

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
<b>Глава 1. Общие вопросы вакцинопрофилактики.....</b>	<b>7</b>
1.1. Общая характеристика вакцин.....	7
1.2. Иммунологические основы вакцинации.....	14
1.3. Вакцинальный процесс и его регуляция.....	17
1.4. Календарь профилактических прививок.....	22
1.5. Методика проведения вакцинации.....	28
1.6. Вакцинальные реакции.....	31
1.7. Поствакцинальные осложнения.....	39
1.8. Этические и правовые проблемы вакцинопрофилактики.....	44
<b>Глава 2. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний, включенных в национальный календарь профилактических прививок России.....</b>	<b>47</b>
2.1. Гепатит В.....	47
2.2. Туберкулез.....	52
2.3. Пневмококковая инфекция.....	58
2.4. Дифтерия.....	70
2.5. Столбняк.....	76
2.6. Коклюш.....	82
2.7. Гемофильная инфекция типа b.....	88
2.8. Полиомиелит (полиовирусная инфекция).....	91
2.9. Корь.....	97
2.10. Эпидемический паротит.....	103
2.11. Краснуха.....	107
2.12. Грипп.....	111
Список использованной и рекомендуемой литературы.....	119

## **ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК РОССИИ**

### **2.1. ГЕПАТИТ В**

Гепатит В — острое или хроническое заболевание печени, вызываемое ДНК-содержащим вирусом. Передача инфекции происходит парентеральным путем. Гепатит В протекает в различных клинико-морфологических вариантах: от «здорового» носительства до злокачественных форм, хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Инфекция передается исключительно парентеральным путем при переливании препаратов крови, различных манипуляциях, сопровождающихся повреждением кожных покровов и слизистых оболочек. Инфицирование у трети больных происходит посредством бытовых контактов через скрытые микротравмы при пользовании бритвами, зубными щетками, порезах. Специфическую профилактику гепатита В проводят путем пассивной и активной иммунизации.

**Активная иммунизация.** Существует два типа вакцин против гепатита В.

- Инактивированные плазменные вакцины (в настоящее время не используются).
- Генноинженерные вакцины, содержащие очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В — HBsAg, полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на алюминия гидроксиде. Антиген продуцируется культурой дрожжевых клеток, полученных методом генной инженерии и имеющих ген, кодирующий основной поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV). Синтезируемый дрожжами HBsAg подвергается очистке от дрожжевых белков.

В России зарегистрированы следующие рекомбинантные ДНК-вакцины против гепатита В:

- Вакцина гепатита В дрожжевая жидкая\* (ЗАО «Комбиотек», Россия);
- Энджерикс В\* («СмитКляйнБичем-Биомед», Россия);
- Регевак В\* (ЗАО «Биннофарм», Россия);
- Эувакс В\* («Эл Джи Лайф Саенсис Лтд», Корея);
- Вакцина гепатита В рекомбинантная [рДНК]\* («Серум Инст. Лтд», Индия).

В России также зарегистрированы комбинированные вакцины, в состав которых входит вакцина против гепатита В (ГВ): Бубо-М\* (АДС-М\*+ГВ), Бубо-Кок\* (АКДС+ГВ), Инфанрикс Гекса\* (аАКДС+ХИБ+ИПВ+ГВ).

На стадии клинических исследований находится препарат Бубо-Унигеп, вакцина против гепатита В 3-валентная (производства ЗАО «НПК «Комбиотек»): она обладает иммуногенностью и генерирует иммунный ответ как против HBsAg дикого типа, так и против мутанта G145R. Широкое внедрение вакцинации против гепатита В позволит снизить заболеваемость не только острым, но и хроническим гепатитом В, а также циррозом и первичным раком печени.

**Схемы иммунизации.** Активной иммунизации подлежат только пациенты, в крови которых не выявлены маркеры гепатита В (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs). При наличии хотя бы одного из маркеров гепатита В вакцинацию не проводят. Активной иммунизации против гепатита В подлежат:

- новорожденные от матерей, больных гепатитом В или носительниц HBsAg, особенно если у них обнаруживают HBsAg;
- новорожденные, проживающие в районах, эндемичных по гепатиту В, с уровнем носительства HBsAg более 5%;
- больные, которым часто проводят различные парентеральные манипуляции (хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, болезни крови, предполагаемая операция с использованием аппарата искусственного кровообращения и др.);
- тесно контактирующие с HBsAg-носителями (в семьях, закрытых детских коллективах);
- медицинский персонал гепатитных отделений, центров гемодиализа, отделений службы крови, хирурги, стоматологи, патологоанатомы;
- лица, получившие случайную травму инструментами, загрязненными кровью больных гепатитом В или носителей HBsAg.

