

© Магдзік В., 2006  
УДК

В. Магдзік

## ІМУНІТЕТ ПОПУЛЯЦІЇ ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

Варшавський державний заклад гігієни (Польща)

Висвітлено коротку історію вакцинології, охарактеризовано досліджувані і дозволені до застосування вакцини та механізми вироблення імунітету. Описано вакцинні препарати, що зараз використовуються у Польщі. Розкрито причини поширення теперішніх «протищепних рухів» і намічено перспективи для виправлення ситуації, що склалася.



### З історії імунітету

Інфекційні хвороби тисячоліттями уражали людей. Свідченням цього є численні факти, зокрема висипка натуральної віспи на деяких єгипетських муміях, малюнок на єгипетському саркофагу, зроблений близько 1500 р. до н.е., на якому зображено фараона з типовими ознаками слабкості й атрофії м'язів, що може бути свідченням поліомієліту.

Віддавна люди вдавалися до запобіжних заходів і боротьби з цими хворобами. Деякі з них зводились до використання досі обсервації. Вартими уваги є покидання місць або закриття міст чи теренів, на яких лютувала зараза.

Одним із тогочасних використовуваних проти епідемічних методів було вироблення опірності до зараження. Йдеться про варіоляцію, до якої вдавалися передусім для запобігання натуральній віспі й боротьби з нею. Назва цього засобу походить від латинських слів *variola vera* (віспа натуральна). Варіоляція полягала у штучному зараженні патогенним вірусом натуральної віспи. Очевидно, уперше цей метод використовували ще в стародавній Індії. Відтоді він поширився на територію Китаю, пізніше – Близький Схід і Європу. Варіоляція використовувалася вже у VI віці, а поширеною стала у XVIII столітті. Польщі вона досяг-

ла в половині XVIII століття, правдоподібно з Пруссії.

Матеріал, використовуваний для варіоляції, отримували від хворих зі сприятливим перебігом недуги, часто – розтерті у порошок струпи реконвалесцентів. Обрано спосіб зараження й населення, який мав би привести до відносно сприятливого перебігу хвороби. Метою такого заходу було вироблення імунітету проти натуральної віспи інфікованих осіб у результаті доброякісного перебігу хвороби. Крім природного імунітету, досягнутого після перенесеної натуральної віспи, варіоляція іноді призводила до тяжкого стану, коли хвороба навіть закінчувалася летально, а також ставала причиною епідемії натуральної віспи.

Принагідно варто відзначити, що прийом варіоляції, тобто навмисного зараження, використали данці з метою профілактики кору ще до сучасної вакцинації проти цієї хвороби, тобто у п'ятдесятих роках XX століття, на терені Гренландії.

Поворотним пунктом у пізнанні інфекційних хвороб, зокрема у галузі запобігання їм, було отримання і використання вакцини проти натуральної віспи, що вперше забезпечила надійну опірність після щеплення. Її відкрив у 1796 р. практикуючий англійський лікар Едуард Дженнер. Він звернув увагу, що жінки, зайняті доїнням корів, мали на руках зміни внаслідок зараження коров'ячою віспою. Такі особи не хворіли на натуральну віспу, навіть перебуваючи серед хворих на цю недугу. На плечі восьмилітнього хлопчика він зробив дві насічки і втер невелику кількість вмісту пухирчиків коров'ячої віспи. Хлопчик переніс невисоку гарячку і одужав через декілька днів. Повторне зараження з використанням матеріалу, отриманого від хворого на натуральну віспу, не спричинило хвороби. Таким чином народилося „щеплення”, назване Е. Дженнером „*vaccination*” від латинського слова *vassa* (корова). Цей термін пізніше використав і Луї Пастер для позначення вироблення імунітету проти кожної інфекційної хвороби.

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Крім очевидних позитивів від щеплення проти натуральної віспи Е. Дженнера протягом декількох десятиріч, а в окремих регіонах і більше ста років, очікувала різка критика не тільки медичного світу, але й громадськості. Підтвердженням цього може бути брошура, видана в Берліні в 1906 р. польською мовою, під назвою «O krzyczNesej niedorzecznoŃci i strasznej szkodliwoŃci szczepienia ospy» (Про кричущу недоцільність і страшну шкоду від щеплення віспи) [1]. Вакцина збереглася правдоподібно завдяки епідеміологічній дієвості, позиції деяких дворів, впливових осіб і щепленню військ.

Наступним кроком у галузі активного імунітету після відкриття Е. Дженнера були експериментальні роботи Л. Пастера, які увінчалися отриманням вакцини проти сибірки в 1881 р. і проти сказу в 1885 р. У цілому ці вакцини не спричинили такої негативної громадської реакції, як вакцина Е. Дженнера.

Внесок Луї Пастера у розвиток епідеміології інфекційних хвороб не обмежується тільки отриманням вакцин. Варто згадати інші його досягнення у галузі мікробіології. Він всебічно довів, що «невидимий ворог», який упродовж тисячоліть загрожував людям, – це невидимі неозброєним оком мікроби.

