²⁸ Pertussis vaccines: WHO position paper. No. 40, 2010, 85, 385–400. <http://www.who.int/wer>

*капельный, однако у маленьких детей путь передачи может быть контактным. Бактерию *H.influenzae* можно выделить из носоглотки 90 % здоровых людей, причем на более вирулентный тип В приходится около 5 % всех выделенных штаммов. В некоторых случаях, в основном у лиц с ослабленными защитными силами, и лиц, входящих в группу риска, латентная форма переходит в манифестную. У детей часты неврологические осложнения (в 25-35 % случаев).*

Класс вакцины: мультивалентная комбинированная вакцина, состоящая из инактивированных коклюшных микробов, субъединичных компонентов (дифтерийного и столбнячного анатоксинов), субъединичного компонента капсулярного полисахарида (полирибозилрибитол фосфат, PRP-антиген) гемофильной бактерии типа В. PRP-антиген конъюгируют (связывают) с безопасным белком носителем, что бы полисахарид приобрел необходимую поверхностную структуру и антигенность. Для получения вакцины штаммы бактерий культивируют на искусственных питательных средах, в условиях повышенной стерильности. Затем, клетки бордетеллы инактивируются формальдегидом. Клетки дифтерийной палочки, клостридиум и гемофильной бактерий разрушают, а анатоксины и полисахарид (антигены) детоксируют (обезвреживают) формальдегидом или формалином, а затем очищают при помощи различных физико-химических методов в условиях сохранения стерильности. На заключительном этапе в вакцину добавляют соли алюминия или кальция для повышения иммуногенности и стабильности компонентов, а также тиомерсал в качестве консерванта.

В настоящее время ряд производителей помимо очистки противостолбнячного и противодифтерийного токсинов проводят их химическую модификацию и получают так называемые токсиды. Токсиды обладают повышенной иммуногенностью и пониженной реактогенностью.

Разработано и применяется несколько форматов (вариантов) данной мультивалентной вакцины: DTwP, DTaP, dTaP или dTwP, DT, dT, в том числе и моновалентный вакцины против столбняка (TT) и дифтерии (D) (таблица 2).

Противодифтерийный компонент вакцины может быть представлен как инактивированным природным токсином, так и модифицированным мутантным (нетоксичным) токсидом, например - CRM197.

Противококлюшевый компонент, в зависимости от производителя, бывает цельноклеточный и бесклеточный (таблица 2). Цельноклеточный формат (wP) этого компонента состоит из убитых клеток бордетеллы, бесклеточный формат (aP) – включает высокоочищенные иммуногенные антигены бактерии. При этом разные производители используют различные

по генеалогии штаммы бордетелл, и выделяют те антигены, которые им доступны. Такой подход усложняет оценку иммунного ответа различных производителей.²⁹ Наиболее часто в бесклеточных вакцинах используются как РТ, Lp, ТСТ антигены.

В случае вакцины против ХИБ-инфекции так же разработано несколько форматов. В качестве белка носителя для конъюгации PRP – антиген может быть использован определенный безопасный белок, либо PRP – антиген может быть конъюгирован сразу с модифицированным белковым токсидом дифтерии, обозначаемого как CRM-197, либо связанным со столбнячным токсидом (гибридный класс вакцин, см. рис.3).

При необходимости могут быть использованы и моновалентные вакцины (ТТ D) против дифтерии, столбняка, коклюша и гемофильной инфекции. Вакцину следует хранить при 4-8С, не замораживать.

Таблица 2. Форматы вакцины против столбняка, дифтерии, коклюша и ХИБ-инфекции.

Расшифровка условных обозначений	Описание формата вакцины	В каких группах пациентов используется
Т - столбнячный анатоксин	DT - иммунизация против дифтерии и столбняка	Дети от 1 года до 7 лет
D – дифтерийный анатоксин	dT - иммунизация против дифтерии (уменьшенной дозой) и столбняка	Дети старше 7 лет
d – дифтерийный анатоксин с пониженным содержанием	DTwP - иммунизация против дифтерии и столбняка и коклюша (цельные клетки бордетеллы)	Дети до одного года
P - коклюшный компонент	DTaP - иммунизация против дифтерии и столбняка и коклюша (иммуногенные фракции разрушенных клеток бордетеллы)	
p - коклюшный компонент в сниженной дозе	dTaP иммунизация против дифтерии(сниженной дозой) и столбняка и	Введение бустерной дозы взрослым пациентам
wP – цельно-клеточный коклюшный		

²⁹ Njamkepo E et al. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. Vaccine, 2002, 20:1290–1294.

компонент (целые инактивированные коклюшные бактерии)	коклюша (иммуногенные фракции разрушенных клеток бордетеллы)	
	dTwP - иммунизация против дифтерии(сниженной дозой) и столбняка и коклюша (цельные клетки бордетеллы)	
	dTap - иммунизация против дифтерии(сниженной дозой) и столбняка и коклюша (иммуногенные фракции разрушенных клеток бордетеллы в сниженной дозе)	
	D – моновалентная иммунизация против дифтерии	
	TТ – моновалентная иммунизация против столбняка	Беременные женщины с неизвестной историей иммунизации против столбняка или со слабым иммунным ответом (1 доза на ранних сроках беременности, вторая доза через 4 недели).

Одна доза комбинированной вакцины (0,5 мл) содержит дифтерийного анатоксина около 25 Lf (около 30 ME), столбнячного анатоксина более 2,5 Lf (более 40 ME), клеточного осадка равного 16 ед. мутности (более 4 ME), PRP-антиген 10 мкг, Вводится вакцина внутримышечно.

Иммунизация

Дети (6 недель-2 года): 0,5 мл /дозе

Стандартная схема для АКДС+ХИБ:[2]; [3]; [4]; [6 или 16] мес.

Ревакцинации однократно в 7 и АДС-М в 16 лет

Взрослые: 0,5 мл /дозе

Общая схема вакцинации 1 раз в 10 лет; для групп риска разработаны отдельные схемы иммунизации.

ВАЖНО: АКДС- вакцина, а также комбинированная АКДС-ХИБ-вакцина, АКДС-ХИБ-вакцина-гепатит В-вакцины нельзя использовать для вакцинации новорожденных! АКДС и моновалентная ХИБ вакцина при одновременном применении, вводят в различные участки тела! Комбинированная вакцина, включающая стабилизированный ХИБ-компонент, вводится внутримышечно.