Для создания прочного иммунитета необходимо трехкратное введение рекомбинантной вакцины. Рекомендуются 3 схемы иммунизации.

• **Стандартная схема 0–1–6 мес.** При этом первую прививку новорожденным проводят в течение первых 24 ч жизни. Данная схема предусмотрена календарем профилактических прививок России и обеспечивает формирование иммунной защиты в более поздние сроки, однако при этом достигается более высокий титр антител.

• Ускоренную иммунизацию проводят по схеме **0–1–2 мес**, то есть 3 инъекции с месячным интервалом. В этом случае иммунная защита формируется быстрее, но титр антител у части привитых может находиться на более низком уровне. В связи с этим необходима ревакцинация через 12 мес после введения первой дозы. Данная схема используется при вакцинации новорожденных, родившихся от матерей — носителей HBsAg, больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в III триместре беременности.

• При необходимости экстренной вакцинации, когда требуется быстрое формирование иммунной защиты, например, в случае предполагаемого планового хирургического вмешательства или поездки в эндемичную по гепатиту В область, — для вакцины Энджерикс В\* в инструкции предусмотрена иммунизация взрослых по схеме **0–7–21 день**, то есть три инъекции с интервалом между первой и второй инъекцией 7 дней, между второй и третьей — 14 дней. Ускоренная схема иммунизации обеспечивает образование защитного уровня антител у 85% вакцинированных. В связи с этим при использовании данной схемы предусмотрено введение бустерной дозы через 12 мес после введения первой дозы. Вакцину против гепатита В вводят внутримышечно, у взрослых и детей старшего возраста ее следует вводить в область дельтовидной мышцы, у детей раннего возраста и новорожденных предпочтительно — в переднебоковую часть бедра. В виде исключения вакцину можно вводить подкожно пациентам с тромбоцитопенией или другими заболеваниями свертывающей системы крови, однако при этом титры антител могут быть снижены.

**Поствакцинальный иммунитет.** Рекомбинантные вакцины высокоиммуногенны. Эффективность вакцинации очень высокая.

По данным разных авторов, трехкратное введение вакцины против гепатита В по стандартной схеме сопровождается образованием специфических антител в защитных титрах у 95–99% привитых

с длительностью защиты 15 лет и более. По последним данным, после вакцинации иммунитет сохраняется в течение всей жизни.

Часто возникает вопрос: эффективна ли вакцинация, если интервал между введениями вакцин увеличен? Основной рекомендацией ВОЗ является введение трех доз вакцины в течение 6 мес при учете минимального интервала между 1-й и 2-й дозами вакцины 1–2 мес. Эффективность этой схемы была подтверждена многочисленными исследованиями при использовании различных коммерческих препаратов. Третья доза вводится для достижения максимального уровня антител. Минимальный защитный уровень специфических антител к вирусу гепатита В — 10 МЕ/л. Троекратная вакцинация вызывает образование антител до 10 000 МЕ/л. Считается, что при этом формируется пожизненный иммунитет, ВОЗ не рекомендует проведение ревакцинации.

Для предотвращения вертикальной передачи вирусного гепатита В первую дозу вакцины вводят сразу после рождения (не позднее чем через 24 ч), далее вакцинируют через 1, 2 и 12 мес. С этой целью можно применять комбинированную пассивно-активную иммунизацию новорожденных от матерей, больных гепатитом В, или вирусоносительниц. Специфический иммуноглобулин вводят сразу после рождения, а вакцинацию проводят в первые двое суток, затем в возрасте 1 и 2 мес с ревакцинацией в 12 мес. Такая пассивно-активная иммунизация снижает риск инфицирования детей от матерей с HBsAg с 90 до 5%. Для предупреждения заражения новорожденных всех беременных дважды обследуют на HBsAg высокочувствительными методами: при взятии беременной на учет (8 нед беременности) и при оформлении декретного отпуска (32 нед). В случае выявления HBsAg вопрос о вынашивании беременности следует решать строго индивидуально. Важно учитывать, что риск внутриутробного инфицирования плода особенно велик при наличии у женщины HBsAg и ничтожно мал при его отсутствии, даже если HBsAg обнаруживается в высокой концентрации. Существенно уменьшает риск инфицирования ребенка и родоразрешение путем кесарева сечения.