Знання про інфекційні хвороби поповнилися науковими здобутками в галузі імунології та пасивного імунітету. Пасивна імунізація пов'язана з відкриттям Берингом в 1890 р. дифтерійного антитоксину. Він уперше отримав позитивний результат лікування дифтерії після застосування імуноної сироватки барана. Це стало початком ери імунології. Пізніше імуноної сироватку почали використовувати профілактично з метою отримання пасивного імунітету. З плином років поступ у технології виготовлення дозволив отримувати донорський імуноглобулін. Такі препарати містять вищий порівняно з імуноної сироваткою титр антитіл, мають триваліший час напіврозпаду, характеризуються повільною елімінацією з кровоплину і значно меншим ризиком побічних реакцій.

Пасивно-активна імунізація полягає в одночасному введенні (однак, в окремих ін'єкціях і в різні місця тіла) імуноглобуліну, що містить готові антитіла, та вакцини, що приводить до активної імунізації. Перевагою пасивно-активної імунізації є забезпечення швидкої несприйнятливості внаслідок пасивного імунітету і тривале утримання високого рівня антитіл внаслідок щеплення.

Зараз є багато різних імуноглобулінів, однак їх застосування обмежується спорадичними випадками, коли бракує власних антитіл або недостатньо часу для їх синтезу. У XX столітті, передусім у другій його половині, активізувалося використання вакцин, натомість препарати для забезпечення пасивного імунітету використовуються рідше.

Після відкриттів Е. Дженнера і Л. Пастера у дев'яностих роках XIX століття було отримано ряд бактерійних вбитих вакцин: чумна (1895), холерна (1896) і черевнотифозна (1896). Наступний крок був зроблений після Першої світової війни, тобто у двадцятих роках XX століття. Було отримано вакцини проти туберкульозу – БЦЖ (1921), проти дифтерії (1923), кашлюку (1926), правця (1927), висипного тифу, жовтої гарячки (1937), грипу (1941). Після Другої світової війни було отримано передусім вірусні вакцини: поліомієлітну – як інактивовану IPV (1954), так і живу пероральну OPV (1959), пізніше корову (1959), паротитну (1967), краснушну, проти вітряної віспи, гепатиту В (1981) й гепатиту А (1993 р.).

### **Вакцини досліджувані та дозволені до застосування**

На зламі XX і XXI століть тривали й досі тривають інтенсивні дослідження різних вакцин, які поступово продукуються й використовуються. Серед них слід назвати передусім такі препарати.

- Полісахаридні вакцини, антигени яких є полісахаридом в оболонці *Haemophilus influenzae* типу b, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*. Цей полісахарид є слабким антигеном, придатним для вироблення імунітету у дітей, старших від 2 років. Вакцини, які містять цей антиген, називаються полісахаридними. Для посилення їх антигенної здатності вдаються до кон'югації полісахариду з чужорідним білком. Найчастіше це використовується у правцевому анатоксині або екзотоксині нетоксичного мутанту коринібактерій дифтерії CRM 197. Вакцини цього типу називаються кон'югованими.

У минулому було розпочато й удосконалено виробництво вакцини проти *Haemophilus influenzae* типу b. Ця вакцина використовується у багатьох країнах у рамках реалізації програми профілактичних щеплень.

Менш задовільні результати поки що досягнуті в галузі синтезу вакцини проти *Neisseria meningitidis*. Немає вакцини проти типу В цієї бактерії, який у багатьох європейських країнах є найчастішою причиною захворювань – нерідко

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

більше 50 %. Для інших типів, тобто типу А, W 135, Y отримано тільки полісахаридні вакцини, придатні для дітей, старших 2 років. Вдалося отримати кон'юговану вакцину тільки для *Neisseria meningitidis* групи С. В останні роки відзначається зростання відсотку осіб, інфікованих цим типом бактерій серед усіх осіб, інфікованих *Neisseria meningitidis*, від декількох до понад 40 %.

Тривають дослідження, спрямовані на синтез кон'югованої вакцини проти *Neisseria meningitidis* груп А, Y, W 134. Відомі полісахаридні некон'юговані бівалентні вакцини проти груп А, С і тетравалентні проти груп А, С, Y, W 135. Слід згадати наступні зареєстровані вакцини: *Men A+C* – полісахаридна вакцина фірми *Aventis-Pasteur*, *Neis Vac C* – кон'югована вакцина фірми *Baxter*, *Meningitec* – кон'югована вакцина фірми *Wyeth-Lederle*. Досить часто використовується незареєстрована полісахаридна вакцина фірми *GlaxoSmithKline ACW 135Y*.

Досі до програми профілактичних щеплень немовлят тільки Великобританія включила триразову вакцинацію у 2, 3 і 4 міс. життя кон'юговану вакцину проти менінгококу групи С. Виявилось, що це досить безпечний і високоефективний препарат. Вакцина не інтерферує з вакцинами, використовуваними для дітей першого року життя.