ХИБ- вакцину не используют для детей старше 2 лет, т.к. в этом возрасте эта инфекция уже не представляет угрозу для жизни. Рекомендована вакцинация против ХИБ- инфекции взрослым и детям с ВИЧ (до стадии СПИД), пациентам с иммуносупрессией, а также после спленэктомии, до или после химиотерапии.

Формирование иммунитета: Иммунитет против столбняка, дифтерии обусловлен продукцией специфичных антител (антитоксина, антианатоксина) к тетаноспазмину. Человек, перенесший столбняк и выживший (всего 1% случаев) не имеет иммунитета к повторному заражению. Полный иммунитет к тетаноспазмину может быть сформирован только в процессе активной иммунизации. Протективный титр антител к столбняку должен составлять не менее 0,2 IU/мл сыворотки. Общий цикл вакцинации, согласно рекомендации ВОЗ, должен включать 5 доз противостолбнячного анатоксина. Три дозы (в формате DTP) прививаются в младенческом возрасте и обеспечивают иммунитет на 3-5 лет. Введение дополнительной дозы в возрасте до 1,5 лет обеспечивает более активный иммунитет, сохраняющийся до пубертатного периода. При введении дополнительных бустерных доз в 4-7 лет, а затем еще одной в 12-17 лет, индуцирует иммунитет и продлевает его до 20-30 летнего возраста. Для сохранения длительного иммунитета (у женщин детородного возраста, военнослужащих, мед.работников и т.п.) необходимо введение дополнительных бустерных доз. Интервал между прививками, содержащими столбнячный анатоксином должен составлять не менее 4 недель, а максимум может быть до полугода или даже до года. В любом случае первую дозу вакцины вводят детям не младше 6 недель. Взрослым (старше 24 лет) независимо от истории ранней иммунизации, всегда вводят вакцину только в формате dT.³⁰

³⁰ Summary guide to tetanus prophylaxis in routine wound management. In:Heymann DL, ed. Control of communicable diseases manual, 18th ed. Washington,DC, American Public Health Association, 2004:532; Surgical care at the districthospital. Geneva, World Health Organization, 2003:4-12.

Матери, получившие полный курс иммунизации против столбняка (5 доз) продуцируют антитоксин в достаточном количестве, что бы защитит новорожденного в первые несколько дней от родового столбняка столбняка новорожденных, т.к. антитоксины матери проходят через плацентарный барьер и 1-2 недели циркулируют в организме новорожденного.³¹ В странах с неблагоприятной эпидемической обстановкой(при ЧС) по столбнячной инфекции рекомендуют вводить дополнительную бустерную дозу ранее привитым беременным женщинам за 2 недели до предполагаемых родов. В этом случае обеспечивается повышенный иммунитет к тетаноспазмину на 4 недели. Беременные женщины, с неизвестной историей иммунизации против столбняка или со слабым иммунным ответом, должны быть иммунизированы (1 доза на ранних сроках беременности, вторая доза через 4 недели), если имеется угроза заражения. Исследования показали, что ВИЧ-позитивные лица (до стадии СПИД) вырабатывают адекватный иммунный ответ к столбняку, хотя и в среднем со сниженным титром протективных антител. При ранениях и открытых травмах необходимо вводить сразу 1 дозу столбнячной прививки, если последняя прививка против столбняка была сделана более чем 10 5 лет назад, а в случае массивного ранения и загрязнения землей немедленная экстренная профилактика - вакцинация рекомендуется, если даже прошлая иммунизация была сделана в последние пять лет.

Иммунитет против дифтерийного токсина формируется в основном за счет иммуноглобулинов IgG класса и обеспечивает защиту на 10 лет. Полный курс первичной иммунизации включает три дозы, которые в настоящее время вводятся в составе комбинированной АКДС- вакцины. Сформированный иммунитет не предотвращает инфицирование дифтерийной бактерией, но защищает от вредоносного действия экзотоксина. Как правило, без введения дополнительных бустерных доз у взрослых анитоксоидный иммунитет затухает.³² Поэтому пациенты группы риска должны вакцинироваться против дифтерии, равно как и против столбняка каждые 10 лет в размере 1 дозы. Протективный титр антител должен составлять не менее 0,1-1,0 IU/мл. Анитоксические антитела проникают через плацентарный барьер.

В формирование иммунитета против коклюша может быть вовлечен как клеточный иммунный ответ, так и гуморальный, обусловленный продукцией антител. Если вакцина содержит цельноклеточный компонент, то регистрируется клеточный и гуморальный иммунитет, если бесклеточный компонент- то преобладает гуморальный. Длительность защитного иммунитета против коклюша зависит отряда факторов и в общем случае

³¹ «Tetanus vaccine» WHO position paper, No. 20, 2006, 81, 197–208. <http://www.who.int/wer>

³² Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. WHO Technical Report Series No. 800, 1990, Annex 2; Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (Amendments 2003). WHO Technical Report Series No. 927, 2005, Annex 5.

варьирует от 4 до 12 лет. Иммунитет формируется только при введении трех доз. У лиц перенесший коклюш в 80-85% регистрируются антитела к РТ-антигену. Эффективность защиты от коклюша при иммунизации зависит от вакцины и производителя, но изучено недостаточно. Верификация иммунитета у вакцинированных лиц показала, что имеются серьезные различия в иммунном ответе на разные вакцины. Систематическое исследование, проведенное ВОЗ выявило, что суммарная эффективность иммунизации цельноклеточной моновакциной детей составила 78% (разброс составил 61%-89%) и существенно зависела от производителя. А при иммунизации комбинированной вакциной АКДС эффективность иммунизации варьировала от 46% до 92%. Следует отметить и значительную реактогенность АКДС с цельноклеточным антикоклюшным компонентом.³³

Бесклеточные вакцины против коклюша были разработаны в Японии и получили распространение относительно недавно. Тем не менее, этот формат вакцины проявляет меньшую реактогенность, а эффективность иммунизации не ниже, чем при использовании цельноклеточных вакцин. В настоящее время такие прививки широко применяются в Европе. Иммунологические исследования бесклеточных вакцин продолжаются.³⁴ Тем не менее уже получены, что эффективность при иммунизации бесклеточной АКДС вакциной составила в Италии 84%,³⁵ а в Германии 83%-88,7%.³⁶ Более того использование бесклеточной вакцины позволяет уменьшить до 2 доз курс первичной вакцинации.³⁷

