



L'ORIGINE DE LA VACCINE.

ГЛАВА 13

ВАКЦИНАЦИЯ — ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ПУТЬ
К ЗДОРОВЬЮ*С. М. Харит, А. С. Симбирцев*

Вакцинопрофилактика является ведущим способом снижения заболеваемости, смертности и инвалидизации, связанных с инфекциями. Еще в период реализации программы ликвидации оспы, в 1974 г. была предложена расширенная программа иммунизации (РПИ), тогда она включала несколько нозологических форм (оспа, туберкулез, дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь). В 1980 г. после объявления о ликвидации оспы, вакцинация против этой инфекции была отменена. Сегодня календарь прививок, рекомендуемый ВОЗ для всех стран, независимо от их экономического развития, значительно расширен и включает 13 инфекций (туберкулез, гепатит В, коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, гемофильная тип В, пневмококковая, ротавирусная инфекции, корь, краснуха и ВПЧ-инфекция). В 2024 г., к 50-летию РПИ, были проведены расчеты, что же программа смогла сделать. По модельным оценкам за 50 лет было спасено более 150 млн жизней (табл. 13.1).

Вакцинация изменила соотношение причин смертности у взрослого населения и, особенно, у детей. Если в начале прошлого века и раньше главной причиной смертности были инфекционные заболевания, то сейчас на первое место

вышли сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также травмы. Это произошло не только в результате общего улучшения условий жизни, доступности чистой воды и внедрения противомикробных лекарственных средств, но и во многом благодаря программам вакцинации. Особенно ярко это проявляется в странах с низким уровнем доходов населения.

Таблица 13.1

Расчетные данные по эффективности вакцинации за 50 лет реализации расширенной программы иммунизации

Инфекция	Предотвращенные смерти, млн	Спасенные годы жизни, млрд	Годы полного здоровья, млрд
Корь	93,7	5,7	5,8
Столбняк	27,9	1,4	1,4
Коклюш	13,2	0,8	1,0
Туберкулез	10,9	0,6	0,9
Гемофильная инфекция	2,8	0,2	0,2
Полиомиелит	1,6	0,1	0,8
Другие	3,8	0,2	0,3

С помощью вакцин, как оказалось, можно предотвратить не только эпидемии, смертельные исходы от инфекций, инвалидизацию, но и развитие обусловленных инфекционными агентами онкологических, соматических заболеваний, уменьшить применение антибиотиков, что необходимо для предупреждения роста антибиотикорезистентности.

Вакцины представляют собой применение иммунобиологических препаратов, созданных для развития иммунного ответа и формирования иммунологической памяти против конкретных патогенов. Большинство вакцин используются для того, чтобы заранее сформировать иммунный ответ, способный защитить от инфекционного заболевания при попадании патогена в организм человека. Для разработки вакцин используются ослабленные или убитые патогены, неспособные вызвать заболевание, их части и отдельные антигены, в том числе полученные генно-инженерным путем, а также ДНК- и РНК-технологии.

Цели вакцинации:

- защита от вирусных, бактериальных и других патогенов, в том числе особо опасных, путем активации иммунной системы;
- поддержание длительного противомикробного иммунитета на индивидуальном и популяционном уровне путем индукции протективного титра антител и/или Т-клеточного ответа и эффективного формирования клеток памяти;
- получение иммунного ответа на антиген или группу антигенов у 100% вакцинированных;
- обеспечение безопасности вакцинации.

История вакцинации

В истории человечества оспа является одной из наиболее тяжелых инфекций, эпидемии которой приводили к колоссальным жертвам среди населения во всех частях света, поэтому попытки активно бороться с этим заболеванием появились очень давно. Первые упоминания о вариоляции — варианте вакцинации против оспы — как медицинской процедуре относятся к XVII в. и упоминаются в Китае и Индии. Методика вариоляции основана на наблюдении, что контакт с больными оспой людьми, если не вызывал смертельного исхода болезни, то приводил к легкому ее течению, и в последующем эти люди не заболевали оспой во время новых эпидемий. Суть вариоляции заключалась в инокуляции материала оспенных пустул здоровым людям. В Китае оспенный материал в виде порошка вдыхался в нос, в Индии — втирался в скарифицированную кожу.

В Европе аналогичная методика вариоляции появилась несколько позже. В 1798 г. английский врач Эдвард Дженнер (Edward Jenner) опубликовал свои наблюдения о возможности предотвращения оспы с помощью вакцинации. Он заметил, что доярки, постоянно контактировавшие с коровами и переболевшие коровьей оспой (более легкая форма оспы), никогда не заболевают смертельными вариантами оспы. Ему пришла в голову идея, что это происходит в результате контакта с инфекционным материалом от коров. Тогда он приготовил порошок из оспенных пустул коров и ввел этот препарат в руку восьмилетнему мальчику. При последующем контакте с оспой мальчик не заболел. Дженнер назвал эту процедуру вакцинацией от латинского *vaccinus* (корова), и в дальнейшем эта методика получила широкое распространение во всем мире. В 1980 г. ВОЗ объявила об эрадикации оспы в мире в результате широкого внедрения программ вакцинации с использованием современных эффективных и безопасных вакцинных препаратов. Аналогичная программа вакцинации проводится в последние годы против полиомиелита, полная победа над которым уже близка. На очереди программы вакцинации против еще нескольких серьезных инфекционных заболеваний.

Основные даты истории вакцинации:

- XVII в. — первые упоминания о вариоляции в Китае и Индии;
- 1769 — первая вакцинация против оспы, Эдвард Дженнер;
- 1885 — первая вакцинация против бешенства, Луи Пастер;
- 1891 — первая успешная пассивная иммунизация (серотерапия) против дифтерии, Эмиль фон Беринг;
- 1913 — создана первая профилактическая вакцина против дифтерии, Эмиль фон Беринг;
- 1921 — первая вакцинация против туберкулеза;
- 1936 — первая вакцинация против столбняка;
- 1936 — первая вакцинация против гриппа;
- 1939 — первая вакцинация против клещевого энцефалита;
- 1953 — создание вакцины против полиомиелита;
- 1980 — ВОЗ объявила о полной элиминации человеческой оспы;

- 1986 — разработка первой генно-инженерной вакцины против вируса гепатита В;
- 1990 — создание первой конъюгированной вакцины против пневмонии.

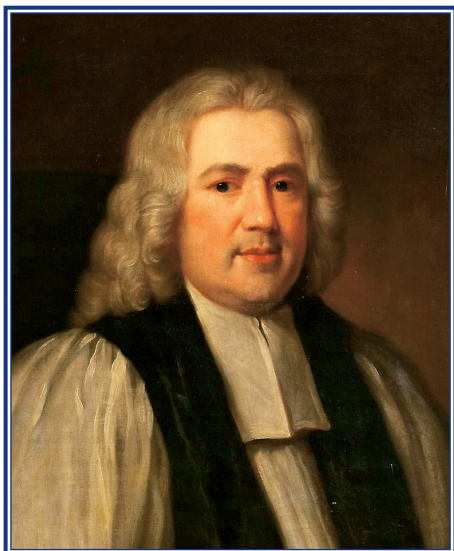


Рис. 13.1. Английский врач Т. Димсдейл (1712–1800)

В 1762 г. Димсдейл был приглашен в Россию, чтобы поддержать российскую императрицу Екатерину Великую и её сына, великого князя Павла. В 1768 г. он отправился в Санкт-Петербург и сделал прививки императрице, её сыну и более чем 140 членам двора. В благодарность от императрицы получил титул наследного барона, звание лейб-медика, чин действительного статского советника и пожизненную ежегодную пенсию [3].

Датой начала применения вакцин в России считается 1768 год. Тогда в стране бушевала очередная эпидемия оспы. Императрица Екатерина II пригласила в Петербург знаменитого британского доктора и апологета прививок Томаса Димсдейла. Он сначала привил саму Екатерину, потом ее сына Павла, будущего императора, и других членов монаршей семьи. Вариоляция прошла благополучно: известно, что императрица несколько дней провела в постели с легкими простудными симптомами [10].