Вакцини проти *Streptococcus pneumoniae* знаходяться на початковому етапі вивчення. Деякі препарати, як, наприклад, *Pneumovax* фірми MSD, *Pneumo 23* фірми *Sanofi Pasteur*, *Prevenar* фірми *Wyeth*, вже зареєстровані. Кількість типів цього мікроорганізму, включених до складу використовуваних вакцин, коливається від 7 до 23. Вакцина ефективна для дітей, старших 2 років життя.

- Вакцина проти ротавірусів, яка у принципі є першою вакциною проти етіологічних чинників дитячих проносів. На зламі XX і XXI століття в європейських країнах, особливо у зимово-весняний період, більшість дитячих проносів була вірусної етіології, передусім спричинених ротавірусами. Перша вакцина проти цих вірусів іноді призводила до розладів кишечника. Це становило найчастішу поствакцинальну реакцію. Теперішня пероральна вакцина зараз зареєстрована і використовується в деяких країнах. Її призначають дво- або триразово. Вакцина фірми *GlaxoSmithKline* зареєстрована у Польщі. Схема імунізації передбачає дворазове призначення. Препарат показаний дітям від 6 до 24 тиж. життя (найкраще до 16 тиж.). Ця вакцина може поєднуватися з іншими вакцинами, використовуваними на першому році життя.

- Вакцина проти людського папілома-вірусу (*human papiloma virus* – HPV), яка є першою, спрямованою проти онкологічних хвороб. Відомо близько 200 типів вірусу HPV. Типи 16 і 18 є етіологічними чинниками дисплазії епітелію шийки матки і раку шийки матки. Щорічно у світі через рак шийки матки помирає близько 230 000 жінок. У 99,7 % цих жінок виявляється HPV. Крім цього ще 2 типи HPV, зокрема тип 6 і 11, є етіологічними чинниками гострокінцевих кондилом. Залишилося зробити крок до розпочатку вироблення двох типів вакцини. Фірма GSK виробляє бівалентну вакцину під назвою *Cerarix*, призначену для дівчаток після 10 років життя, до складу якої входять типи 16 і 18 HPV. Вакцина застосовується місцево за схемою 0, 1, 6. Необхідність ревакцинації не встановлена. Фірма MSD виробляє вакцини під назвою *Gardasil*, до складу якої включені типи 6, 11, 16 і 18 HPV. Ця вакцина ефективна не тільки проти раку шийки матки, але й водночас і проти гострокінцевих кондилом, а тому призначається не тільки жінкам, але й чоловікам, і використовується за схемою 0, 2, 6. Необхідність ревакцинації також не встановлена. Вакцина забезпечує майже стопроцентний захист стосовно зараження типом 16 і 18 HPV. Досі зазначені вакцини ще не зареєстровані.

- Терапевтична вакцина проти гепатиту С. Профілактичної вакцини досі не отримано. Водночас ще немає й препарату для забезпечення пасивного імунітету проти цієї хвороби. Натомість використання вакцини забезпечує лікувальний ефект. Такі вакцини називаються терапевтичними. Вони забезпечують посилення гуморального і клітинного імунітету. Їх призначення особам з хронічним гепатитом дозволило відзначити:

- стабілізацію патологічного процесу за рахунок затримання фіброзу печінки і прогресування хвороби;

- у близько 1/3 осіб гістологічне покращання;

- зниження ензимної активності печінкових проб.

Щоправда, не було підтверджено зниження рівня HCV-РНК.

### **Механізми вироблення імунітету**

Впродовж останніх декількох десятиріч поряд з успіхами у виробленні вакцин спостерігається значний прогрес у дослідженні реакції організму людини на інфікування і формування імунітету. Ступінь сприйнятливості до зараження має суттєвий вплив на появу захворювання та епідеміологічну ситуацію з інфекційних хвороб. Це

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

явище пов'язане зі структурою імунітету людини. Ця структура складна і включає: органи, клітини, імуноглобуліни, цитокіни.

До органної структури імунітету можна зарахувати: вилочкову залозу, яка становить центральну імунну структуру, кістковий мозок, селезінку, лімфатичні вузли, лімфоїдну тканину і лімфатичні вузли, згруповані уздовж травного каналу, дихальних шляхів, а також зв'язані з іншими слизовими оболонками.

Серед клітинної структури імунітету слід виділити передусім стовбурові клітини в кістковому мозку, з яких започатковується розвиток Т-лімфоцитів й одноподібних фагоцитів, гранулоцитів, плазматичних клітин. Система зазначених клітин позначається як клітинний імунітет людини.

Імуноглобуліни, виступаючи в ролі антитіл, також входять до складу структури імунітету. Вони продукуються В-лімфоцитами. Імуноглобуліни класів IgG, IgM, IgA, IgE циркулюють у периферичній крові, класів IgA та IgG є також у секретах, класу IgD знаходяться на поверхні лімфоцитів. Ключова роль імуноглобулінів полягає у зв'язуванні з антигенами і таким чином запобіганні зараженню та розвитку хвороби. Така система позначається як гуморальний імунітет.