**Прививочные реакции.** Рекомбинантные вакцины против гепатита В редко вызывают побочные эффекты. По данным американских исследователей, приблизительно у 1 из каждых 600 тыс. вакцинированных против гепатита В наблюдается аллергическая реакция немедленного типа (крапивница, сыпь и др.).

**Постоянные противопоказания** к проведению вакцинации против гепатита В отсутствуют. Однако у лиц с гиперчувствительностью

к какому-либо компоненту вакцины (тиомерсал, белок пекарских дрожжей), а также при наличии тяжелого инфекционного заболевания вакцинацию необходимо отложить или отменить. Дети с хроническими соматическими и нервными заболеваниями хорошо переносят вакцинацию против гепатита В.

Для **пассивной иммунизации** используют иммуноглобулин с высоким содержанием антител к HBsAg (титр в реакции пассивной геммагглютинации 1:100 000–200 000). Такой иммуноглобулин получают из плазмы доноров, в крови которых выявляются анти-HBs в высоком титре. В настоящее время в России зарегистрированы специфические иммуноглобулины против гепатита В отечественного и зарубежного производства:

- **Антигеп\*** — иммуноглобулин человека против гепатита В (НПО «Микроген АО», Россия). Форма выпуска — раствор для внутримышечного введения 100 МЕ в 2 мл (1 доза), ампулы 10 шт.
- **Неогепатект\*** — иммуноглобулин человека против гепатита В («БИОТЕСТ ФАРМА ГМБХ», Германия). Форма выпуска — раствор для внутримышечного введения 50 МЕ/мл, флакон по 2, 10 или 40 мл.

**Иммуноглобулинопрофилактику** рекомендовано проводить детям:

- рожденным от матерей — носительниц HBsAg или заболевших острым гепатитом В в последние месяцы беременности (иммуноглобулин вводят сразу после рождения, а затем повторно через 1, 3 и 6 мес), доза для Антигеп\* — 100 МЕ, Неогепатект\* — 20 МЕ/кг (0,4 мл/кг, не менее 2 мл);
- после попадания в организм вирусосодержащего материала (перелита кровь или ее компоненты от больного или носителя вирусного гепатита В, случайные порезы, уколы с предполагаемой контаминацией вирусосодержащим материалом) иммуноглобулин вводят в первые часы после предполагаемого инфицирования и через 1 мес;
- при длительно сохраняющейся угрозе инфицирования — детям, поступающим в центры гемодиализа, больным гемобластозами и другим (вводят повторно с различными интервалами — через 1–3 мес или каждые 4–6 мес).

Эффективность пассивной иммунизации зависит в первую очередь от сроков введения иммуноглобулина; при введении сразу после инфицирования профилактический эффект достигает 90%, в сроки до 2 сут — 50–70%, а при введении после 5 сут иммуноглобулинопрофилактика практически неэффективна.

При внутримышечном введении иммуноглобулина пик концентрации анти-НВс в крови достигается через 2–5 сут. Для получения быстрого защитного эффекта можно ввести иммуноглобулин внутривенно.

Период выведения иммуноглобулина колеблется в пределах от 1 до 6 мес, но надежный защитный эффект обеспечивается лишь в 1-й месяц после введения, поэтому для получения пролонгированного эффекта необходимо повторное введение иммуноглобулина. Кроме того, применение иммуноглобулина действенно только при низкой инфицирующей дозе вирусного гепатита В. В случае массивного заражения (переливания крови, плазмы и др.) иммуноглобулинопрофилактика малоэффективна.

Несмотря на недостатки, введение специфического иммуноглобулина должно занять достойное место в профилактике гепатита В. По данным литературы, своевременная специфическая иммуноглобулинопрофилактика позволяет предупредить заражение гепатитом В у 70–90% привитых.