Димсдейл опубликовал метод прививки от оспы в 1767 г., который к 1769 г. выдержал пять изданий. В том же году он был избран членом Королевского общества.



Рис. 13.2. Медаль, отчеканенная в память о прививке Екатериной II человеческой оспы себе и своему сыну, будущему императору Павлу 12 октября 1768 г. Надпись на медали: «Собою подала пример»

После этого в России начали создавать систему массовой вакцинации от оспы. В 1796 г., незадолго до смерти, Екатерина II даже издала указ об обязательной вариоляции всего населения. Однако из этого мало что вышло — у государства не хватало ресурсов, а люди опасались прививок.

Одним из первых пропагандистов и организаторов вакцинации в России стал выдающийся врач Ефрем Осипович Мухин. Он провел первую противоспенную вакцинацию в 1801 г. Тогда же стало понятно, что население придется уговаривать и убеждать в пользу вакцинации [5].



Рис. 13.3. Ефрем Осипович Мухин (1766–1850) — русский врач, хирург, анатом, физиолог, основоположник российской травматологии

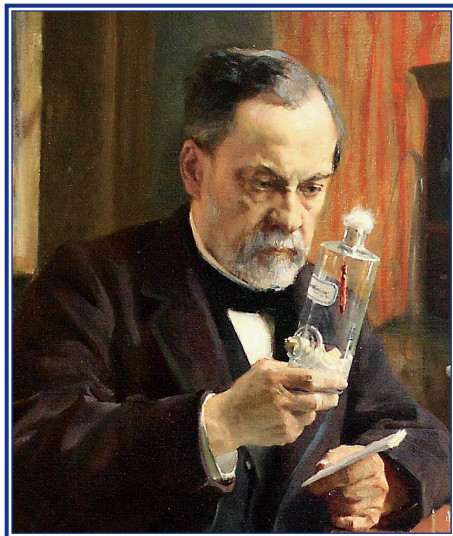


Рис. 13.4. Луи Пастер (1822–1895) в лаборатории

Следующим важным этапом борьбы с инфекционными заболеваниями с помощью вакцинации стало создание Луи Пастером в 1885 г. вакцины против бешенства. Она помогала тем, кто уже был заражен. Он не только разработал такую вакцину, но и открыл в Париже специальные станции, где проводилась вакцинация укушенных бешеными животными людей. Их стали называть пастеровскими станциями. Среди первых 2500 человек, избежавших смерти благодаря вакцине, были 16 из 19 покусанных бешеным волком жителей Смоленской области.

Пастеровские станции вскоре начали открываться по всему миру, и Россия стала одной из передовых в этом отношении стран. Одесский врач Николай Гамалея лично ездил к Пастеру, научился основам создания сыворотки от бешенства и, вернувшись, открыл первую станцию по проведению таких прививок. Первая станция прививок против бешенства в Российской империи (и вторая в мире) появилась в Одессе 11 июня 1886 г. Уже через месяц такая же была создана в Москве. К её открытию Луи Пастер прислал свой портрет с автографом. Одним из инициаторов создания московской станции стал Николай Васильевич Склифосовский. К 1912 г. пастеровских станций в России было уже 28, а к 1938 г. в СССР — 80 (не считая нескольких сот филиалов). Московская станция стала ведущим центром по борьбе с бешенством в СССР. Тысячи жизней были спасены с того времени с помощью антирабических вакцин.

В середине XX века мир постигла новая катастрофа — полиомиелит. Около 10% заболевших погибали и еще 40% становились инвалидами. В Советском Союзе первые эпидемии начались в 1949 г. в Прибалтике, Казахстане, Сибири, в стране резко возросла заболеваемость полиомиелитом, болезнь ежегодно уносила около 12 тыс. жизней, а около 40% заболевших становились инвалидами. В 1955 г. в США наладили производство вакцины от полиомиелита — вакцины Солка. Тогда же вирусолог Альберт Сэбин создал другую вакцину — более дешевую, эффективную и безопасную. В сотрудничестве с ним советские ученые — Михаил Чумаков и Анатолий Смородинцев продолжили разработку вакцины в Москве. Массовая вакцинация началась в 1959 г., а в 1960 г. этой вакциной были привиты 77,5 млн человек и уже год спустя прививку получили все граждане СССР младше 20 лет. За 1,5 года с эпидемией в стране было покончено, полиомиелит был побежден.

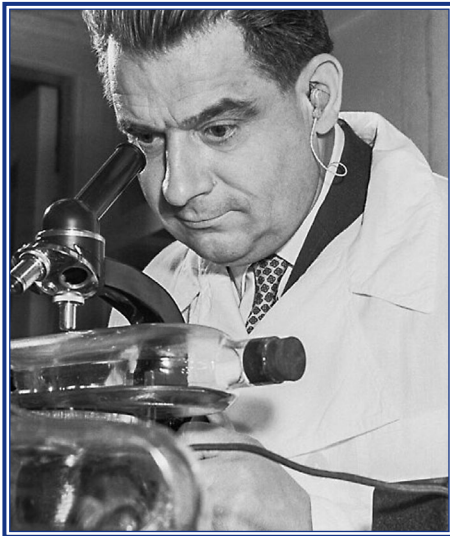


Рис. 13.5. Михаил Петрович Чумаков (1909–1993) — советский вирусолог, академик АМН, основатель и первый директор Института полиомиелита и вирусных энцефалитов [12]

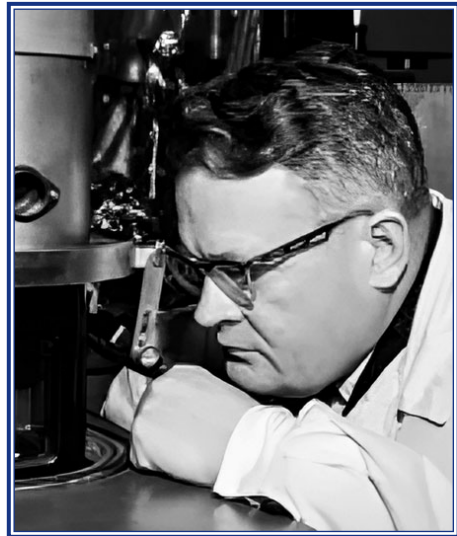


Рис. 13.6. Анатолий Александрович Смородинцев (1901–1986) — советский бактериолог, иммунолог, академик АМН, основатель и первый директор НИИ гриппа Минздрава СССР, который ныне носит его имя [9]

В 1963 г. Михаил Чумаков и Анатолий Смородинцев получили Ленинскую премию. На ежегодный симпозиум в Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР приезжали ведущие ученые мира из США, Японии, Европы и Китая. Вакцину, произведенную институтом, импортировали более 60 стран.

Михаил Чумаков искал лучший способ доставки вакцины в кишечник, чтобы вирус не терялся во рту, где он не размножается, а в большей степени попал по назначению. В итоге он придумал сделать вакцину в форме драже. В 1950–60-е гг. на кондитерской фабрике имени Марата выпускали конфеты

против полиомиелита. Уже в марте 1959 г. было изготовлено по заказу института антиполиодраже — капсулы из сахара и крахмальной патоки с восковым покрытием. Конфеты весили один грамм и хранились в холодильнике. Такие конфеты-вакцины выпускались вплоть до конца 1960-х гг.