Иммунитет против гемофильной инфекции также является антителозависимым. При введении конъюгированного PRP-антигена, белок-носитель индуцирует Т-клеточно-зависимый В-клеточный иммунный ответ. В-клетки начинают продуцировать антитела к полисахариду ХИБ. Формирование адекватного иммунитета против ХИБ-инфекции наблюдается при введении 3 доз вакцин с PRP-антигеном, часто, параллельно с иммунизацией против дифтерии, столбняка и коклюша. Самая раннее доза вводится в возрасте 6 недель и старше, а последующие дозы с интервалом 4-8 недель. Для детей старше года, которые ранее не получили прививку против

³³ Torvaldsen S et al. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia. 1996-1998. *European Journal of Epidemiology*, 2003, 18:63-69.

³⁴ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series No. 878). Annex 2, Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines, pp. 57-76. (Also available from http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/acellular_pertussis/ WHO_TRS_878_A2.pdf.)

³⁵ Greco D et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:341-348.

³⁶ Stehr K et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle/whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*, 1998, 101:1-11.

³⁷ Carlsson RM et al. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*, 2009, 27:5709-571

ХИБ, достаточно введение одной дозы. Протективный титр антител против PRP – антигена составляет 1 мкг/мл сыворотки.

Наблюдения показали, что введение АКДС вакцины одновременно с ХИБ вакциной часто приводит к более слабому иммунному ответу на PRP-антиген.³⁸ При проведении массовой иммунизации против ХИБ в Великобритании, также было отмечено, что особое влияние оказывает коклюшный компонент. Использование цельноклеточного коклюшного компонента значительно снижает продукцию антител к ХИБ. В этой связи, в настоящее время рекомендовано использовать параллельно с ХИБ-прививкой АКДС в формате dTaP. В других странах в иммунологических исследованиях было установлено, что комбинированная вакцина, содержащая PRP-антиген связанный с дифтерийным анатоксином, также проявляет сниженную иммуногенность.³⁹

Примечания: антибактериальные вакцины имеют целый ряд особенностей при формировании иммунного ответа. В состав таких вакцин не всегда могут входить целые бактерии, а только их определенные компоненты, как, например, в случае противодифтерийного и противостолбнячного анатоксина. Это значит, что формируемый антитоксический иммунитет, создаваемый прививками, никак не влияет на циркуляцию и размножение дифтерийной палочки или столбняка в организме. Иммунитет защищает от действия смертельных токсинов. В этом состоит основная трудность ликвидации дифтерии. Тем не менее, использование таких вакцин чрезвычайно целесообразно. До введения вакцинации против столбняка смертность от родового столбняка составляла 20-50% случаев, а смертность среди больных дифтерией 15-50% случаев.

Столбнячный анатоксин зарекомендовал себя в практике как низко реактогенный компонент вакцины в моноформате, и может прививаться ВИЧ-инфицированным (до стадии СПИД) и беременным (не позже чем за 2 недели до родов). В ряде случаев достаточно введение 2 доз столбнячного анатоксина для формирования быстрого, но кратковременного иммунитета. Более стойкий иммунитет формируется только при введении третьей дозы.

Вакцины, содержащие бактериальные полисахариды часто вызывают умеренные пирогенные реакции.

Серьезную проблему в борьбе против коклюша составляют взрослые и молодежь, которые переболевают коклюшем в легкой форме, но являются

³⁸ Recommendations for the production and control of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 897). (Available from <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/index.html>.)

³⁹ WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. No. 47, 2006, 81, 445–452 <http://www.who.int/wer>

источником заражения маленьких детей. Исследования, проведенные в Канаде, Франции, Германии и США, показали, что в 76-83% случаях ребенок заразился в семье от своих родителей, перенесших ОРВИ в легкой форме.⁴⁰⁴¹

Вакцинация против вируса папилломы человека (включена дополнительно)

Возбудитель: *вирус папилломы человека (ВЧП) относится к ДНК – вирусам семейства Papillomaviridae и способен интегрировать в хромосому человека. Передается половым путем, перинатально или контактным путем в условиях недостаточной гигиены. Использование презервативов не исключает заражение. Является онковирусом и главной причиной рака шейки матки (РШМ). Это весьма переменчивый ДНК-вирус: доброкачественные и злокачественные образования аногенитальной области могут вызывать 30-40 различных генотипов вируса папилломы человека. Типы 6 и 11 (HPV-6 и HPV-11) являются причиной возникновения свыше 90% бородавок данной области, их называют типами низкого онкогенного риска. 13 генотипов вируса (например, 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 и 35) относятся к типам высокого онкориска и вызывают около 95% случаев рак шейки матки, рак ануса, рак пениса, респираторный папилломатоз или рак ротоглоточной области. Генотипы HPV-16 и HPV-18 – около 70% случаев являются причиной РШМ. Вирус поражает внутренний эпителиальный слой слизистой оболочки и не индуцирует активной иммунной реакции. Распространенность инфицированности HPV весьма высока. Важнейшими антигенами являются два капсидных белка - L1 и L2 (L1,2- late structural protein).*

Разработаны 2 типа вакцин: для профилактики и для лечения

1) Профилактические прививки основаны на рекомбинантном белке и делают только девочкам в возрасте 14-20 лет, не имеющих папилломавирусной или кондилезной инфекции в анамнезе (верификация на ПЦР и ИФА).

2) Лечебная вакцина – живая вакцина со сложным механизмом действия (пока используется ограничено) – **в данном пособии не рассматривается.**

Классы профилактических вакцин:

1. двухвалентная рекомбинантная вакцина Церварикс (Компания GlaxoSmithKline, Великобритания; сусп. д/ин. 1 доза шприц 0,5 мл) на основе

⁴⁰ Jardine A et al. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. Communicable Diseases Intelligence, 2010, 34:116–121.

⁴¹ Wendelboe AM et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. Emerging Themes in Epidemiology, 2007, 4:15.