Клітини, продукуючі імуноглобуліни, мають триваліший період життя порівняно з імуноглобулінами. У разі зниження рівня імуноглобулінів нижче охоронного і навіть до рівня, який лабораторно не визначається, після антигенного подразнення зростає кількість В-лімфоцитів, які продукують ці антитіла, і підвищується вміст імуноглобулінів до рівня, який запобігає захворюванню. Ця взаємна залежність лімфоцитів та імуноглобулінів має першочергове значення у розвитку так званої імунологічної пам'яті. Імунологічна пам'ять була детально досліджена у розвитку імунітету проти гепатиту В. Тривалий перебіг зазначеної хвороби дозволив оцінити цей зв'язок. В імунній до гепатиту В людини, яка набула несприйнятливості шляхом щеплення, тобто в якій рівень антитіл після вакцинації перевищував 10 МО, у разі антигенної стимуляції (зараження або щеплення) швидко наростає рівень антитіл до охоронного, якщо він впав до рівня нижче 10 МО або зник цілком. Це є причиною запобігання гепатиту В, передусім хронічного, в осіб, щеплених належним чином.

Встановлення взаємозв'язку між клітинним і гуморальним імунітетом пролило нове світло на проблему імунітету людини. Поствакцинальний імунітет передусім є гуморальним. Однак вже в половині дев'яностих років збігло століття була

встановлена повільна клітинна відповідь на специфічні антигени, яку порівнюють з гуморальною. Більше того, у результаті щеплення з'являються цитокіни, які входять до складу структури імунітету, забезпеченого передусім лімфоцитами CD4. Вони є частиною усіх Т-лімфоцитів, до яких входять ще й лімфоцити CD8. Ці клітини забезпечують цитотоксичну реакцію до матеріалу, який на своїй поверхні презентує чужорідні антигени, наприклад, антигени вірусу.

В окремих людей можна виявити водночас як зниження, так і підвищення рівня імунітету.

Зниження опірності і пов'язана з цим схильність до зараження може бути:

- первинною, яка найчастіше буває вродженою;
- вторинною, що є результатом:
  - перенесення деяких хронічних хвороб;
  - перенесенням деяких інфекційних хвороб, передусім ВІЛ-інфекції/СНІДу;
  - лікування імунодепресантами, наприклад глюкокортикоїдами, які призначаються найчастіше при онкологічних, ревматологічних хворобах, а також різноманітних трансплантаціях.

Поява опірності може бути результатом активного, пасивного і пасивно-активного імунітету; про що детальніше йтиметься в наступному розділі.

Набутий імунітет може бути природним і штучним. Розрізняють такі 3 типи природного імунітету.

- Пасивний імунітет, отриманий новонародженою дитиною від матері через плаценту. Зрозуміло, він стосується тільки тих антигенів, з якими стикалася матір. Цей імунітет утримується лише протягом декількох перших місяців життя, триваліший у добре вгодованих, коротший – у гіпотрофіків, у цілому не перевищує 1 року.

- Активний імунітет, який виробляється після перенесення деяких інфекційних хвороб – кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітрянки, гепатиту А та ін. Такий імунітет може бути тривалим і навіть пожиттєвим, в інших випадках утримується декілька років і навіть декілька місяців.

- Активний імунітет після зараження, часто декількаразового зараження певними мікроорганізмами, зокрема паличкою черевного тифу або іншими представниками роду *Salmonella*, без появи клінічних проявів хвороби.

**Імунізація сприйнятливих до зараження, або підвищення рівня імунітету недостатньо опірних осіб**

Імунізація сприйнятливих до зараження осіб або підвищення рівня імунітету осіб недостатньо опірних становить суттєвий елемент профілакти-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ки інфекційних хвороб. Ця проблема розглядається в розділі, присвяченому активній імунізації, тобто щепленню, пасивній імунізації шляхом введення імуноглобуліну, а також пасивно-активній імунізації, тобто одночасному введенню вакцини та імуноглобуліну.

Активна імунізація є результатом введення в організм людини або тварини вакцини. Вакцина – це біологічний препарат, що містить антигени мікроорганізмів, які вводяться в організм людини або тварини, стимулюючи імунну систему до вироблення активного клітинного і гуморального імунітету. Це введення найчастіше реалізується шляхом внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій.

Нині намагаються виробляти вакцини, які можна було б вводити через природні ворота для вторгнення патогенних мікроорганізмів. Досі така вимога дотримана тільки для деяких препаратів, як, наприклад, пероральної живої вакцини проти поліомієліту та проти ротавірусної інфекції.

Імунітет виробляється через декілька днів після щеплення живою вакциною, а у разі використання неживої вакцини – тільки через декілька десятків днів після щонайменш другої за порядком або навіть пізнішої ревакцинальної дози, введеної людині, попередньо не щепленій проти конкретної недуги. Опірність, забезпечена таким чином, утримується тривалий час, що вимірюється роками, особливо в разі ревакцинації.

Беручи за основу поділу стан антигену, вакцини можна поділити на:

- живі, що містять атенуований штам патогену, тобто такий, який у результаті мікробіологічних процедур, що найчастіше зводяться до численних пасажів, втратив або ж значною мірою ослабив свої патогенні властивості при збереженні антигенних якостей;

- вбиті, які у результаті інших мікробіологічних процедур не виявляють ознак життя, але зберігають антигенні властивості, що забезпечують опірність людини або тварини.