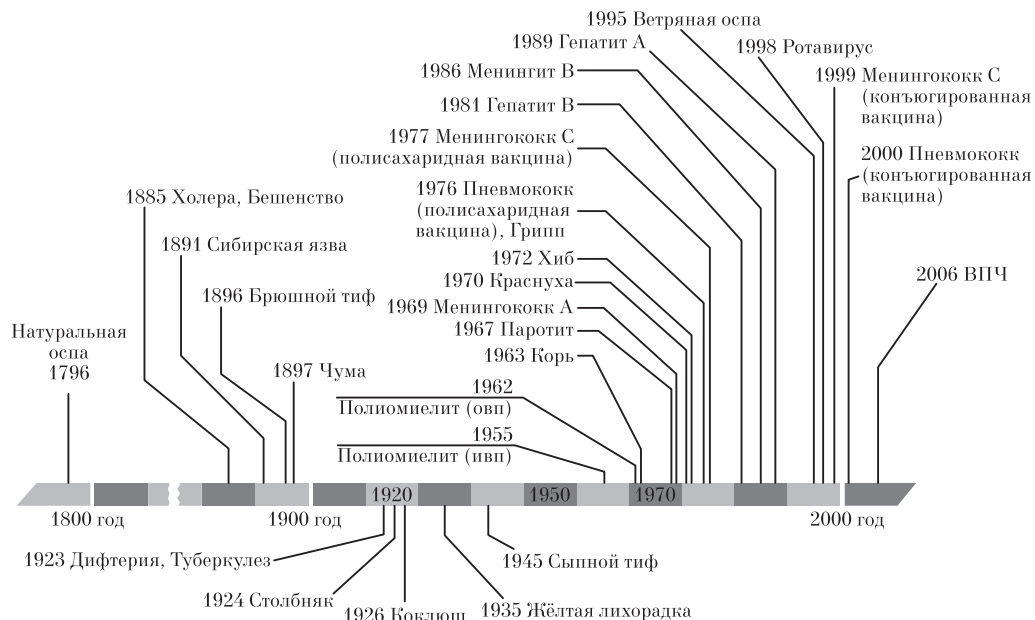


Рис. 13.7. Время создания вакцин. Не вошел период 1920-х гг., когда максимально активизировались работы по созданию вакцин против РНК-вируса SARS-CoV-2, мутации которого опережали клинический эффект от вакцинации пациентов¹

События развивались стремительно в XX веке и продолжились в новом столетии. Уже в 1958 г. был введен профилактический национальный календарь прививок, который продолжает существовать в России по сей день (табл. 13.2).

Прививки, которые делают по эпидемическим показаниям:

- клещевой энцефалит;
- лептоспироз;
- чума;
- шигеллез;
- бешенство;
- лихорадка Ку;
- туляремия;
- сибирская язва;
- гепатит А;
- брюшной тиф;

¹ https://avatars.dzeninfra.ru/get-zen_doc/3684252/pub_60045b23f8b1af50bb1ac062_6004764b-f8011c4a017079e2/scale_1200n.

- менингококковая инфекция;
- ротавирусная инфекция;
- вирус папилломы человека;
- холера и др.

Т а б л и ц а 13.2

Национальный календарь прививок в России

Прививка	Возраст	Количество уколов (вместе с ревакцинацией)
Гепатит В	Первые сутки жизни — 6 мес	3
Туберкулез	3–7-й день жизни	1
Пневмококковая инфекция	2–15 мес	3
Дифтерия, коклюш, столбняк	3–18 мес	4
Полиомиелит	3 мес — 14 лет	6
Гемофильная инфекция (только для детей из групп риска)	3–18 мес	4
Краснуха, эпидемический паротит	1 год — 6 лет	2
Грипп	С 6 мес	Вакцина действует 6–12 мес

Иммунология вакцинального процесса

Иммунный ответ делят на врожденный и приобретенный, хотя это деление достаточно условно, так как обе ветви иммунитета работают всегда вместе, тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. Врожденный иммунитет более древний, существует у всех организмов, развивается очень быстро (в течение минут и часов), но менее специфичен. Приобретенный иммунитет в виде В-лимфоцитов, синтезирующих антитела, и Т-лимфоцитов присутствует у более развитых организмов, начиная с позвоночных. Для его развития требуется несколько дней, но он более специфичен и, главное, имеет свойства иммунологической памяти, что позволяет иммунной системе более быстро и мощно реагировать на повторную встречу с патогеном, обеспечивая эффективную защиту от инфекционного заболевания. Именно этот принцип и используется при вакцинации, при этом вакцины имитируют первую встречу с патогеном, представляя собой его неинфекционный вариант или отдельные антигены, иногда закодированные в ДНК или РНК. По сути вакцинация — это вариант клинического применения иммунизации, помогающий организму справиться с инфекцией.

«Наивные» Т-лимфоциты распознают антигены с помощью своих антигенных рецепторов только представленными на молекулах гистосовместимости. Для этого патоген или антиген, используемый для вакцинации, должен быть захвачен путем фагоцитоза дендритными клетками, макрофагами и другими клетками,

называемыми антигенпредставляющими клетками. В этих клетках происходит процессинг антигена и его представление в виде коротких пептидных фрагментов. Молекулы гистосовместимости I класса представляют антигены цитотоксическим Т-лимфоцитам киллерам (Тк), а молекулы гистосовместимости II класса — Т-лимфоцитам хелперам (Тх). Функция Тх заключается в помощи В-лимфоцитам в синтезе антител и в целом в регуляции иммунного ответа. Функция активированных Тк — в основном лизис инфицированных вирусами клеток организма. Развитие иммунного ответа сопровождается синтезом лимфоцитами цитокинов, регулирующих активацию, пролиферацию и дифференцировку практически всех клеток, участвующих в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета и их привлечение в зоны развития иммунологических реакций.

«Наивные» антигенспецифичные В-лимфоциты с помощью мембранных иммуноглобулиновых рецепторов (фактически антител в составе мембраны) распознают свободные антигены патогенов или антигены на их поверхности и активируются, обязательно получая так называемую помощь от активированных Т-лимфоцитов хелперов в виде синтезируемых ими цитокинов и за счет взаимодействия с мембранными активирующими рецепторами при межклеточном контакте в лимфоидных органах. После этого одна часть В-лимфоцитов дифференцируется в плазматические клетки, активно синтезирующие антитела, а другая — в долгоживущие В-клетки памяти, как раз и нужные для обеспечения вторичного иммунного ответа. Важно, что клетки памяти остаются жизнеспособными в лимфоидных органах в течение нескольких лет, и именно это обеспечивает длительное сохранение поствакцинального иммунитета и защиту от некоторых патогенов в течение всей жизни. Биологический смысл формирования клеток памяти связан с тем, что синтезируемые антитела ко всем встреченным по жизни патогенам и антигенам не могут сохраняться в плазме крови в высоких титрах — не хватит объема плазмы. Уровень иммуноглобулинов плазмы крови примерно постоянный, он не изменяется существенно в течение жизни. Длительная защита сохраняется не за счет высокого уровня антител (остаются в циркуляции, но их уровень невысокий), а за счет клеток памяти, способных быстро включиться в работу при повторной встрече с патогеном.

И поэтому корреляты эффективности вакцинации не могут быть основаны только на определении титров антител. Важно анализировать состояние клеток памяти, причем и Т-, и В-лимфоцитов памяти. В качестве примера можно привести изучение вакцинального иммунитета против вируса желтой лихорадки. Вакцинация людей вирусом желтой лихорадки вызывает длительный протективный иммунитет (до 30 лет). После вакцинации вирус-специфические цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты активно размножаются и обеспечивают защиту от вируса. Судьба этих клеток, помеченных дейтерием, прослежена у вакцинированных лиц. Оказалось, что по крайней мере в течение 10 лет CD8+ Т-лимфоциты памяти сохраняются в лимфоузлах и поддерживают низкий уровень пролиферации (примерно 1 клеточное деление в 450 дней). При ревакцинации они активируются и обеспечивают эффективный противовирусный иммунитет.

