**Тема №13. Принципы иммунопрофилактики.Вакцинация.**

**Вакцинация** - целенаправленное введение в организм человека заданного антигена в неагрессивной форме и неагрессивных, но иммуногенных дозах с целью индукции защитного иммунного ответа и формирования иммунологической памяти для профилактики реального инфекционного заболевания в будущем.

**Иммуногенность** зависит от:

- молекулярной массы (чем больше, тем выше иммуногенность, пептиды с молекулярной массой ниже 2,5 кДаоч.мала)

- дозы (средние более иммуногенны)

- пути введения в организм (подкожное введение вызывает более интенсивный иммунный ответ)

- агрегатное состояние препарата (корпускулярные и денатурированные формы более иммуногенны, чем растворимые или нативные)

- адьюванты (медленное высвобождение способствует более сильному иммунному ответу). Адьюванты, содержащие бактериальные вещества более эффективны, чем адьюванты, не имеющие отношения к бактериальным продуктам).

 Возможность развития иммунного ответа у конкретного организма зависит от наследуемого репертуара первичных рецепторов распознавания чужого (PRR, в т.ч. Toll-likereceptors (TLR)) и якорных последовательностей молекул ubcnjcjdvtcnbvjcnb (МНС).

**Проблемывакцинологии:**

-«Живые» аттенуированные вакцины. Аттенуированный живой патоген в человеческой популяции продолжает эволюционировать с возрастанием патогенности.

-От многих инфекционных заболеваний вакцин нет.

-Вакцинные препараты содержат большое количество примесей (до 90%).

Современные вакцины имеют минимум противопоказаний, они максимально освобождены от балластных веществ, консервантов и аллергенов, так что их можно использовать у подавляющего большинства детей и взрослых без каких-либо предварительных исследований и анализов.

**Требования к вакцинам:**

-вакцина не должна быть источником побочной биологической опасности,

-не должна индуцировать патогенные иммунные процессы (например, появление аутоантител),

-должна эффективно индуцировать протективный иммунитет,

-если целью вакцинации является подавление какого-либо нежелательного иммунного процесса в организме, то вакцинный препарат должен индуцировать антиген-специфическую иммунологическую толерантность (ареактивность или делецию клона лимфоцитов)

-врач аллерголог-иммунолог должен иметь возможность контролировать формирование заданного иммунитета у человека с помощью лабораторных методов.

 **Национальный календарь РФ** предусматривает вакцинацию от 11 управляемых инфекций.

Гепатит В - схема 0-1-6, у детей из групп риска 0-1-2-12, с 1 г 0-1-6.

Туберкулез-V на 3-7 день , R в 6-7 лет

Дифтерия, коклюш, столбняк – V 3-4,5-6 месяцев, R в 18 месяцев, дифтерия, столбняк R2 в 6-7 лет, R3- в 14 лет, затем каждые 10 лет

Полиомиелит - V 3-4,5-6 месяцев, R в 18 месяцев и 20 месяцев, R3- в 14 лет

Пневмококковая инфекция - V 3-4,5-6 месяцев, R в 15 месяцев

Гемофильная инфекция - V 3-4,5-6 месяцев, R в 18 месяцев, проводят детям групп риска (с иммунодефицитными или анатомическими дефектами; с аномалиями развития кишечника; с онкологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; недоношенным и маловесным детям; детям, находящимся в домах ребенка).

Корь, краснуха, паротит – V 12 мес, R 6 лет

 **В случаях нарушения календаря** приказы МЗ РФ допускают одновременное проведение всех необходимых прививок. Для проведения последующих прививок минимальный интервал составляет 1 месяц между введением доз одной и той же вакцины. Необходимость месячного интервала после предшествующей прививки другой вакциной может быть оправдан лишь теоретически для двух живых вакцин.

Кроме того, существует календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, включающим в себя вакцинацию против туляремии, чумы, бруцеллеза, сибирской язвы, бешенства, лептоспироза, лихорадки Ку, клещевого энцефалита, желтой лихорадки, брюшного тифа, менингококковой, пневмококковой, ротавирусной, гемофильной инфекций, вирусного гепатита А, гриппа, эпидемического паротита, дифтерии, полиомиелита, холеры, шигеллеза, кори, гепатита В, ветряной оспы.

 Совершенствование иммунопрофилактики предусматривает расширение спектра массовых прививок всеми лицензированными в России вакцинами. Такой подход существует в ряде регионов.