Серед неживих вакцин можна виділити:

- такі, що містять вбиті мікроорганізми у результаті дії температури не вищої 56° С протягом близько 30 хв, хімічних середників, зокрема спирту, формаліну, фенолу, ацетону тощо, або фізичних факторів, як, наприклад, опромінення;

- ті, що містять лізовані або ж зруйновані мікроорганізми, наприклад, у результаті багаторазового заморожування і розморожування;

- вакцини субодичні, що містять фрагменти мікроорганізмів, які значною мірою відпові-

дальні за імунізацію, з елімінованими фрагментами, які спричиняють небажані поствакцинальні реакції і меншою мірою – імунізацію;

- ті, що містять токсосоїди (анатоксини), відфрагментовані внаслідок впливу формальдегіду і температури близько 37° С. Високоєфективними є дифтерійний, правцевий та ботулінічний токсосоїди;

- субкорпускулярні вакцини (оболонкові), про які раніше вже йшлося. Вони використовуються для імунізації проти таких мікроорганізмів, що мають полісахаридну оболонку, наприклад, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типу b;

- рекомбінантні вакцини, створені методом генної інженерії. Нині виробляється і масово використовується рекомбінантна вакцина проти гепатиту В. Відповідно змінений поверхневий антиген HBV – HBsAg виробляється пекарськими дріжджами.

Інший поділ вакцин передбачає їх розмежування за ознакою їх фізичного стану:

- рідкі вакцини, готові до використання шляхом ін'єкції. У свою чергу вони діляться на:

- неадсорбовані, в яких антиген перебуває у зависі. Після ін'єкції вакцини настає контакт з найближчою імунною структурою людини, забезпечуючи винятково швидке продукування антитіл, у цілому значно швидше, ніж після застосування адсорбованих препаратів;

- адсорбовані, в яких антиген приклеєний до поверхні дрібнозернистого адсорбенту, який водночас відіграє роль ад'юванта. Таким адсорбентом найчастіше є гідроокис алюмінію  $Al(OH)_3$ .

Адсорбент (або ад'ювант) забезпечує повільне звільнення антигену зі сполуки адсорбент-антиген, рівномірне розповсюдження антигену в організмі з досягненням різних частин імунної системи, неспецифічну стимуляцію імунітету.

Опірність після введення адсорбованих вакцин розвивається й утримується довше, ніж після використання неадсорбованих препаратів. Тому адсорбовані вакцини називають препаратами з пролонгованою дією.

- висушені вакцини, які випускаються у вигляді порошку на дні ампули або флакону з додатним розчинником в окремій ємності.

Висушування більшості препаратів досягається шляхом ліофілізації із замороженого стану. В рідкісних випадках можливе висушування з рідини. Розчинником може бути фізіологічний, буферний чи інший розчин, який після додавання до порошку утворює зв'язану з розчинним ліофілізатом вакцину.

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Висушені (ліофілізовані) вакцини значно стійкіші від рідких до зовнішніх впливів, особливо до температури. Вони характеризуються також тривалішим періодом придатності у висушеному стані, а тому особливо адаптовані для використання у тропічних країнах. Однак ці вакцини не містять консервантів чи стабілізаторів. Після розчинення препарату у флаконі міститься більше ніж одна доза вакцини. Тому її треба використати до 6 год після приготування. Після цього терміну вакцина непридатна і може бути навіть токсичною.

З огляду специфічності вакцини можна розділити на:

- моновалентні, які забезпечують опірність тільки проти одного типу мікроорганізму, наприклад, проти типу 1, або типу 2, чи типу 3 поліовірусу;
- полівалентні, що стимулюють вироблення антитіл проти декількох типів того ж мікроорганізму, наприклад, проти типів 1, 2 і 3 поліовірусу;
- комбіновані вакцини – дієві проти різних інфекційних хвороб.

Використання комбінованих вакцин має суттєві переваги, особливо у дітей першого року життя. Є можливість їх широкого застосування, оскільки:

- реактогенність комбінованих вакцин не сильніша, ніж найбільш реактогенної моно- чи полівалентної вакцини, що входять до її складу;
- ефективність комбінованої вакцини не гірша, а в деяких випадках навіть краща, ніж моно- чи полівалентної вакцини, що входять до її складу.

Більшість вакцин використовується профілактично, тобто для вироблення імунітету перед експозицією на зараження. Але в деяких випадках щеплення здійснюють постекспозиційно, коли вдаються до пасивно-активної імунізації осіб, які вже перебувають в інкубаційному періоді хвороби.

Для досягнення належного рівня імунітету шляхом щеплення дотримуються відповідних схем вакцинації. До них належить: основне щеплення, яке включає первинну і додаткову вакцинацію, а також здійснювана через декілька років ревакцинація.

До складу первинного щеплення входить 2 або 3 вакцинації, здійснювані через 4-6 тиж. Первинна вакцинація проти гепатиту А включає тільки 1 дозу вакцини. Через декілька місяців або декілька десятків місяців дають додаткову дозу основного щеплення, яка забезпечує ефективність вакцинації протягом тривалого періоду.