Для достижения оптимального иммунного ответа вакцины вводятся с разными интервалами несколько раз (обычно 2–3 раза). После первой вакцинации последующие введения называются бустерными и служат для достижения нужного уровня защиты, образования клеток памяти и перевода иммунного ответа на вторичный вариант, который и должен защитить организм при реальной встрече с патогеном. Бустерные введения вакцин могут проводиться и через несколько лет, чтобы восстановить либо «освежить» иммунологическую память, утрачиваемую при отсутствии антигенной стимуляции. Существенные отличия между первичным и вторичным (поствакцинальным) иммунным ответом суммированы в табл. 13.3.

Таблица 13.3

Сравнительная характеристика первичного и вторичного гуморального иммунного ответа

Характеристика	Первичный ответ	Вторичный ответ
Лаг-период	4–7 суток	1–3 суток
Пик ответа	7–10 суток	4–5 суток
Отвечающие клетки	Наивные В-клетки	В-клетки памяти
Изотип антител	Преобладает IgM	Преобладает IgG
Уровень ответа	Варьирует	В 100–100 раз выше, чем при первичном
Аффинитет антител	10^5 – 10^6 М	10^9 – 10^{11} М

Важнейший критерий эффективности вакцинации — степень охвата популяции или формирование популяционного иммунитета. Это показатель доли лиц среди населения региона, не подверженных инфицированию при встрече с патогеном. К сожалению, ни одна вакцина не может дать 100% охвата по этому показателю из-за индивидуальных особенностей людей, в частности, наследственных факторов. Оптимальным показателем считается 80–95% среди вакцин из национального календаря прививок, назначаемых в детском возрасте. Защитный эффект популяционного иммунитета связан с тем, что патоген не в состоянии распространяться среди вакцинированных, имеющих защитный иммунитет, и вероятность заражения существенно снижается.

Антитела, выработанные в организме в результате вакцинации, защищают нас при встрече с патогенами следующим образом:

- нейтрализация вирусов и других патогенов при их попадании на поверхность слизистых оболочек секреторными антителами класса IgA;
- связывание патогенов и предотвращение их распространения по организму;
- связывание токсинов и предотвращение их действия на клетки;
- блок взаимодействия патогена с клеточными рецепторами и предотвращение инфицирования клеток;

— связывание с антигенами на поверхности патогена с последующей активацией лизиса с участием системы комплемента и активацией антителозависимого фагоцитоза и уничтожения патогена.

В идеале вакцинация должна привести к формированию нейтрализующих антител. При разработке вакцин антитела к разным антигенным эпитопам патогена вначале тестируются *in vitro* по способности не просто связывать, но и нейтрализовать патоген. Такие антитела не всегда удается получить, и они не всегда образуются даже в организме больного при инфекционном процессе. Пример — инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), когда в плазме крови есть антитела против ВИЧ, и по их присутствию ставится диагноз, но они не в состоянии нейтрализовать вирус и являются лишь свидетелями инфекции. Лишь малая часть из них при длительном течении заболевания нейтрализуют вирус, но этого недостаточно для излечения.

В случае COVID-19 более 90% нейтрализующих антител направлены против RBD (receptor binding domain) Spike белка коронавируса SARS-CoV-2. Антитела к S-белку являются нейтрализующими, уровень антител к N-белку коррелирует с образованием антител против S-белка, но они не являются нейтрализующими. Это важно учитывать при разработке вакцин и проведении эффективной вакцинации [8, 11].

Вакцинация может быть активной и пассивной. При активной вакцинации в организм вводят вакцинный препарат, индуцирующий развитие иммунологических реакций с участием всех звеньев врожденного и приобретенного иммунитета, активацией Т- и В-лимфоцитов, синтезом антител, формированием клеток памяти. Активная вакцинация обычно профилактическая, она проводится с целью индукции защитных нейтрализующих антител и Т-лимфоцитов, способных предотвратить первичное заражение. Лечебная или терапевтическая вакцинация проводится у инфицированных лиц вне острой фазы заболевания с целью усиления противоинфекционного иммунитета.

При пассивной вакцинации в организм вводят готовые антитела обычно в виде пулированной плазмы крови переболевших конкретной инфекцией людей или специально вакцинированных доноров либо в виде препаратов иммуноглобулинов от специально вакцинированных данным патогеном животных. В последнее время с этой целью используют и препараты генно-инженерных терапевтических моноклональных антител (МАТ). Во время пандемии COVID-19 для лечения тяжелых больных активно применялись препараты плазмы от переболевших лиц, а затем разработанные в экстренном порядке и разрешенные для экстренного использования (без полного цикла клинических испытаний) препараты МАТ, показавшие высокую клиническую эффективность [11].

Преимущество применения терапевтических противоинфекционных МАТ заключается в быстром достижении лечебного эффекта, высокой специфичности и аффинности МАТ, возможности строгого дозирования, соответствии препаратов принципам безопасности лекарственных средств. Принципиальный

недостаток пассивной иммунизации заключается в отсутствии иммунологической памяти, формируемой в процессе вакцинации, и невозможности сохранить продолжительный защитный иммунитет. К важным недостаткам можно также отнести узкую специфичность МАТ. Например, при COVID-19 мутации в новых штаммах коронавируса привели к снижению нейтрализующей активности многих препаратов терапевтических МАТ.

Вакцины взаимодействуют с иммунной системой, в результате чего формируется специфический иммунный ответ на вводимый антиген. В то же время в последнее десятилетие все шире обсуждается вопрос о неспецифическом иммуномодулирующем их действии, способности снизить заболеваемость и смертность от других инфекций за счет эпигенетического перепрограммирования клеток врожденного (натуральных киллеров, макрофагального звена), а также, возможно, адаптивного (Т-хелперов) звеньев иммунитета. Сегодня изучается использование аттенуированных вирусных вакцин, как онколитических препаратов, создаются вакцины с нетрадиционными антигенами для профилактики нейродегенеративных заболеваний, уменьшения зависимости от психотропных средств. Анализируются иммуногенетические механизмы, определяющие развитие специфического иммунного ответа, что необходимо для развития индивидуальных вакцин, обходящих генетическую неотвечаемость.

Безопасность вакцинации

Вакцины относят к иммунобиологическим лекарственным препаратам, и, как любой препарат, они не могут быть абсолютно безопасными. Учитывая массовость иммунизации, к вакцинам предъявляют повышенные требования в отношении безопасности, однако это не означает полного отсутствия рисков, поэтому при принятии решения о внедрении вакцинации определяют соотношение пользы/риска. Под пользой понимают предупреждение осложнений инфекции и смертельных исходов от нее, под рисками — возможность побочных проявлений после иммунизации (ПППИ). Вакцины проходят доклинические и клинические исследования и далее после регистрации продолжают мониторировать ПППИ. Это позволяет быть уверенным в высокой безопасности вакцинации.

Тем не менее в последние годы увеличивается число людей, сомневающих в необходимости прививок, даже среди медицинских работников. Это обусловлено недопониманием рисков инфекций и механизмов действия вакцин, а также рядом осложнений вакцинации, в том числе при последней пандемии COVID-19 [1].

Беспрецедентными являются и усилия по созданию безопасных и эффективных вакцин против SARS-CoV-2. К июлю 2021 г. 184 вакцины-кандидата от COVID-19 находились на стадии доклинических испытаний, 105 — на стадии клинических исследований, а 18 вакцин одобрены для экстренного использования, по крайней мере одним регулирующим органом. Среди них — инактивированные, субъединичные вакцины, а также вакцины на основе вирусных векторов и нуклеиновых кислот. Это первый случай в истории вакцинологии,

когда вакцины на основе нуклеиновых кислот были одобрены для использования в программах общественного здравоохранения. К середине 2021 г. по всему миру было использовано для вакцинации три миллиарда доз вакцины против COVID-19, в основном в странах с высоким уровнем доходов [4].