 Обсуждается включения в национальный календарь рекомендаций по дополнительным прививкам больных с различными заболеваниями, для которых та или иная управляемая инфекция представляет особую опасность. Так, например:

* лицам с бронхиальной астмой и другими хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, хронической пневмонией, пороками развития легких, эмфиземой легких) рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции.
* Пациенты с муковисцидозом, бронхолегочной дисплазией, а также состояниями, чреватыми аспирацией, застоем мокроты (эпилепсией, нейромышечные болезни, повреждения спинного мозга, отставание психического развития, с органическими поражениями ЦНС, рассеянным склерозом) должны обязательно прививаться от гриппа.
* При сахарном диабете 1 и 2 типов грипп, пневмококковая инфекция, эпидемический паротит.
* Больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно с гемодинамическими нарушениями, грипп, а лица с ИБС, сердечной недостаточностью, кардиомиопатиями – также от пневмококковой инфекции.
* Больные с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфекцией - грипп, пневмококковая инфекция.
* Для лиц с дефицитом компонентов комплемента, функциональной или анатомической аспленией и перенесших спленэктомию, а также для лиц с подтеканием спинномозговой жидкости, кохлеарнымиимплантантами - пневмококковая, менингококковая и ХИБ-инфекция обязательно.
* Больным хроническим вирусным гепатитом В и С показана вакцинация против гепатита А, который протекает у таких больных наиболее тяжело. Прививки против гепатита В показаны больным хроническим гепатитом С.
* Лица с хроническими заболеваниями печени (в т.ч. циррозом) - от пневмококковой инфекции.
* Онкогематологических больных, находящихся на иммуносупрессии должны прививать от гриппа, пневмококковой инфекции, ветряной оспы, гепатита В.
* Больных гломерулонефритом, ХПН важно прививать против гриппа, гепатита В, а лиц с нефротическим синдромом – также пневмококковой вакциной.
* При болезнях обмена веществ, гемоглобинопатиях, инфицированных микобактериями туберкулеза необходимо прививать от гриппа и пневмококковой инфекции.

 Лесные и таежные зоны, к которым относится и Сибирский регион, эндемичны по клещевому энцефалиту. Это заболевание вызывается флавивирусом и передается иксодовыми клещами при укусах, возможно заражение и через парное молоко. В первую очередь против клещевого энцефалита необходима вакцинация лиц из групп риска. В ряде регионов массово проводится вакцинация школьников. Вакцины против клещевого энцефалита – инактивированные, адсорбированные на алюминия гидроксиде, отличаются по штаммам вируса, содержанию антигена и белка. Разрешены для введения детям с 6 месяцев.Первая и вторая дозы вводятся с интервалом 1-7 месяцев, первая ревакцинация через год, затем каждые 3 года. Для экстренной пассивной постэкспозиционной иммунопрофилактики в первые 96 ч применяется иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита в дозе 0,1-0,2 мл/кг внутримышечно.

 Существует список обязательных прививок для международных путешественников.

 *Противопоказаниями к вакцинации являются 2 вида состояний:*

* Повышающие риск поствакцинального серьезного неблагоприятного события; (например, АКДС детям с прогредиентной неврологической патологией или афебрильными судорогами невыясненной природы, либо наличие аллергии к компонентам вакцины, как выясненной при сборе анамнеза, так и проявившейся при введении предыдущей дозы вакцины. Живые вакцины у лиц с иммунодефицитом могут вызвать генерализованную инфекцию, поэтому таким больным вакцинацию не проводят или проводят с рядом ограничений (например, ВИЧ-инфицированным).
* Затрудняющие интерпретацию причины серьезного неблагоприятного события в случае его появления в поствакцинальном периоде (например, серьезные острые и обострения хронических заболеваний).

**Перечень медицинских противопоказаний к проведению прививок Национального Календаря иммунопрофилактики**

|  |  |
| --- | --- |
| **Вакцина** | **Противопоказания** |
| Все вакцины | Сильная реакция или осложнение на предыдущее введение вакцины |
| Все живые вакцины | Иммунодефицитное состояние (первичное)Иммуносупрессия; злокачественные новообразованияБеременность |
| БЦЖ | Вес ребенка при рождении менее 2000 г Келоидный рубец |
| АКДС | Прогрессирующие заболевания нервной системыАфебрильные судороги в анамнезе |
| Живые вакцины: коревая (ЖКВ), паротитная (ЖПВ), краснушная, а также ди- и тривакцины | Тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозидыДля вакцин, приготовленных на куриных эмбрионах: анафилактическая реакция на белок куриного яйца |
| Вакцина против гепатита В | Аллергическая реакция на пекарские дрожжи |
| Грипп | Аллергическая реакция на белок куриного яйца, аминогликозиды; сильная реакция на предыдущее введение любой гриппозной вакцины. Противопоказания для живых вакцин-см.инструкцию по применению |

*Примечание.*

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 2-4 недели после выздоровления, а также в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводятся сразу после нормализации температуры.

 **К побочным реакциям** относятся повышение температуры более 38оС, местные реакции в виде покраснения, образования припухлости или отека непосредственно после введения вакцины. Обычно они сохраняются 1-3 дня. Сильная реакция – припухлость размером 8 см и более – наблюдается редко.

В месте введения адсорбированных вакцин (чаще всего АКДС) возможно образование в подкожной клетчатке, фасции или мышце плотного узелка/узла с четкими контурами, иногда образуется асептический абсцесс.