**Постэкспозиционная профилактика.** При выявлении остро заболевшего гепатитом В в семье или вирусоносителя всем непривитым из окружения рекомендуется введение 0,1 мл/кг специфического иммуноглобулина Антигеп\* или Неогепатект\* 8–10 МЕ/кг (0,16–0,2 мл/кг) не позднее 72 ч.

## 2.2. ТУБЕРКУЛЕЗ

**Туберкулез** — инфекционная болезнь, характеризующаяся образованием специфических гранулем в различных органах и тканях (чаще в легких) и полиморфизмом клинической картины.

Заболевание вызывают микобактерии туберкулеза (МБТ), открытые Кохом более 100 лет назад. Они относятся к семейству *Mycobacteriaceae*, включающему один род — *Mycobacterium*. Основной вид, ответственный за туберкулез у человека, — *M. tuberculosis*. У людей, живущих в тропической Африке, туберкулез вызывает в основном *M. africanum*. Микобактерии бычьего вида (*M. bovis*) патогенны для крупного рогатого скота, они также могут быть этиологическим фактором для человека, но значительно реже, чем *M. tuberculosis*. Другие виды микобактерий, именуемые нетуберкулезными, или атипичными, также могут вызывать заболевания — микобактериозы у человека (*M. leprae* — возбудитель лепры).

Микобактерии туберкулеза — спирто- и кислотоустойчивые палочки, они устойчивы и к воздействию окружающей среды. Заражение туберкулезом обычно происходит аэрогенным путем от больных людей, выделяющих микобактерии при определенных формах заболевания в окружающую среду. Заражение человека бычьим видом микобактерий происходит при употреблении в пищу сырого молока от больных туберкулезом коров или аэрогенным путем из окружающей среды (например, скотники через зараженные подстилки или навоз).

Неблагополучие эпидемиологической ситуации требует усиления профилактических мероприятий, особенно среди детского населения, реализуемых через:

- вакцинацию БЦЖ;
- предотвращение контакта с больными активными формами туберкулеза;
- проведение специфической химиопрофилактики.

Естественная резистентность при туберкулезе играет большую роль. Принято считать, что естественного и трансплацентарного иммунитета при туберкулезе не существует. Специфический иммунный ответ формируется после вакцинации БЦЖ или после инфицирования МБТ, которое может завершиться заболеванием. Поэтому ВОЗ рекомендует начинать вакцинацию против туберкулеза как можно раньше после рождения ребенка. Вакцинация включена в календари профилактических прививок 177 стран. В подавляющем большинстве государств ее проводят в течение нескольких дней после рождения ребенка, в 13 странах — на первом полугодии жизни и в 9 странах — после 6 мес. В ряде высокоразвитых стран (США, Канада, Бельгия, Испания, Италия) вакцинацию проводят только в группах риска. Вакцинацию против туберкулеза и других микобактериозов проводят вакциной VCG (*Bacille Calmette—Guerin*). Французские ученые Кальметт и Герен, чьиими именами названы штамм и вакцина, в течение 13 лет (1906–1919) пассировали на картофельной среде с бычьей желчью и глицеролом (Глицерином\*) вирулентный штамм *M. bovis*, выделенный от больной коровы. Полученная культура, сохраняя способность размножаться в организме, была авирулентной для телят при введении в очень высоких дозах, и при пассажах на этих животных не ревертировала в вирулентную форму. Первую прививку ребенку вакциной VCG (БЦЖ) провели во Франции в 1921 г. Затем штамм БЦЖ был предложен другим странам. После утверждения Лигой Наций в 1928 г. вакцину БЦЖ стали использовать повсеместно.