Разнообразие вакцин и поспешность их применения, обусловленная высокой летальностью пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вызвали многочисленные споры об обязательной вакцинации, ревакцинации, опасностью осложнений и др. В динамике наблюдения за мутацией вируса было показано, что в течение короткого времени от вируса отошли штаммы альфа, бета, дельта, омикрон и др., а выпускаемые вакцины были ориентированы на выделенный первичный штамм, что ставило под сомнение целесообразность вакцинации. Этот вопрос до настоящего времени не решился как со знаком плюс, так и минус. К этой проблеме добавились судебные разбирательства в ряде стран по поводу осложнений и смертей на фоне вакцинации в ряде стран [2].

Недоверие к вакцинам было названо ВОЗ одной из 10 угроз здоровью человечества. При социологическом опросе населения разных стран о готовности делать прививки вообще РФ заняла одно из последних мест.

Вакцинопрофилактика детей, подростков и взрослых предусматривает соблюдение определенных сроков и схем, которые определены Национальным календарем прививок и формируются с учетом эпидемической ситуации в стране, наличием вакцин, рекомендаций ВОЗ, иммунологических закономерностей, фармакоэкономических обоснований.

Перспективы развития вакцинопрофилактики в нашей стране закреплены в двух документах: Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, утверждена 18 сентября 2020 г. Распоряжением Правительства Российской Федерации № 6298 и План мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года (распоряжение Правительства от 29 марта 2021 г. № 774-р).

Этические аспекты вопроса, оправданы ли попытки общества заставить человека вакцинировать себя и своих детей, являются объектом горячих дискуссий. Лица, ответственные за общественное здравоохранение, рассматривают обязательную иммунизацию как ведущее средство для достижения высокого уровня охвата прививками, способное обеспечить защиту общества от инфекций. В ряде стран принята обязательная вакцинация детей и разработаны различные меры воздействия на уклоняющихся от проведения прививок от денежных штрафов до отказа в приеме в образовательные учреждения. В то же время отдельные люди могут ставить под сомнение правомочность такой принудительной защиты. Мировой опыт показал, что вакцинация на принципах добровольности может привести к такому же результату, как обязательная, однако политика добровольной иммунизации требует большой разъяснительной, образовательной работы, иначе она потерпит неудачу.

Иммунизацию каждая страна проводит в рамках Национальных программ и должна учитывать ряд факторов:

— общие рекомендации ВОЗ, которые ежегодно обновляются на основании мониторинга эпидемической ситуации в мире, лицензирования новых вакцин, оценки эффективности и безопасности применяемых препаратов, что отражается в позиционных статьях ВОЗ;

— эпидемическая ситуация в конкретной стране, возрастное распределение и тяжесть инфекционных заболеваний;

— наличие безопасных вакцинных препаратов в стране, их эффективность, что определяет сроки проведения и необходимость ревакцинаций, экономическая доступность;

— возрастная иммунологическая характеристика, т.е. способность детей определенного возраста к эффективному ответу на определенную вакцину;

— система первичной организации здравоохранения.

Наблюдения за течением вакциноуправляемых инфекций в XXI веке, показали, что при реализации массовой вакцинации и снижении циркуляции возбудителей инфекции все меньшее значение приобретает естественная бустеризация (поддержание) иммунитета, созданного первичной вакцинацией, что определяет необходимость введения возрастных ревакцинаций и появление принципа «вакцинация на протяжении жизни». Стало очевидно, что нужны дифференцированные программы (календари) вакцинации для людей разного возраста (детей, подростков, старшего поколения), для пациентов с хроническими заболеваниями, которые подвержены вакциноуправляемым инфекциям в большей степени, особенно при наличии нарушений иммунитета, для людей, имеющих профессиональные риски по определенным инфекциям, а также для беременных женщин, что защищает от заболеваний не только их самих, но и, за счет пассивного иммунитета, младенцев в первые недели и месяцы жизни, пока не будет проведена плановая вакцинация.

При реализации вакцинопрофилактики основным инструментом являются вакцины — иммунобиологический лекарственный препарат, содержащий аттенуированные или инактивированные микроорганизмы, их компоненты или обезвреженные продукты жизнедеятельности. Введение вакцин создает искусственный активный специфический иммунный ответ и иммунную память.

Все вакцины условно можно разделить на живые и неживые. *Живые вакцины* состоят из аттенуированных штаммов живых микроорганизмов или близкородственных возбудителей, ослабленных до степени, исключающей возникновение заболевания, но полностью сохранившие иммуногенные свойства (коровая, полиомиелитная, паротитная, краснушная, гриппозная, БЦЖ, против ветряной оспы и др.).

Особенности живых вакцин:

— вакцинный штамм микроорганизма размножается в организме привитого и выделяется в окружающую среду. Возможность передачи непривитым контактным лицам показана только для живой вакцины против полиомиелита, ротавирусной и вакцины против ветряной оспы. Вакцинные коревой, краснушный, паротитный штаммы от привитого не передаются;

- размножение микроорганизма вакцины в организме привитого приводит к клиническим проявлениям со стороны тех органов и тканей, к которым тропен возбудитель инфекции;
- живые вакцины создают клеточный, гуморальный и секреторный иммунитет;
- живые вакцины сложнее комбинировать, так как возможна интерференция вирусов и один из компонентов может оказаться менее эффективным;
- большинство живых вакцин термолабильны и при нагревании инактивируются;
- у живых вакцин возможна реверсия (возврат инвазивных свойств) и появление вакцинородственных штаммов, что описано для живой полиомиелитной вакцины.

Неживые вакцины, к ним можно отнести все варианты, где отсутствует живой микроорганизм: инактивированные (убитые) вакцины — изготовлены из микроорганизмов, убитых воздействием физических или химических факторов. Анатоксины (столбнячный, дифтерийный) — бактериальные токсины, потерявшие токсичность в результате воздействия формалином, но сохранившие антигенные свойства. При введении анатоксинов вырабатывается антитоксический иммунитет, который не позволяет предотвратить бактерионосительство и локализованные формы заболевания (в частности, дифтерии), однако защищает от тяжелых (токсических) форм инфекции и летальных исходов. Расщепленные (сплит) вакцины содержат разделенные наружные и внутренние антигены вируса при высокой степени очистки (вакцина против гриппа). Субъединичные вакцины состоят из отдельных антигенов микроорганизмов, например, гриппозные вакцины. Полисахаридные вакцины (пневмококковая, менингококковая, против гемофильной инфекции тип В). Содержат полисахариды клеточной стенки, которые определяют иммуногенность микроорганизма. Полисахариды в силу своей антигенной структуры являются В-зависимым антигеном и практически не распознаются иммунной системой детей до 2 лет. С помощью белков — конъюгатов, полисахариды «сшивают» между собой и переводят в Т-зависимые антигены, что позволяет применять их практически с рождения — конъюгированные полисахаридные вакцины. Бесклеточные вакцины — отдельные антигены микроорганизмов (коклюшные бесклеточные вакцины). Рекомбинантные вакцины (против вирусного гепатита В, ВПЧ). Принцип их получения: ген, ответственный за синтез определенного антигена, встраивают в непатогенный для человека вектор, который синтезирует соответствующий антиген, который выделяют от вектора и применяют в качестве вакцины. Как вектор, в частности, используют клетки пищевых дрожжей, бакуловидные клетки насекомых, непатогенную кишечную палочку и др. Подобные вакцины не содержат антигенов возбудителя как такового, являются высокобезопасными и эффективными. Общие свойства неживых вакцин:

- формируют гуморальный иммунный ответ;

- содержат адъюванты для усиления иммунного ответа (адъюванты являются стимуляторами антигенпрезентирующих клеток);
- требуют неоднократного введения для поддержания достаточного уровня иммунного ответа (вакцинация и ревакцинация);
- многодозовые флаконы содержат консервант; однодозовые — нет;
- хранятся при температуре 2–8° С, некоторые могут довольно длительно находиться при комнатной температуре, однако, при температуре менее 0° С замерзают, что увеличивает их реактогенность;
- могут быть использованы у лиц с любыми иммунодефицитными состояниями и у беременных.