Основне щеплення живою вакциною в цілому включає одну дозу вакцини, зокрема при щеп-

ленні проти туберкульозу, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітрянки. Такою була й вакцинація проти натуральної віспи.

Винятком є схема використання живої пероральної вакцини проти поліомієліту. У цьому випадку основну вакцинацію здійснюють три- або навіть чотириразово, подібно до схеми основного щеплення вакциною ДТР (аналог вітчизняної АКДП вакцини – прим. ред.). Причиною цього є використання для щеплення проти поліовірусу живої полівалентної вакцини, що включає 3 типи атенуйованих штамів поліовірусу. У результаті інтерференції між різними типами вірусу антитіла проти окремих типів синтезуються нерівномірно. Для забезпечення достатньо високого рівня імунітету проти усіх трьох типів вірусу вакцинацію здійснюють декількаразово у рамках основного щеплення.

Опрацьовані найбільш оптимальні схеми основного щеплення. Відтак прийняті загальноприйняті способи позначень зазначених схем. Зокрема, перша доза вакцини позначається цифрою „0”. Наступні дози позначаються цифрами, що означають час від першої дози „0” до введення наступних доз у місяцях. Так, найбільш популярна схема щеплення позначається таким чином: чотириразова схема: 0, 1, 2, 12; триразова схема: 0, 1, 6; дворазова схема (для вакцинації проти гепатиту А): 0, 6-12. У тому випадку, коли час між введеннями не вкладається в інтервал, що вимірюється у місяцях, обов'язкове наведення відповідної інформації. Наприклад, схема швидкої імунізації проти гепатиту В позначається так: 0, 7, 21 день; 6-12 міс.

Особам, які отримали основний курс вакцинації, через декілька років необхідна ревакцинація для «нагадування» антигенного подразнення. Ревакцинація, здійснювана людині, яка у минулому отримала основний курс щеплення, відіграє подібну до основного щеплення неімунної особи роль. Практично – зміцнення та подовження опірності на наступні декілька років.

У разі вакцинації високого відсотку мешканців певної території (зазвичай понад 80 %) проти інфекційної хвороби, джерелом збудника якої є людина, вдається зменшити циркуляцію цього збудника між людьми і запобігти хворобі не тільки вакцинованих осіб, але й тих, хто з різних причин не набув імунітету. Це явище отримало назву «колективний імунітет».

Для масової вакцинації є два принципові показання:

1) планове – програма або календар (графік) профілактичних щеплень, згідно з яким певні вак-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

цини вводяться у відповідному віці як для забезпечення індивідуального, так і колективного імунітету мешканців, що реально наражаються на небезпеку зараження;

2) екстрене – особам, які проживають або тимчасово перебувають на територіях, де погіршилась санітарно-епідемічна обстановка у результаті стихійної катастрофи або поширилось незвичайне для конкретної території чи рідко виникаюче захворювання. У таких випадках вакцинують усіх мешканців або тільки осіб з груп ризику.

У Польщі обов'язковими і тому безкоштовними є щеплення проти таких інфекційних хвороб: туберкульозу, гепатиту В, дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту, кору, епідемічного паротиту, краснухи, інфікування *Haemophilus influenzae* типу *b*.

Рекомендованими є щеплення проти гепатиту А, грипу, кліщового та японського енцефаліту, жовтої гарячки, холери, вітрянки, інфікування *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*.

Для виконання обов'язкових щеплень у Польщі вакцина закупається за рахунок фондів опікунства дітей, натомість кваліфіковане обстеження для визначення показань до щеплень, ін'єкція вакцини, видача посвідчення, лікування можливих побічних реакцій безкоштовні.

Здійснювані щеплення повинні бути:

- ефективні;
- безпечні стосовно постін'єкційних реакцій;
- нечисленні;
- малотравматичні для дитини.

**Ефективність вакцини** може бути оцінена імунологічними методами, які базуються на оцінці зростання рівня антитіл після вакцинації, а також епідеміологічними методами, передусім у формі так званих контрольованих досліджень, які полягають на оцінці зменшення числа захворювань після вакцинації відносно контрольної групи, яка є неімунною до конкретної хвороби (плацебо) або вакцинованою препаратом з відомою ефективністю (стандарт). Слід зазначити, що здійснення таких епідеміологічних досліджень складне, трудомістке й дороге. На їх основі необхідно розробити простіші лабораторні тести для завершення оцінки рутинними методами.

**Безпеку вакцини** необхідно оцінити епідеміологічними методами. Ця проблема значною мірою залежить від способу виробництва препаратів. У зв'язку з цим їх удосконалення передусім залежить від:

- усунення або зменшення концентрації субстанцій, які випадково потрапили до вакцини,

наприклад, слідів живильних середовищ, тканин організму тощо;

- наявності у вакцині необхідних малих кількостей нейтральних для здоров'я спеціальних субстанцій, як, наприклад, дезінфекційних препаратів, антибіотиків і т.п.;

- усунення з вакцини частини мікроорганізмів, значення яких для вироблення імунітету мізерне або відсутнє, але які є причиною поствакцинальних реакцій, наприклад, позбавлення вакцини проти гепатиту В від усіх інших сполук, що не стосуються HBsAg.