**Характеристика вакцинных препаратов.** В каждой стране, производящей вакцину против туберкулеза, штамм БЦЖ поддерживали на определенных средах, состав которых и условия выращивания микробной массы варьировали. С годами штаммы-отводки стали значительно отличаться от родительского штамма БЦЖ. В настоящее время зарегистрировано 16 таких дочерних штаммов, или, как их принято называть, субштаммов. Субштаммы различают между собой по морфологии (от длинных палочек до кокковидных форм), остаточной вирулентности и связанной с ней иммуногенности, антигенному спектру и другим признакам. Наиболее изучены широко используемые французский 1173 Р2, Копенгаген 1331, Токио-172, Глаксо-1077 и отечественный БЦЖ-1. Российский субштамм БЦЖ имеет среднюю остаточную вирулентность, то есть способность приживаться в организме, и высокую иммуногенность. Он обладает четырьмя антигенами, которые отсутствуют в большинстве других субштаммов. Не только субштаммы-продуценты, но и технология изготовления вакцины БЦЖ варьируют в разных странах. Однако все вакцины БЦЖ в настоящее время — это лиофильно высушенные микобактерии в глутаминате натрия. Во многих странах для вакцинации новорожденных используют **педиатрический вариант вакцины БЦЖ**, который содержит в прививочной дозе в 2 раза меньше микробной массы и жизнеспособных микобактерий, чем обычная БЦЖ-вакцина. В нашей стране был разработан специальный препарат — Вакцина туберкулезная (БЦЖ-М)\*, предназначенный для щадящей иммунизации. На основании Приложения к приказу Минздравсоцразвития России от 30 октября 2007 г. № 673 «О внесении изменений в приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 «О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» Вакцину туберкулезную (БЦЖ-М)\* используют для вакцинации всех новорожденных, Вакцину туберкулезную (БЦЖ)\* — в субъектах РФ с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом. В Вакцине туберкулезной (БЦЖ-М)\*, как и в зарубежных педиатрических вакцинах БЦЖ, содержание бактериальной массы в прививочной дозе уменьшено вдвое. Однако нижний лимит числа жизнеспособных клеток такой же, как в Вакцине туберкулезной (БЦЖ)\*. Одна ампула Вакцины туберкулезной (БЦЖ-М)\*, запаянная под вакуумом, содержит 0,5 мг (20 доз). Каждая доза — по 0,025 мг бактериальной массы, в ней содержится от 500 000 до 750 000 жизнеспособных клеток БЦЖ.

Одна ампула Вакцины туберкулезной (БЦЖ)\*, запаянная под вакуумом, содержит 20 доз (1,0 мг) или 10 доз (0,5 мг). Каждая доза — по 0,05 мг бактериальной массы, в ней содержится от 500 000 до 1 500 000 жизнеспособных клеток БЦЖ. Хранят вакцины в сухом прохладном месте при температуре не выше 8 °С. Срок годности БЦЖ — 12 мес, БЦЖ-М — 12 мес.

Вакцину туберкулезную (БЦЖ)\* применяют как для вакцинации, так и для ревакцинации, БЦЖ-М\* — для вакцинации.

**Схемы вакцинации.** Первичную вакцинацию проводят здоровым новорожденным на 3–7-й день жизни. Детей с тяжелой перинатальной патологией вакцинируют перед выпиской из отделения патологии новорожденных. Детей с длительно сохраняющимися медицинскими отводами прививают в условиях детской поликлиники. При этом детям старше 2 мес перед вакцинацией ставят пробу Манту с 2 ТЕ Биолок Туберкулин ППД-Л\*. Вакцинируют детей с отрицательной реакцией на аллергены бактерий (Туберкулин\*). Реакцию считают отрицательной при полном отсутствии инфильтрата или гиперемии или при наличии уколочной реакции (1 мм). Интервал между пробой Манту и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 3 нед. Ревакцинации подлежат здоровые дети и подростки в декретированных возрастах, имеющие отрицательную реакцию Манту с 2 ТЕ Биолок Туберкулин ППД-Л\*. Ревакцинацию против туберкулеза проводят неинфицированными микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям в 7 лет (см. табл. 1.2). В неблагоприятных по эпидемиологии туберкулеза регионах проводят ревакцинацию в междекретированных возрастах детям и подросткам, у которых отсутствуют постпрививочные знаки, через 2 года после вакцинации и 1 год после предыдущей ревакцинации. В эти же сроки осуществляют ревакцинацию детей и подростков, имевших в декретированных возрастах временные медицинские отводы от прививок.

При первичной вакцинации и ревакцинации вакцины БЦЖ\* и БЦЖ-М\* вводят в дозе 0,05 и 0,025 мг соответственно в объеме 0,1 мл строго внутривенно на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча. При правильной технике введения должна образоваться папула беловатого цвета, исчезающая обычно через 15–20 мин.

**Поствакцинальный иммунитет.** Клинические исследования показали, что введение Вакцины туберкулезной (БЦЖ)\* индуцирует относительную защиту против туберкулеза. При этом происходит распространение бактерий из места инокуляции по лимфатическим