Вспомогательные компоненты неживых вакцин:

- адъюванты — вещества, усиливающие иммунный ответ, за счет активации клеток иммунной системы, в частности, антигенпрезентирующих, что позволяет сократить количество антигена в дозе вакцины. Адъювант способствует созданию «депо» антигена в месте инъекции для увеличения продолжительности его контакта с иммунной системой. В качестве адъюванта в течение почти девяноста лет широко применяют соли алюминия (фосфат алюминия-калия или сульфат алюминия-калия), усиливающие иммунный ответ на белок. В некоторых, сравнительно новых вакцинах в качестве адъювантов, используются водно-масляные эмульсии (ASO₃ и ASO₄);
- антибиотики содержатся в остаточных количествах, поскольку их используют при производстве вакцин для предотвращения бактериального загрязнения культуры клеток, на которой выращиваются вирусы;
- консерванты — химические вещества (например, тиомерсал, производные фенола), для инактивации вирусов, обезвреживания бактериальных токсинов и профилактики размножения патогенных микроорганизмов (при использовании вакцины в многодозной расфасовке).

Неживые вакцины хорошо комбинируются в многокомпонентные препараты.

Ассоциированные (комбинированные) препараты — состоят из нескольких вакцин разного типа. Пример таких вакцин: трехкомпонентная — АКДС, пятикомпонентная — Пентаксим (включает бесклеточную коклюшную, дифтерийный, столбнячный анатоксины, убитую полиомиелитную, вакцину против гемфильной инфекции тип В), шестикомпонентная — Инфанрикс-гекса и Гексаксим (кроме компонентов, входящих в Пентаксим, содержит вакцину против гепатита В). Преимущества комбинированных вакцин заключаются в уменьшении числа инъекций, количества вводимых дополнительных веществ в составе вакцин, снижении антигенной нагрузки при применении бесклеточной коклюшной (так АКДС содержит 3002 антигена, а Пентаксим, используемый в рамках календаря прививок, — 21 антиген), высокая безопасность, сбалансированность антигенов, кроме того, упрощается введение новых вакцин в практику здравоохранения.

В годы пандемии коронавирусной инфекции быстро начали применяться технологии производства вакцин, которые до этого разрабатывались десятилетиями.

Вакцины на основе вирусного вектора — вакцина, в которой вектор используется для доставки генетического материала (нуклеиновой кислоты), кодирующего требуемый антиген в клетки реципиента (привитого). Если используется нереплицирующий вектор, из генома которого убраны гены репликации, он не размножается в организме привитого и такую вакцину можно условно причислить к неживым. Генетический материал, который доставляется в клетки, не интегрируется в геном человека. Вакцины на основе нереплицирующих вирусных векторов обеспечивают экспрессию антигена в клетках и вызывают сильный цитотоксический клеточный ответ, в отличие от неживых вакцин.

М-РНК вакцины — это вакцины, которые используют копию молекулы, информационной РНК (мРНК), для создания иммунного ответа. мРНК инкапсулированы в липидные наночастицы, которые защищают цепи РНК и способствуют их доставке в цитоплазму клетки, мРНК, где происходит ее трансляция с использованием клеточного механизма синтеза белка. Трансляция может происходить как на рибосомах, находящихся в цитоплазме в свободном виде, так и на рибосомах, ассоциированных с мембранами эндоплазматического ретикулума. Синтезированный белок реализуется несколькими путями. Первый — мРНК поступает в протеасому, процессируется, расщепляется на пептиды (антигенные эпитопы), которые транспортные белки (transporter associated with antigen processing) переносят в просвет эндоплазматического ретикулума, где они связываются с молекулами МНС I класса. Этот комплекс представляется на поверхности клетки, где распознается рецепторами CD8+-лимфоцитов, что стимулирует специфический цитотоксический ответ. Второй путь — синтезированный белок может попасть в лизосомы, где расщепляется на эпитопы. Лизосома сливается с везикулой, которая несет молекулу МНС II класса и образует комплекс с МНС II, который транспортируется к мембране и выносится на поверхность клетки и распознается рецепторами CD4+-лимфоцитов, таким образом активируется Т-хелперный ответ и гуморальный иммунитет (активация В-лимфоцитов). Третий путь — белок может секретироваться из клетки и активировать непосредственно В-лимфоциты для синтеза антител. Преимущества вакцин на основе мРНК заключаются в простоте разработки, скорости и более низкой стоимости производства, индукции клеточного и гуморального иммунитета, и отсутствии взаимодействия с геномной ДНК клетки привитого.

ДНК-вакцины — это тип вакцины, которая вводит специфическую антиген-кодирующую последовательность ДНК в клетки организма для индукции иммунного ответа. Материалы, используемые для трансфекции: микрочастицы, катионные полимеры и липосомы. ДНК-вакцины — генетически сконструированные плазмиды, содержащие последовательность ДНК, кодирующую антиген(ы), против которых требуется иммунный ответ, при введении в клетку, те продуцируют антиген, что приводит к иммунологическому ответу. ДНК-вакцины вызывают более широкий спектр типов иммунного ответа, чем традиционные. В августе 2021 г. в Индии было дано экстренное одобрение первой

ДНК-вакцине ZyCoV-D, разработанной Cadila Healthcare для профилактики коронавирусной инфекции.

Способы введения вакцин могут быть различными:

— орально — капли в рот (ОПВ, ротавирусная вакцина); в течение 1 часа после вакцинации ОПВ не рекомендуется прием пищи и жидкости; при применении ротавирусной вакцины разрешается кормление ребенка сразу после введения вакцины;

— внутрикожно — БЦЖ;

— подкожно — в подлопаточную область или наружную поверхность средней трети плеча — коревая, паротитная, краснушная вакцины, вакцина против ветряной оспы или их комбинация;

— скарификационно — вакцины против оспы, против ряда инфекций по эпидемическим показаниям;

— внутримышечно — основной способ введения вакцин, в первую очередь, сорбированных (Пентаксим, АКДС, АДС, АДС-М, ВГВ, ПКВ 13), поскольку снижается риск развития местных реакций. Детям до 2 лет 11 мес 29 дней обычно вакцину вводят в переднебоковую часть бедра, старше 3 лет — в область дельтовидной мышцы плеча.

В настоящее время разрабатываются методы внутрикожного введения без инъекций — технологии местной доставки (эмульсия/паста/крем, химические усилители проницаемости эпителия, микроиглы, электропорация — создание пор в бислойной липидной мембране под действием электрического поля, ионофорез, сонофорез) и специфические носители для таких препаратов (полимерные наночастицы, дендримеры, липидные наночастицы, золотые наночастицы, вирусные/бактериальные векторы).

Противопоказания к вакцинации

Противопоказания — это состояния организма, которые увеличивают риск серьезной неблагоприятной реакции, и поэтому вакцины не вводят. Большинство противопоказаний являются временными. К ним относят наличие острых и обострение хронических заболеваний. Вакцинация в этом случае осуществляется не ранее чем через 2–4 недели после выздоровления (наступления ремиссии), а для некоторых вакцин разрешено введение сразу после стихания острого процесса. В случае экстренной иммунизации (например, по контакту с больным инфекцией, при постэкспозиционной профилактике таких заболеваний, как столбняк или бешенство) временные противопоказания игнорируются, поскольку это вакцинация по жизненным показаниям. Постоянные противопоказания — анафилактическая реакция на предшествующее введение вакцины или ее компонентов, тяжелые иммунодефицитные состояния для живых вакцин, серьезные побочные проявления на предшествующее введение вакцины. Существуют противопоказания к применению определенных вакцин, например, при прогрессирующем поражении нервной системы не вводят цельноклеточную коклюшную вакцину, но возможно применение бесклеточной.