смеси рекомбинантных L1-антигенов папилломавируса человека генотипов 16 и 18. Каждого антигена содержится по 20 мкг, действие которых усилено с помощью новой адьювантной системы AS04. Антигены получены с использованием рекомбинантных бакуловирусов на культуре клеток *Trichoplusia ni* (Hi-5 Rix4446). AS04 состоит из алюминия гидроксида и 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипида А (МФЛ).

2. квадριвалентная рекомбинантная дрожжевая вакцина Гардасил (Merck & Co., США) против вируса папилломы человека генотипов 6, 11, 16 и 18. Содержит основного капсидного антигена (L1) четырех генотипов в следующем количестве: 20 мкг L1-6 генотипа, 40 мкг L1-11 генотипа, 40 мкг L1-16 генотипа, 20 мкг L1-18 генотипа. Белки L1-антигена разных генотипов продуцируют путем отдельной ферментации рекомбинантных дрожжах *Saccharomyces cerevisiae*. Антиген каждого генотипа очищают и адсорбируют на алюминийсодержащем адьюванте (аморфный гидроксифосфатсульфат алюминия). Имеет несколько лекарственных форм.

Обе вакцины получены методами генной инженерии и в биотехнологически безопасных модельных системах и не содержат инфекционных частиц или нуклеиновых кислот патогенна. Вакцины не содержат антибиотика, тиомерсала или других консервантов. Хранят вакцины при 2-8°C, не замораживают. Вводят внутримышечно. Курс иммунизации состоит их тех доз. Допустимо одновременное введение с другими вакцинами, например с рекомбинантной вакциной против гепатита В, но в разные участки тела.

Иммунизация

Дети (10-15 лет): 0,5 мл /дозе

Рекомендуемой схемой вакцинирования является 0; [1 или 2]; 6 мес.

Необходимость введения бустерной дозы (ревакцинации) изучается.

ВАЖНО: *проводить перед планируемой профилактической вакцинацией верификацию на наличие ВПЧ методами ПЦР и ИФА! Следует тщательно исключить ВПЧ у совместно проживающих лиц (у родителей прививаемого ребенка и других проживающих в одной квартире людей)! Пациентам, которым была введена 1-я доза вакцины, рекомендуется завершить курс вакцинации! Вакцина применяется у пациентов, не имеющих в анамнезе папилломавирусного инфицирования. Вакцина противопоказана лицам, имеющим в анамнезе аллергическую реакцию на компоненты вакцины, и пациентам в период острого заболевания. Так же не рекомендуется использовать у беременных женщин.*

Формирование иммунного ответа: обе вакцины индуцируют синтез специфических антител. Вакцины были разработаны и введены в использование недавно, в 2006-2007 гг., а неопластические изменения клеток под действием вируса начинается, как правило, после 40 лет. В этой связи сделать окончательное заключение об эффективности вакцинации сложно. Тем не менее, представленные вакцины зарекомендовали себя хорошо переносимые прививки, индуцирующие хороший титр специфических иммуноглобулинов. После курса вакцинации иммунный ответ у девочек регистрировался практически в 100% случаев⁴². Длительность иммунной защиты предполагается 6,5 лет для бивалентной вакцины и 5 лет для квадριвалентной вакцины. Предварительны исследования по иммунизации мальчиков и подростков старше 16 лет показали эффективность 86-90%.⁴³

Вакцины частично защищают и от инфицирования вирусами папилломы генотипов 31 и 45, т.к. эти генотипы родственны генотипам 16 и 18.⁴⁴

Информация о применении данной вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов недостаточна.

Примечание: сложность рандомизированных исследований антипапилломавирусных вакцин связана и со спецификой возрастной группы прививаемых девочек, у которых исследование цервикального канала невозможно по этическим соображениям.

Вакцина может быть использована и более в старших возрастах, но при ряде условий, а эффективность вакцинации обсуждается.

3. Верификация формирования протективного иммунного ответа. Современные требования к паспорту иммунизации

После курса вакцинации в течение 10-14 дней, реже до нескольких месяцев, идет выработка и накопление антигенспецифических антител класса IgG (или дополнительно еще IgA). Суммарно-накопительная доза антигена, полученная по окончании иммунизации, индуцирует и поддерживает синтез антител на определенном уровне (титр антител; для каждой прививки свой показатель). Снижение титра под действием различных факторов может

⁴²Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9-12 March, 2008. Abstract in Gynecologic Oncology, 2008, 109:158.

⁴³ Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.

⁴⁴ Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. Human vaccines, 2007, 3:109-115.

привести к подверженности заболеванию. Как правило, при правильной иммунизации протективный (защитный) титр антител должен сохраняться в течение нескольких лет. Контроль выработки специфичных антител и определение их титра можно провести различными молекулярно-иммунологическими методами (ELISA, WB, Dot-blot, RIA и т.п.).

Большую роль в формировании иммунитета имеют следующие периоды: период подготовки к вакцинации (3-4 недели до прививки), период самой иммунизации, а также период после иммунизации (2-3 недели, в некоторых случаях до 1-2 месяцев).

Результаты наблюдения при иммунизации следует вносить в паспорт иммунизации с указанием названия вакцины, даты, дозы и способа введения. Там же отмечают серьезные осложнения, необычные явления после иммунизации и серьезные сопутствующие заболевания. Данная информация позволяет оценить предположительную эффективность иммунизации. Именно оценка эффективности иммунизации является итогом вакцинации и во многих странах для подтверждения эффективности иммунизации используют лабораторные методы диагностики.

Общие правила поведения в период вакцинации

В период вакцинации организм «усилено работает». Имеет место напряжение биосинтетических процессов в клетках, в частности, усиление биосинтеза белка, ферментов, цитокинов и др. Поэтому необходимо проводить профилактическую-гигиеническую подготовку к вакцинации, прививать только здоровых пациентов или в состоянии длительной ремиссии, настойчиво рекомендовать усиленное белковое и витаминизированное питание. Важно также рекомендовать условно карантинный режим во избежание нежелательных контактов с больными знакомыми (особенно после второй дозы), избегать многолюдных мест, избегать переохлаждения и переутомления (исключить занятия спортом в течение недели после введения очередной дозы), избегать стрессов, увеличить пребывание на свежем воздухе в теплое время суток. Ведущими правилами являются:

1. Избегать контакта с непривитыми лицами, больными простудными или другими заболеваниями

2. Соблюдать карантинный до и поствакцинационный режим в течение 2 недель до и после прививки. Это означает избегать многолюдных мест, чаще совершать уединенные прогулки на свежем воздухе в теплое время суток (не менее 40 минут), избегать стрессов и перегревов или переохлаждения.