Проблема **численності щеплень** зводиться до виконання більше, ніж однієї ін'єкції під час візиту дитини у заклад охорони здоров'я для здійснення щеплення. Це передбачено програмою профілактичних щеплень у Польщі. Щоправда, відповідно до вимог педіатрів, під час одного візиту не повинно виконуватися більше ніж дві ін'єкції. Однак цієї вимоги не вдається дотримати при збільшенні кількості щеплень. Таким чином, зменшується кількість візитів до лікаря у зв'язку з необхідністю щеплень, однак не зменшується кількість ін'єкцій.

**Використання комбінованих вакцин, які забезпечують опірність проти декількох інфекційних хвороб.** Такий спосіб дозволяє зменшити кількість візитів до лікаря у зв'язку зі щепленнями й водночас зменшити кількість ін'єкцій. Нині у Польщі застосовуються такі комбіновані вакцини: DTP – вакцина проти дифтерії, правця і кашлюку (повноклітинний компонент) для дітей перших двох років життя; DTap – вакцина проти дифтерії, правця і кашлюку (ацелюлярний компонент) для дітей шостого року життя, а також MMR – вакцина проти кору, епідемічного паротиту і краснухи, рідше вакцини DT і Td проти дифтерії і правця.

У зв'язку зі зростанням кількості щеплень для дітей перших двох років життя фармацевтичні фірми розробили комбіновані вакцини навіть проти чотирьох, п'яти і шести інфекційних хвороб. Йдеться про вакцини проти дифтерії, правця, кашлюку (повноклітинний або ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту (інактивована вакцина) й зараження *Haemophilus influenzae* типу *b*. Їх використання у Польщі допускається програмою обов'язкових щеплень, але зазначені вакцини ще не закуплені.

Велика і дедалі зростаюча кількість вакцин, використовуваних у перших двох роках життя, у більшості моновалентних, або й полівалентних, після застосування яких однак відносно часто відзнача-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

лися побічні реакції, була причиною «протищепних рухів», поширених у деяких країнах. Як вже було відзначено, в останні роки вже розпочато випуск полікомпонентних вакцин, що забезпечують опірність проти декількох хвороб і супроводжуються меншою кількістю небажаних реакцій. Слід докласти зусиль, аби віднайти місце для «протищепних рухів» як чинника, що впливає на узгодження реалізації щеплень і зменшення частоти усяких побічних проявів вакцинації. Роль «протищепних рухів» у реалізації програми щеплень порівнюється з роллю опозиції в парламенті. Слід намагатися відмовитися від агресії з обох сторін і замінити взаємні звинувачення на конструктивну діяльність для блага суспільства, особливо для дітей.

Препарати для створення пасивного імунітету, як було описано раніше, містять готові антитіла. Зазначені антитіла можуть бути отримані від людей або й тварин, передусім коней, великої рогатої худоби, баранів. Залежно від ступеня очистки препарату, особливо від неімунних білків, виділяють імунні сироватки, часто використовувані раніше, або імуноглобуліни – препарати, отримані з імунної сироватки шляхом її відокремлення і очистки g-глобулінової фракції методом етанолового фракціонування за Коном.

Антитоксичні імуноглобуліни позначаються як антитоксини: протидифтерійний, протиправцевий, протиботулінічний, проти отрути змії.

Розрізняють два види препаратів:

- нормальний імуноглобулін, отриманий із плазми крові багатьох донорів, який містить антитіла проти найчастіших інфекційних чинників на терені, звідки походять донори;

- специфічний імуноглобулін, отриманий з плазми спеціально відібраних імунних донорів або від гіперімунізованих осіб чи тварин.

Після введення імуноглобуліну опірність з'являється негайно, але утримується відносно короткий час – декілька тижнів, найбільше – декілька місяців.

Пасивна імунізація, розроблена ще у першій половині XX століття, втратила своє значення у другій половині віку. Протягом багатьох років використовувався g-глобулін проти гепатиту А, який призначали з профілактичною метою до або невдовзі після ймовірного інфікування HAV. Зазвичай його використовували у виняткових випадках, найчастіше пов'язаних з виїздом у райони з високою або середньою ендемічністю цієї хвороби, або за медичних показань, зокрема у зв'язку зі зниженим рівнем імунітету.

Активно-пасивна імунізація полягає в одночасному введенні вакцини та імуноглобуліну окремими ін'єкціями у віддалені між собою щонайменше на 3-5 см місця. Використання активно-пасивної імунізації забезпечує опірність негайно після введення імуноглобуліну, й супроводжується утримуванням імунітету тривалий період часу внаслідок щеплення.

У цілому активно-пасивна імунізація використовується:

- з метою екстреної профілактики сказу особам, покусаним ймовірно сказаними тваринами, передусім у долоні й обличчя;

- для неімунних проти правця осіб у разі наявності у них забруднених ґрунтом травм;

- для неімунних проти гепатиту В осіб з групи ризику, передусім працівників охорони здоров'я, після експозиції на зараження HBV.