Количество противопоказаний к введению вакцин за последние два-три десятилетия существенно уменьшилось. Это связано с развитием знаний об иммунитете в целом, пониманием того, какие иммунологические механизмы развиваются при антигенной стимуляции и определяют клинические проявления инфекции и вакцинации. Выявление генетических маркеров предрасположенности к различным заболеваниям, реализующимся в раннем детстве, например, синдрома Драве и других, объяснили этиологию судорожных состояний, которые могут возникать, в том числе, в поствакцинальном периоде, и позволили подтвердить отсутствие этиологической связи с вакцинами. Конечно, с внедрением современных технологий производства улучшилось и качество вакцин.

До внедрения в практику все вакцины проходят исследования для определения безопасности и эффективности. Сначала вакцина тестируется в лаборатории и на компьютерных моделях, для живых вакцин сегодня оценивается и генетическая стабильность штаммов. Во-вторых, она тестируется на животных, как правило, изучают токсичность, аллергизирующие свойства, исключают тератогенный эффект. Затем проводится серия клинических испытаний:

— фаза 1: 20–100 здоровых добровольцев тестируются, чтобы определить, безопасна ли вакцина, работает ли она и имеет ли какие-либо серьезные побочные эффекты;

— фаза 2: несколько сотен добровольцев, чтобы определить наиболее распространенные краткосрочные побочные эффекты, связана ли величина дозы (антигенная нагрузка) с какими-либо побочными эффектами и как иммунная система добровольцев реагирует на вакцину;

— фаза 3: вакцина тестируется уже на тысячах добровольцев, в этой фазе можно выявить наиболее распространенные побочные эффекты, местные реакции, лихорадку, симптомы интоксикации. Национальный регулирующий орган лицензирует вакцину, только если она безопасна и эффективна. Но после получения лицензии обязательно проводится постлицензионный мониторинг (надзор) безопасности вакцины.

Клинические исследования 4-й фазы, также известные как «пострегистрационный надзор», предназначены для выявления любых редких или долгосрочных побочных эффектов в большей популяции привитых и в течение более длительного периода, чем это было возможно в фазах I–III. Если бывают обнаружены серьезные побочные проявления, связанные с вакцинацией, вакцина может быть запрещена к продаже или ограничена для определенных целей, даже после ее включения в национальные программы, как произошло с первой вакциной против ротавирусной инфекции Роташилд.

Постлицензионный мониторинг безопасности вакцин

Постлицензионный мониторинг безопасности вакцин осуществляют разными методами:

— пассивный надзор методом спонтанных сообщений обо всех нежелательных явлениях после вакцинации. Его преимущество — раннее выявление ранее необнаруженных серьезных нежелательных явлений (сигналов),

но у него есть много ограничений, например занижение данных или их удвоение, когда об одном событии сообщают несколько источников:

- активный надзор, он может проводиться как за любыми ПППИ, так и за определенными нежелательными явлениями в выбранных учреждениях (дозорные учреждения) или в отдельном сообществе (мониторинг когортных событий);
- специальные исследования, в которых эпидемиологические исследования проводятся, например, для проверки гипотез причинно-следственной связи.

Побочные проявления после иммунизации

В системе Всемирной организации здравоохранения любые клинические и лабораторные проявления, возникшие в течение месяца после вакцинации, называют неблагоприятными или нежелательными явлениями (adverse effect), они могут быть серьезными (serious adverse effect — SAE) и, если связь с вакцинацией доказана, — серьезными связанными (serious adverse effect for immunization — SAEFI). В нашей стране термин переведен как *побочные проявления после иммунизации* (ПППИ). ВОЗ подчеркивает, что выявление и расследование ПППИ с установлением причин развития, способствует совершенствованию мер профилактики, а доступность такой информации повышает положительное восприятие иммунизации обществом.

В 2019 г. Минздравом РФ, Роспотребнадзором и Росздравнадзором утверждены методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Эти рекомендации как раз и ввели международную терминологию [6, 7].

Побочное проявление после иммунизации — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, возникшее после иммунизации, при том что оно может не иметь причинно-следственную связь с вакциной или процессом вакцинации. ПППИ разделяют на несерьезные и серьезные и в обеих ситуациях оценивают как связанные или несвязанные с введенной вакциной.

Несерьезные (незначительные) реакции, связанные с введенной вакциной, рассматривались в документах предшествующих лет как обычные (нормальные) вакцинальные реакции — местные и общие. Местные реакции включают боль, отек, покраснение в месте инъекции, не превышающее 8 см в диаметре. К общим (системным), относят повышение температуры, дискомфорт, мышечную, головную боль, потерю аппетита. При введении живых вакцин возможны также симптомы со стороны тропных органов (например, катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей после введения коревой вакцины, увеличение слюнных желез после прививки против эпидемического паротита, кратковременная сыпь после введения краснушной или ветряночной вакцины, учащение стула после прививки против ротавирусной инфекции).

Серьезные ПППИ, связанные с проведенной вакцинацией, в Федеральном законе от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» называются поствакцинальными осложнениями, к ним относятся тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок.

Если связь с вакцинацией доказана, то и серьезные, и несерьезные ПППИ определяют как связанные с вакциной. Частота развития нормальных вакцинальных реакций и доказано связанных осложнений известна для каждой давно используемой вакцины.

Побочные проявления оценивают так же, как частые или редкие, по критериям от «очень часто» до «очень редко» для каждой вакцины. Данный подход является стандартным при определении нежелательных явлений после любого лекарственного препарата, а вакцины относят к иммунобиологическим лекарственным препаратам.

В нашей стране утвержден перечень заболеваний в поствакцинальном периоде, подлежащих обязательной регистрации (Постановление Правительства Российской Федерации от 2 августа 1999 г. № 885, табл. 13.4). В него включены

Таблица 13.4

Перечень основных заболеваний в поствакцинальном периоде, подлежащих регистрации и расследованию (Постановление Правительства Российской Федерации от 2 августа 1999 г. № 885)

Клинические формы	Вакцина	Сроки появления
1	2	3
Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	Первые 12 часов
Тяжелые, генерализованные аллергические реакции (синдром Стивенса–Джонсона, Лайела, рецидивирующие отеки Квинке, сыпи и др.)	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 3 сут
Синдром сывороточной болезни	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 15 сут
Энцефалит, энцефалопатия, энцефаломиелит, миелит, неврит, полирадикулоневрит, синдром Гийена–Барре	Инактивированные Живые вакцины	До 10 сут 5–30 сут
Серозный менингит	Живые вакцины	10–30 сут
Афебрильные судороги	Инактивированные вакцины	До 7 сут
	Живые вакцины	До 15 сут
Острый миокардит, нефрит, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, анемия гипопластическая, коллагенозы	Все	До 30 сут

1	2	3
Хронический артрит	Краснушная вакцина	До 30 сут
Вакциноассоциированный полиомиелит	У привитых У контактных	До 30 сут До 60 сут
Осложнения после БЦЖ прививки: холодный абсцесс, лимфаденит, келоидный рубец, остеоит и др., генерализованная БЦЖ-инфекция		В течение 1,5 лет после прививки
Абсцесс в месте введения	Все вакцины	До 7 сут
Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие временную связь с прививкой	Все вакцины	До 30 сут

тяжелые заболевания и состояния, резвившиеся в поствакцинальном периоде (как являющиеся поствакцинальными осложнениями, так и связанные с иммунизацией лишь временным фактором). Это позволяет улучшить контроль безопасности иммунизации. Развитие тяжелого поствакцинального осложнения дает право гражданам на получение государственных единовременных пособий и оформление пенсий, в случае инвалидизации.

Для решения вопроса, является ли данное событие в поствакцинальном периоде осложнением, важно учитывать характер клинических проявлений и время развития. «После прививки» — не означает — «вследствие прививки». Прежде всего, необходимо исключить другие виды патологии, особенно инфекционные процессы, требующие иногда незамедлительного решения, и только потом ставить вопрос о связи патологии с вакцинацией. Для дифференциальной диагностики используются некоторые клинические критерии, время появления симптомов. По предполагаемой причине развития выделяют 5 категорий ПППИ:

- обусловленные действием вакцины;
- обусловленные нарушением качества вакцины;
- обусловленные ошибками при проведении иммунизации;
- психологические (обусловленные страхом, беспокойством по поводу иммунизации);
- ПППИ, совпавшее по времени со случайным заболеванием или обострением фоновой патологии.