**Препараты бактериальныхлизатов.**

Имудон, бронховаксом, бронхомунал, рибомунил, ИРС-19, исмиген.

Состав: лизаты возбудителей, наиболее часто высевающиеся при респираторных инфекциях.

Уроваксом, Солкоуровак, Солкотриховак.

Состав: лизаты возбудителей, наиболее часто высевающиеся при урогенитальных инфекциях.

Характерно отсутствие формирования стойкого протективного иммунитета, поэтому правильнее называть их бактериальными иммуномодуляторами.Клинический эффект направлен на снижение числа и тяжести обострений инфекций.

Механизм действия:

-выработка специфического IgA и фиксация его на слизистых оболочках,

-активация иммунной системы (Т-, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки).
-активация макрофагального звена, цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к уничтожению инфицированных клеток и инфекционных агентов.

Препараты эффективны не только против бактерий, лизаты которых входят в их состав, но и против других возбудителей респираторных или урогенитальных инфекций.

Взаимодействие бактериальных антигенов с TLR-рецепторами на поверхности дендритных клеток приводит к созреванию, активации дендритных клеток и их миграции в лимфатические узлы. Дендритные клетки презентируют антигены Т- и В-клеткам, что сопровождается синтезом цитокинов, дифференцировкой Т-хелперов. В дальнейшем происходит пролиферация В-клеток в плазматические клетки, синтезирующие специфические иммуноглобулины, особенно IgA и секреторногоsIgA, возвращающиеся и защищающие слизистые. Фагоциты и ЕК–клетки уничтожают патогены.

Образовавшиеся антитела обеспечивают процесс опсонизации поступающих в организм или имеющихся в нем патогенных микроорганизмов, что облегчает поглощение и уничтожение патогенных микроорганизмов фагоцитами. Данный механизм действия позволяет снизить частоту, продолжительность и тяжесть инфекционных заболеваний. Специфические IgM-антитела, синтезируемые на раннем этапе иммунного ответа, в комплексе с патогеном активируют компоненты комплемента С3b и C4b, усиливающие опсонизацию. Фагоциты имеют рецепторы для IgG, IgA и этих компонентов комплемента, кроме того, компонент С5 способен активировать и усиливать фагоцитоз, приводящий к уничтожению патогена. Эти препараты повышает уровень лизоцима в слюне, количество иммунокомпетентных клеток, функциональную активность макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, активируют перекисное окисление липидов, повышают экспрессию молекул адгезии на моноцитах и гранулоцитах (LEA-1, МАС-1, р-150, ICAМ-1), активирует CD4+-, CD8+-клетки, повышает экспрессию рецепторов для ИЛ-2, усиливает кооперацию Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток и уничтожение инфекционных агентов. Повышает синтез простагландина Е2 клетками макрофагально-фагоцитарного звена, активирует ЕК-клетки, синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ, ФНО-α; снижает синтез ИЛ-4, ИЛ-12; повышает уровень s-IgA в слюне, сывороточных IgA, IgG, IgM; снижает уровень сывороточного IgE.

**Препараты иммуноглобулинов.**

*Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (содержат IgG):*

Иммуноглобулин нормальныйдля внутривенного введения, Имбиоглобулин, Интраглобн, Гамунекс, Гаминун, Флебогамма, Октагам, Интратект, Иммуновенин.

Применяются для лечения ПИД, ВИД при злокачественных заболеваниях, септикопиемии, сепсисе новорожденных, синдроме Гийена-Барре, аутоммуннойгемолитичесокй анемии, полимиозита, ревматоидного артрита у детей, идиопатической тромоцитопенической пурпур, болезни Кавасаки.

Пентаглобин (содержит IgG и IgM) для внутривенного введения применяется для лечения ПИД, бактериальных инфекций.

*Препараты специфических иммуноглобулинов:*

Иммуноглобулин противостолбнячный – для экстренной профилактики столбняка.

Иммуноглобулин антистафилококковый – лечение генерализованной стафилококковой инфекции.

Иммуноглобулин антирабический – профилактика бешенства в комбинации с антирабической вакциной.

Иммуноглобулин против клещевого энцефалита – для профилактики и лечения, вводят в первые 96 ч после присасывания клеща, с 4 до 28 суток не вводят, т.к. может усугубить течение заболевания.

Иммуноглобулин против цитомегаловирусной инфекции, Цитотект, Неоцитотект – для профилактики у лиц на иммуносупрессии, для лечения в т.ч в недоношенных, при ИДС.

Иммуноглобулин против гепатита В, антигеп, ГиперГЕП В С/Д, Неогепатект – для экстренной профилактики, лечения. Не вакцинированные медицинские работники после контакта с кровью и выделениями больного должны вакцинироваться в 1е сутки по схеме 0-1-2-6, лучше с одновременным введение специфического иммуноглобулина.