3. Усилить белковое и витаминизированное питание в период вакцинации. В рацион должно быть включены каши из геркулеса, манки и гречки (богаты белком и витамином В6, свежее цельное молоко или его качественные заменители при необходимости (молоко содержит аминокислоты необходимые для синтеза антител), диетическое мясо, курица, рыба, свежий творог или брынза (содержат активные ферменты, что улучшает пищеварение) и при отсутствии диатеза или аллергия – яйца. Обязательно включать в рацион соки в количестве соответствующие возрасту пациента, свежие овощи и фрукты, кисели из ягод.

4. Лица, имеющие контакт с вакцинируемым лицом, должны быть предупреждены об этом, т.к. живые вакцинные вирусы могут инфицировать окружающих людей со сниженным иммунитетом (чаще при полиомиелите).

Значение индивидуального паспорта иммунизации

В настоящее время в республике Узбекистан все плановые и прививки по эпидемическим показаниям прививки фиксируются в амбулаторной карте ребенка по форме №112, №063 и в паспорте иммунизации. В ряде стран также прививки дублируются в индивидуальном паспорте иммунизации, который хранится у самого пациента. Это дублирование наиболее оптимально, поскольку в этот паспорт могут вноситься плановые прививки, производимые во взрослом возрасте и по эпид показаниям. Удобствами применения паспорта иммунизации служат что, многие взрослые не знают какие прививки были им сделаны в детстве, а какие нет, т.к. анкета с того времени обычно не раз меняется или теряется. В паспорте иммунизации отражаются все виды прививок, предварительная подготовка к прививкам (дегельминтизация и т.п.), этапы проведения вакцинации, ревакцинации наблюдаемые реакции на прививку, а в ряде случаев, и лабораторные данные подтверждающие эффективность вакцинации и формирования протективного ответа (требуется для лиц, выезжающих за границу). Более того, паспорт иммунизации на начальном листке содержит стандартный график прививок, что помогает пациенту или его родителям ориентироваться в выполнении курса вакцинации и обязывает их своевременно являться на прививку. С другой стороны, такой паспорт позволяет врачу общей практики и педиатрам избежать проблему гипериммунизации, т.к. врач или мед.сестра может в любой момент на дому по паспорту иммунизации уточнить, какие прививки уже были сделаны, а какие предстоит сделать. Отметка в паспорте об аллергической реакции на ранее вводимые прививки, позволит избежать повторного введения аллергена и предотвратить повторные анафилактические реакции.

Ниже перечислены важнейшие аспекты паспортизации прививок.

- ❖ Паспорт индивидуальной иммунизации выдается в роддоме или в поликлинике по месту жительства и хранится у пациента;
- ❖ В паспорте фиксируются все обязательные и дополнительные прививки и сроки их проведения;
- ❖ В паспорте обязательно указывается возбудитель против которого проводится вакцинация (на государственном языке), а также на латинском языке (английском), название фирмы производителя, доза введения соответствующего антигена в международных единицах, либо используется самоклеющийся лейбл от флакона вакцины;
- ❖ В случае тяжелых поствакцинных осложнений делается отметка в паспорте иммунизации. Также вносятся отметки об предрасположенности к аллергии и указываются тяжелые хронические заболевания;
- ❖ В паспорте желательно указать также титр антител (количественные ИФА, иммуноблот) к привитым возбудителям, что является гарантией эффективной защиты;
- ❖ В некоторых странах в паспорте иммунизации также включаются мероприятия по регулярному глистованию и профилактические приемы лекарств от простейшими (например, против лямблий).

Медицинские факторы, влияющие на эффективность вакцинации

Борьба с инфекционными заболеваниями будет более продуктивной, если учитывать влияние на прививку медицинский и молекулярно-биологических факторов. Ниже перечислены наиболее ключевые факторы.

1. Перенесенные инфекционные заболевания за 2-3 недели до вакцинации ведут к слабому иммунному ответу;
2. Гипериммунизация (введение определенного антигена сверх нормы) приводит к изменению популяции антител, т.е. идет сдвиг выработки антител к гипериммунизированному антигену в ущерб выработки антител к другим антигенам. В результате пациент будет иметь повышенный иммунитет против одного заболевания, но останется восприимчивым к другим привитым инфекциям.
3. Только верифицированный протективный титр антител позволит уверенно избежать заболевания. В случае низкого титра, в особенности у лиц с иммунодефицитными состояниями (злокачественные образования, врожденные и приобретенные иммунодефициты) и у лиц, находящихся на иммуносупрессивной терапии, для создания хорошего иммунитета требуется определить причину низкого титра и выполнить рекомендации иммунолога или вакцинолога лечащего врача;

4. Хронические соматические или инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит С) не являются противопоказаниями для иммунизации. Такие лица прививаются в период стойкой ремиссии по отдельно разработанным схемам для каждой вакцины согласно протоколам ВОЗ;

5. Обязательная регистрация вакцинации и ее результатов в медицинской документации и индивидуальном паспорте иммунизации позволяет предотвратить гипериммунизацию и прогнозировать наиболее подходящие период ревакцинации.

6. Большинство антигенов вакцин сохраняют свои иммуногенные свойства только при температуре 2-8°C. Замораживание большинства вакцин (против ВГВ, ВГА, АКДС, ДС, Пентавалентная) может привести к потере иммуногенности за счет изменения структурной конформации эпитопа антигена. Такие инактивированные вакцины бесполезны. Нужно помнить, что температура выше +8°C также губительно действует на вакцины. Поэтому следует поддерживать «холодовую цепь» при транспортировке и хранении.