ПППИ, обусловленные действием вакцины, — связаны со свойствами вакцины (при условии, что вакцина была надлежащим образом изготовлена, с ней правильно обращались и правильно применяли) и индивидуальной реакцией привитого. Например, развитие анафилактического шока при повторном введении той же вакцины или ее компонентов, вакциноассоциированного заболевания при введении живой вакцины человеку с иммунодефицитом и т.п.

В документе ВОЗ «Безопасность вакцин и ложные противопоказания к вакцинации» приводятся следующие данные по частоте вакцинальных реакций (нормальных местных и общих) и серьезных ПППИ для вакцин, используемых в национальных программах иммунизации (табл. 13.5 и 13.6).

Таблица 13.5

Общие и местные обычные реакции или несерьезные побочные проявления после иммунизации, связанные с вакциной (%)

Вакцина	Местные реакции: болезненность, отек, краснота	Общие реакции	
		температура выше 38,0° С	раздражительность, недомогание, другие общие симптомы
БЦЖ	90–95	Нет	Нет
Гепатит В	Взрослые ≤15, дети ≤5	1–6	Нет
Гемофильная тип В	5–15	2–10	Нет
Корь, паротит, краснуха	10	5–15	5 (сыпь)
АКДС	≤50	?50	≤55
ПКВ 13	20	20	20
АДС	10	10	25

Следует отметить, что частота местных и общих реакций на отечественную АКДС-вакцину существенно отличается в сторону большей безопасности.

ПППИ, обусловленные нарушением качества вакцины. Связанные с дефектами препарата (или устройства для его введения), возникшими в процессе производства. Подобные дефекты могут увеличить риск развития побочного действия вакцины. Примером является исторический факт нарушения технологии производства инактивированной вакцины против полиомиелита, когда в вакцине оказался живой «дикий» вирус, что привело к развитию параличей у привитых и к летальным исходам. Другим примером является контаминация вакцины невакцинными вирусами сред во время процесса производства.

ПППИ, обусловленные ошибками в процессе иммунизации — нарушение техники проведения иммунизации, в том числе при хранении, транспортировке, назначении. Например, внутримышечное введение вакцин, предназначенных для перорального применения (ротавирусной, оральной полиомиелитной). Эти случаи, к счастью, закончились благополучно, без развития абсцессов или общих реакций.

ПППИ, обусловленные эмоциональными реакциями, связаны со страхом инъекции, болевым синдромом, стрессом. Описано развитие состояния всеобщей нервозности вакцинируемых при проведении массовых прививок (например, в школе), особенно если у одного из привитых наблюдается обморок или другие реакции. Реакции эмоционального характера могут протекать

Серьезные побочные проявления после иммунизации, связанные с вакциной

Вакцина	Серьезные ПППИ	Время развития	Число случаев на 1 000 000 доз
БЦЖ	Лимфаденит	2–6 мес	100–1000
	БЦЖ-остеит	1–12 мес	1–700
	Диссеминированная БЦЖ-инфекция	1–12 мес	2
Нiв	Неизвестны	—	—
Гепатит В	Анафилаксия	0–1 ч	1–2
Корь/корь-паротит-краснуха	Фебрильные судороги	5–12 сут	333
	Тромбоцитопения	15–35 сут	33
	Анафилаксия	0–1 ч	1–50
ОПВ	ВАПП у привитых	4–30 сут	1,4–3,4*
	У контактных с привитым	До 60 дней после контакта	
Столбняк АДС АДС-М	Неврит плечевого нерва	2–28 сут	5–10
	Анафилаксия	0–1 ч	1–6
	Стерильный абсцесс	1–6 нед	6–10
АКДС	Персистирующий крик	0–24 ч	1000–60 000
	Судороги	0–3 сут	570
	Гипотензивно-гипореспонсивный синдром	0–24 ч	570
	Анафилаксия/шок	0–1 ч	20
	Энцефалопатия	0–3 сут	0–1

* Частота различается после 1, 2, 3 введений ОПВ.

в виде: синкопальных состояний, предобморочные состояний. Значительно реже возникает обморок с судорогами.

ПППИ, заболевания, совпавшие по времени с поствакцинальным периодом, — разнообразие случайных острых заболеваний велико, но чаще всего это острые респираторные или кишечные инфекции как наиболее частые в структуре заболеваний в целом.

Для того чтобы оценить связь тех или иных состояний с проведенной прививкой, проводятся мониторинг, расследование и анализ с использованием критериев Бредфорда Хилла, критериев установления причинности (взаимосвязи двух факторов, в случае иммунизации — заболевание в поствакцинальном периоде и вакцинация).

Таким образом, при вынесении решения о связи серьезных ПППИ с проведенной прививкой должны быть учтены все указанные моменты и исключена возможность связи заболевания с другими причинами. Исключение патологического процесса, не связанного с прививкой, позволяет начать своевременное лечение, а в дальнейшем определяет тактику иммунизации пациента.

Для единообразия оценки ПППИ в мире рекомендуется применение определения случая того или иного заболевания, представленного ВОЗ и Брайтоновским содружеством.

Многочисленные исследования и практический опыт показывают, что практически все люди при индивидуальном подходе могут быть вакцинированы. Пациенты с хроническими заболеваниями подвержены наибольшему риску заражения инфекционными заболеваниями, тяжелому их течению и развитию осложнений, поэтому должны быть иммунизированы в первую очередь.

Список литературы

1. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 464 с.
2. Беляков Н.А., Халезова Н.Б., Боева Е.В. и др. Социальные и психологические проблемы вакцинации населения от новой коронавирусной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 3. С. 7–23. doi 10.22328/2077-9828-2021-13-3-7-23. EDN VWKEOQ.
3. Димсдейл Т. Мемуары // *Екатерина. Путь к власти*. М.: Фонд Сергея Дубова, 2012. 384 с. (История России и Дома Романовых в мемуарах современников. XVII–XX вв.). ISBN 978-5-94177-013-7.
4. Ильичев А.А., Рудометов А.П., Карпенко Л.И. Вакцины против SARS-COV-2: текущее состояние // *Материалы III Международного биотехнологического симпозиума в рамках Международного форума «Биотехнологии: наука, образование, индустрия»*, Барнаул, 23–26 сентября 2021 года. Барнаул: Алтайский государственный университет, 2021. С. 108–112. EDN GYXRAC.
5. Каспрук Л.И., Жакупова Г.Т., Снасапова Д.М. К вопросу о развитии новаторских медицинских школ: вклад Ефрема Осиповича Мухина в развитие отечественной хирургии // *Россия: тенденции и перспективы развития*. 2017. Вып. 12. С. 726–727.
6. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. М., 2019. 53 с.
7. Методические указания № 3.3.1.1095–02 Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. М., 2015.
8. Симбирцев А.С. Иммунологические аспекты патогенезе коронавирусной инфекции // *Эволюция пандемии COVID-19* / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С. 129–157.
9. Смородинцев Анатолий Александрович // *Большая советская энциклопедия: в 30 т. / гл. ред. А. М. Прохоров*. М.: Советская энциклопедия, 1976. С. 626.

10. Уорд Л. Прививка для императрицы. Как Екатерина II и Томас Димсдейл спасли Россию от оспы. М.: Альпина Паблишер, 2024. 429 с.
11. Харит С.М. Вакцинирование и формирование группового иммунитета к COVID-19 // *Эволюция пандемии COVID-19* / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С. 176–218.
12. Чумаков Михаил Петрович // *Большая советская энциклопедия*: в 30 т. / гл. ред. А. М. Прохоров. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1969–1978.