### **Особливі зауваження**

Насамкінець варто зазначити, що на зламі XX і XXI століть у галузі активної імунізації, передусім масової, відзначається зростання зацікавленості осіб, зайнятих так званою відновною медициною. Віддавна традиційно зацікавленими цією проблемою є епідеміологи, що працюють задля профілактики інфекційних хвороб, а також середній медичний персонал, у професійні обов'язки якого входить виконання щеплень у рамках реалізації програми профілактичної вакцинації. Пізніше цією проблемою зацікавилися лікарі, зайняті науково-дослідною роботою, а також педіатри, інфекціоністи, терапевти, хірурги, лікарі першого контакту. У деяких випадках можна стверджувати, що забувається головна мета активної імунізації. Забувається, що раціональне використання активної імунізації шляхом вакцинації є найбільш ефективним профілактичним методом, передусім стосовно тих хвороб, проти яких розроблені вакцини. Тут важливо відзначити, що у разі багатьох інфекційних хвороб, часто відносно недавно відкритих, активна профілактична імунізація, а часто й пасивна, невідома, як, наприклад, проти ВІЛ-інфекції/СНІДу, гепатиту С, геморагічних гарячок, пріонових хвороб тощо. У таких випадках слід вдаватися до інших протиепідемічних методів, спрямованих на елімінацію джерела збудника і на розрив механізму передачі.

Слід враховувати також можливість появи нових інфекційних хвороб, поширення вже знаних, а також смерті не тільки природної, але й штучної, спричиненої іншими людьми. Слід раціонально використовувати щеплення проти деяких інфекц-



## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

### Література

ійних хвороб у глобальному масштабі із залученням усіх країн, часто у рамках реалізації міжнародних програм, а також програм в окремих країнах і навіть локальних – на терені частини країни або щеплення груп ризику, найбільш наражених на небезпеку інфікування. Рекомендаційні, необов'язкові щеплення мають лише місцеве значення.

Насамкінець варто нагадати, що при організації і проведенні щеплень слід пам'ятати про первинну мету вакцинації – зрозуміла усіма профілактика певних інфекційних хвороб, передусім тих, що становлять загрозу для здоров'я популяції.

Протиепідемічні заходи, особливо ті, що стосуються профілактичних щеплень, розроблені й контрольовані міжнародними організаціями або у рамках співпраці з ними, повинні трактуватися як обов'язкові. Добровільні щеплення, використовувані місцево, мають доповнювати обов'язкові.

Підсумовуючи й оцінюючи ефективність проти-епідемічної роботи, слід відзначити, що найбільш ефективною є імунізація популяції, передусім шляхом масових щеплень. У другу чергу необхідно назвати розрив шляхів передачі збудника. Найскладнішою і найменш ефективною, однак необхідною для повного розв'язання проблеми, є нейтралізація активного джерела збудника.

Про ефективність профілактики інфекційних хвороб і боротьби з ними може свідчити епідемічна ситуація, передусім у промислово розвинутих країнах, покращання цієї ситуації, елімінація та ерадикація деяких захворювань.

1. Pixa W. O krzyczNęcej niedorzecznoŃci i strasznej szkodliwoŃci szczepienia ospy. – Berlin, 1906.
2. Wszelaki S. (red). Ostre choroby zakaŃne tom III. – Warszawa: PZWL, 1952.
3. Kostrzewski J. (red). Choroby zakaŃne i ich zwalczanie w latach 1919-1962. – Warszawa: PZWL, 1964.
4. Kostrzewski J. (red). Choroby zakaŃne i ich zwalczanie w latach 1961-1970. – Warszawa: PZWL, 1973.
5. Kostrzewski J. (red). Choroby zakaŃne i ich zwalczanie w latach 1970-1979. – Warszawa: Ossolineum, 1984.
6. Kostrzewski J., Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D. (red.). Choroby zakaŃne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku. – Warszawa: PZWL, 2001.
7. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zielicki A. (red.). Wакcynologia. Bielsko-Biaia: Alfa-medica press, 2005.
8. Magdzik W., Nowosiawski A. Informacje na temat zespoi nabytego uроньledzenia odpornoŃci. – Warszawa: PZWL, 1984.
9. Magdzik W. Wybrane informacje dotyczNęce zakaŃenia wirusem HIV. – Warszawa: PZWL, 1987.
10. Nicolle Ch. Narodziny, Ńycie i Ńmierz choryb zakaŃnych. – Warszawa, Mathesis Polska, 1936.

### **IMMUNITY K F PkPULATIкN YESTERKAY, TкKAY ANK TкMкRRкW**

V. Magdzik

*SUMMARY. The article reviews short history of vaccinology and characterizes vaccines to be researched and allowed for using as well as mechanisms of immunity formation. Vaccinal remedies, to be used in Poland nowadays, are described. The causes of spread of contemporary «antivaccinal movements» are shown and perspectives for correction of existing situation are planned.*