7. Необходимо проводить дезактивацию или уничтожение шприцов и флаконов из под вакцины, особенно при работе с живыми вакцинами (БЦЖ, корь, краснуха, паротит, полиомиелит) для инактивации микроорганизмов передающихся фекально-оральным и воздушно капельным путем. **Весь инструментарий (шприцы, флаконы) из под живых вакцин следует рассматривать как потенциально инфекционный материал и соблюдать требуемые меры предосторожности!**

8. Огромное влияние на эффективность формирования иммунного ответа играет **предварительная дегельминтизация**, профилактика либо **устранение лямблиоза** и витаминотерапия, в особенности **витамины А** (важен для профилактики осложнений при кори), группа В, D и С.

9. Прививки на основе живых вакцин при необходимости следует вводить одновременно (в один день, но возможно в разные анатомические места), но если это невыполнимо, то следует соблюдать, по меньшей мере, 4 недельный интервал между прививками.⁴⁵

10. Следует избегать введение препаратов крови вакцинированному лицу в течение 2 недель до и после прививки, а так же назначение препаратов интерферонового ряда или их индукторов.

11. Не следует вакцинировать живыми вакцинами беременных женщин - все требуемые вакцины должны быть сделаны в подготовительный к беременности период (если не были сделаны ранее);

12. Основными противопоказаниями для вакцинации живыми вакцинами у детей и взрослых является прогрессирующая лейкемия, СПИД,

⁴⁵ Weekly epidemiological record WHO 28 august 2009, 84th year No. 35, 2009, 84, 349-360 Measles vaccines:WHO position paper <http://www.who.int/wer>

злокачественные опухоли, лечение стероидами, алкилирующими агентами или антималярийными препаратами, а также лицам получавшим радиотерапию.

13. Современные вакцины могут содержать примеси куриного, бычьего, дрожжевого, человеческого белка, а также следовые количества антибиотиков (неомицина, канамицина). Эти примеси могут вызывать аллергию и пациента.

Молекулярно-биологические факторы, влияющие на эффективность вакцинации

Молекулярно-биологические факторы могут существенно влиять не только на формирование иммунного ответа у конкретного пациента, но и обуславливать эффективность борьбы с различными инфекциями в регионе в целом.

Известно, что вирусы могут иметь несколько различных генотипов. Некоторые генотипы отличаются структурой специфичных антигенов. Поэтому, если генотип штаммов микроба циркулирующего на данной географической территории резко отличается от генотипа штамма, из которого получена вакцина, антиген вакцины не будет эффективно защищать от циркулирующего полевого («дикого») вируса. Например, вирус гепатита В имеет 8 генотипов (А,В,С,Д,Е,Ф,Н,Г) из которых генотипы А и Д являются родственными и имеют одинаковую структуру поверхностного антигена. Другие генотипы более или менее отличаются между собой и в некоторых случаях имеют особенности в структуре поверхностного антигена. Тогда, антитела против одного генотипа вируса не могут эффективно связывать вирус отличающегося генотипа (рис. 5).

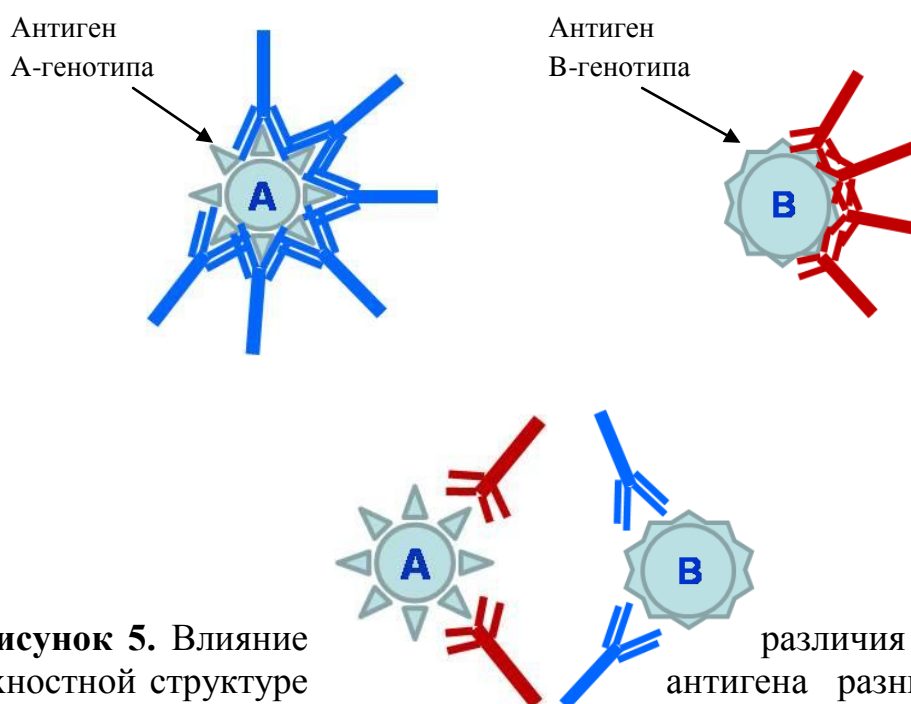


Рисунок 5. Влияние поверхностной структуре

различия в антигена разных генотипов

(А и В) одного вируса на эффективность связывания с антителами. Специфичные антитела должны связываться с поверхностными антигенами и препятствовать проникновению вируса внутрь клетки. Антитела специфичные к антигену В генотипа вируса (обозначены красным) имеют более широкое расстояние между «щупальцами» антигенсвязывающего региона (домена), чем у антител специфичных к антигену А генотипа (обозначены синим цветом). Если иммунизировать пациента антигеном В-генотипа, то специфичные антитела не будут защищать от инфицирования штаммами вируса А-генотипа.

Следовательно, при иммунизации нужно использовать вакцину, имеющую в составе антиген, такого же генотипа, как и местный штамм вируса.

Микроорганизмы часто мутируют. Со временем, в процессе приспособления к иммунизации, могут появиться, мутанты, на которые защитные антитела не действуют (эскэйп-мутанты, вакцино-ускользающие мутанты). Микробной мутации способствует прием лекарственных препаратов (антибиотиков хинолонового ряда, рифампицинового ряда, линдацина и т.п., а также гормонов) до, во время и после иммунизации в течение 2-3 недель. Эти препараты подавляют иммунитет и индуцируют мутации в геноме микроорганизмов.

В настоящее время активно изучается явление гетерологичной интерференции вакцинных штаммов вирусов (обмен генетической информацией). На практике оказалось, что если вакцинные вирусы имеют одинаковые места (типы тканей) для размножения, то вероятно гетероинтерференция, ведущая к изменению вирулентных свойств живых вакцинных вирусов. Основу этого процесса составляет ДНК/РНК – рекомбинация между интерферирующими вирусами и возникновению нового генотипа вируса. Этим же явлением, вероятно, объясняется восстановление вирулентности у некоторых вакцинных вирусов, хотя изначально гены вирулентности были удалены из генома этих вирусов (аттенуированные вирусы). Возможность рекомбинации вакцинных штаммов обнаружена даже у вирусов разных семейств. Рекомбинация встречается, главным образом, у ДНК-вирусов, но может иметь место и у РНК-вирусов. Например, установлена рекомбинация между тремя серотипами вакцинных штаммов полиовируса Сэбина, изолированных из кишечника вакцинированных; некоторые рекомбинанты содержали последовательности всех трех серотипов.

В некоторых случаях, встречающиеся в природе «дикие» вирусы могут угнетать репликацию вакцинного вируса и снижать эффективность вакцинации. Это впервые было отмечено у вакцинных штаммов полиовируса, репликация которых в кишечнике подавлялась конкурентно

инфицированием другими энтеровирусами. В этом случае, у лиц с расстройством пищеварения, до вакцинации против полиомиелита, следует исключить посредством лабораторной диагностики, энтеровирусные инфекции.

Живые вакцины могут быть загрязнены посторонними вирусами, попадающими в них вместе с биологическими субстратами (бычий сывороточный альбумин, фетальная сыворотка телят, культуры клеток различных животных и человека), используемыми при изготовлении вакцины. Ранним примером, оставившим международный след в истории вакцинации, был занос вируса ящура в США в 1908 г. в качестве примеси с вирусом осповакцины, размноженным на телятах. В живых вакцинах, получаемых на куриных эмбрионах, может присутствовать вирус лейкоза птиц. Некоторые контаминирующие вирусы могут обладать онкогенным действием, то есть вызывать неоплазию. Одним из них является полиомавирус обезьян SV-40, вызывающий развитие опухоли у некоторых млекопитающих. В связи с этим, партии живых, ослабленных и инактивированных противовирусных вакцин, следует тщательно проверять на наличие патогенных компонентов и остаточных нуклеиновых кислот опасных инфекций. Наиболее безопасными и эффективными в этой ситуации являются рекомбинантные вакцины, содержащие только высокоочищенный рекомбинантный антиген.

Вакцинация вызывает не только образование антител, но другие важнейшие иммунологические реакции в реципиенте. Вакцины оказывают временное супрессивное действие на фагоцитоз. Снижается процент фагоцитоза, фагоцитарное число и индекс активности фагоцитов. Поэтому некоторые лабораторные показатели крови могут меняться в период вакцинации.

Таким образом суммируя все выше перечисленные факторы можно вывести правило эффективности иммунизации:

Эффективность иммунизации = хорошее самочувствие и профилактический карантин за 2 недели до вакцинации + правильная вакцинация + хорошее самочувствие и профилактический карантин в течение 2 недель после вакцинации

4. Научные аспекты современной вакцинации

Многолетний опыт иммунизации показал, что вакцинация является эффективным методом борьбы против различных инфекционных

заболеваний. В настоящее время существует большое разнообразие вакцин против ряда заболеваний. Тем не менее, современные научные подходы в разработке вакцин продолжают совершенствоваться. Исследования в области молекулярной биологии ряда патогенов, а также стремительное развитие геномики и протеомики позволяет взглянуть на проблему формирования эффективного иммунитета на качественно новом уровне.

Важнейшими инфекционными агентами, против которых еще не разработано эффективных вакцин являются вирус иммунодефицита человека, лекарственно устойчивый туберкулез, ряд респираторных вирусов, а также значительное число вирусов, которые как показывают последние исследования, способны вызывать опухолевое перерождение клетки.

Одной из причин сложности разработки вакцины субстанции против некоторых вирусов и бактерий является высокая скорость возникновения мутаций. Так, например, установлено, что вирус иммунодефицита человека в организме больного человека производит в сутки около 1 млрд. вирусных частиц. При такой скорости размножения даже небольшие изменения генома со временем приведут к возникновению нового генотипа микроба. Особую роль играют мутации, ведущие к изменению молекулярной структуры антигенов, на основе которых разрабатывается вакцина. Тем не менее, в ряде стран, том числе и в России начались клинические испытания различных вариантов вакцин против ВИЧ.

В 60-80 годах прошлого века удалось достичь существенных результатов в борьбе с туберкулезом за счет своевременной вакцинации и использования сильных антибиотиков при лечении туберкулезных больных. Однако, спустя десятилетие появились лекарственно резистентные микобактерии и заболевание, которое считалось уже побежденным, получило вновь свое распространение. Серьезнейшей проблемой в борьбе с туберкулезом является особенность течения туберкулезной инфекции в организме человека, когда фаза активного размножения бактерий может смениться латентной («спящей») фазой, при которой микобактерии недоступны для иммунной системы человека. Используемая БЦЖ-вакцина защищает только от активного туберкулеза, при этом с возрастом протективное действие прививки снижается. В результате во взрослом возрасте может активизироваться латентный туберкулез. В связи с этим, исследования в области молекулярной биологии микобактерий туберкулеза, вновь стали актуальными, а главной целью таких исследований является поиск новых эффективных лекарственных препаратов для лечения туберкулеза и разработка новых вакцин, защищающих не только от активного туберкулеза, но и от «спящего».

Имеются существенные научные разработки и в области противораковых вакцин. Предраковые и раковые клетки отличаются от

здоровых клеток не только способностью постоянно делиться, но структурой поверхности клеточной мембраны. У всех клеток на поверхности есть рецепторы - макромолекулярные комплексы, основу которых составляет определенный белок. Рецепторы необходимы клеткам для нормальной жизнедеятельности, т.к. при помощи рецепторов происходит обмен питательных веществ и молекулярных сигналов в тканях организма. В предраковых и раковых клетках структура некоторых рецепторов изменена, кроме того, на мембране появляются рецепторы специфичные только для раковых клеток. Главная цель противораковых вакцин состоит в том, чтобы в организме индуцировать синтез антител способных связываться с раковыми рецепторами и запускать каскадные иммунологические реакции, ведущие к уничтожению «больной» клетки. Что бы этого достичь следует изучить раковые рецепторы, получить их рекомбинантные аналоги и провести ряд молекулярно- биологических тестов на модельных системах. Сейчас уже в ряде зарубежных лабораторий проводится сравнительный анализ различных раковых белков- рецепторов и изучаются их свойства. Использование рекомбинантных форм таких рецепторов в иммунизации позволит, в будущем, по меньшей мере, блокировать рост различных опухолей.

Важным вопросом современной иммунизации остается и биобезопасность вакцин, снижение токсического действия некоторых компонентов вакцин, а также повышение иммуногенности. Наиболее безопасными вакцинами являются рекомбинантные вакцины. Основу таких вакцин составляют белки, создаваемые при помощи генной инженерии. Рекомбинантные вакцины получают в клетках безопасных микроорганизмов, например, в клетках пекарских дрожжей *S.cerevisiae*, которые не болеют человеческими инфекционными болезнями. Субстанция рекомбинантной вакцины в отличие от живых и инактивированных вакцин, однородна и обладает высокой иммуногенностью. Такие вакцины, не содержат следов антибиотика, формалина или формальдегида.

В настоящее время разрабатывается новый класс – нановакцина, комплекс рекомбинантного антигена с наноносителем (полисахариды, частицы золота). Наноконплексы обладают высокой стабильностью и проникающей способностью. Следовательно, это позволит снизить дозу используемого антигена и повысить безопасность вакцин.

Современные исследования в области иммунологии и медицинской генетики вносят большой вклад в решение проблем современной иммунизации. Так, интересным установленным фактом является то, что степень иммунного ответа организма - это генетически обусловленная величина. То есть процент людей, у которых возникнет иммунный ответ в ответ на введенную вакцину, будет всегда один и тот же до тех пор, пока не изменится геном человека. Знание таких особенностей медицинской

генетики человека позволяет разработать новые подходы к иммунизации пациентов со сниженным иммунным ответом (ВИЧ и др).

Иммунологические исследования вируса иммунодефицита человека выявили, что три четверти из исследованных антител к некоторым антигенам вируса были полиреактивными, т.е. одна часть антитела была способна связываться с одним антигеном, а вторая часть – с другим антигеном. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией были установлены антитела, которые одной своей частью крепко связывающимися с вирусным поверхностным антигеном gp140 и одновременно (хотя и менее прочно) прикрепляющимися к другим антигенам на поверхности ВИЧ. Наличие таких антител запускает более сильный иммунный ответ в организме. Полученные результаты оказались тем более удивительными, что в норме организм старается избавляться от полиреактивных антител, поскольку есть риск, что они начнут атаковать здоровые ткани и органы, приводя к аутоиммунным заболеваниям. Ученые полагают, что такие необычные антитела могут быть примером адаптации к тяжелым инфекциям, при которых стандартные антитела не помогают. При этом обнаруженный способ связывания антител с вирусом имеет важное значение для разработки вакцины против ВИЧ. По мнению руководителя данного исследования доктора М. Нуссенцвейга «Одна из причин неудач в создании вакцины против ВИЧ, в частности, в том, что мы не до конца понимаем, как в организме образуются антитела. Если мы будем знать, как это происходит, то сможем так спроектировать вакцину, чтобы она вызывала образование нужных антител».

Результаты другого крупномасштабного медико-генетического анализа свидетельствуют о том, устойчивость отдельных индивидуумов к ВИЧ заключается в незначительных изменениях структуры белка, обеспечивающего распознавание инфицированных клеток иммунной системой. Вирус иммунодефицита человека поражает иммунные Т-клетки CD4, число которых со временем падает до критического значения, что ведет к развитию СПИД. Однако, примерно у 1 из 300 ВИЧ-инфицированных, так называемых «ВИЧ-контроллеров», заболевание никогда не достигает этой стадии, благодаря эффективному подавлению размножения вируса иммунной системой. Специалисты из Массачусетского технологического института и Гарвардского университета провели полногеномное ассоциативное исследование и выявили около 300 вариаций единичных нуклеотидных полиморфизмов или «снипов» (от англ. single nucleotide polymorphism, SNP) – мутаций, затрагивающих только один нуклеотид, – статистически достоверно ассоциированных с устойчивостью к ВИЧ. Подавляющее большинство нуклеотидных мутаций расположены в регионе генома, кодирующего белки главного комплекса гистосовместимости (белки системы HLA), участвующие в формировании иммунного ответа. Благодаря использованию детализированной карты регионов генома, кодирующих

белки системы HLA, авторам удалось выявить специфические аминокислоты, входящие в состав белка HLA-B ВИЧ-контроллеров.⁴⁶ HLA-B играет важную роль в развитии противовирусного иммунного ответа. Этот белок захватывает вирусные пептиды (фрагменты вирусных белков) и транспортирует их на поверхность мембраны инфицированной клетки, где они распознаются клетками иммунной системы. 5–6 аминокислот, отличающих HLA-B ВИЧ-контроллеров от HLA-B восприимчивых к вирусу людей, локализируются в структурных карманах белковой молекулы, выполняющих функцию связывания вирусных пептидов. Судя по всему, именно эти структурные особенности белка HLA-B обеспечивают более эффективную «презентацию» инфицированных клеток иммунной системе и, соответственно, устойчивость к заболеванию. В настоящее время исследователи занимаются детальным изучением вовлеченных в данный феномен тонких механизмов в надежде, что в будущем полученные ими данные лягут в основу новых методов лечения и профилактики ВИЧ/СПИД.

Таким образом, современные научные исследования в молекулярной биологии, иммунологии и медицинской генетики призваны улучшить качество вакцин и разработки новых вакцин для борьбы как с хорошо известными инфекциями, так и в борьбе ВИЧ, раком и другими болезнями.

⁴⁶ Bruce Walker, Paul de Bakker et al. The Major Genetic Determinants of HIV-1 Control Affect HLA Class I Peptide Presentation. The International HIV Controllers Study. J. Science. 2010: Vol. 330 no. 6010 pp. 1551-1557