

*Рекомендовано Національною технічною групою експертів
з імунопрофілактики при МОЗ України
до використання для навчання в Україні
(протокол № 4 від 14.11.2017)*

ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

КИЇВ
2020

Рекомендовано Національною технічною групою експертів
з імунопрофілактики при МОЗ України
до використання для навчання в Україні
(протокол № 4 від 14.11.2017)

Автори:

Л.І. Чернишова, Ф.І. Лапій, А.П. Волоха, А.В. Бондаренко,
Ю.С. Степановський, А.М. Гільфанова

Рецензенти:

С.О. Крамарьов – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця;

Л.І. Омельченко – доктор медичних наук, професор, керівник відділення хвороб сполучної тканини у дітей з групою психосоматики і психотерапії дітей та вагітних жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»;

В.В. Бережний – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 НМАПО імені П.Л. Шупика

Імунопрофілактика інфекційних хвороб : навчально-методичний посібник / Л.І. Чернишова, Ф.І. Лапій, А.П. Волоха та ін. ; за ред. Л.І. Чернишової, Ф.І. Лапія, А.П. Волохи. Київ, 2020. 304 с.

У навчально-методичному посібнику викладено основні досягнення в імунопрофілактиці, перспективи розвитку нових вакцин, проблеми, які трапляються в лікарській практиці. Описано методи підвищення безпечності щеплень та моніторингу проведення вакцинації. Наведено джерела антивакцинальної кампанії, показано значення комунікаційної політики для ефективного проведення імунопрофілактики. Детально описано організацію вакцинального процесу, імунопрофілактику окремих інфекцій.

Матеріали, наведені в посібнику «Імунопрофілактика інфекційних хвороб» за редакцією Л.І. Чернишової, Ф.І. Лапія, А.П. Волохи, із точки зору Національної технічної групи експертів з імунопрофілактики при МОЗ України відповідають сучасним вимогам.

Для лікарів-інтернів, слухачів післядипломної освіти, педіатрів, сімейних лікарів, дитячих імунологів, дитячих інфекціоністів і лікарів вузьких педіатричних спеціальностей, а також для студентів вищих медичних навчальних закладів.

ЗМІСТ

Список скорочень	7
Вступ	9
Частина 1. Загальна характеристика	10
1.1. Історичні, медичні, соціальні й економічні аспекти контрольованих інфекцій в Україні та світі	10
1.2. Організація проведення імунопрофілактики в Україні	17
1.2.1. Статті Конституції України і чинних законів України	17
1.2.2. Основні накази МОЗ України, що регулюють проведення імунопрофілактики і туберкулінодіагностики	24
1.3. Активна імунопрофілактика	27
1.3.1. Основи імунної відповіді як результату вакцинації	27
1.3.2. Основи сучасного виробництва препаратів для імунопрофілактики	34
1.3.3. Впровадження вакцин у програми імунізації. Перегляд Національного календаря щеплень	44
1.3.4. Класифікація препаратів для активної імунопрофілактики	61
1.3.5. Склад препаратів для активної імунопрофілактики	63
1.3.6. Шляхи введення препаратів для активної імунопрофілактики	64
1.3.7. Зберігання вакцин та анатоксинів. Холодовий ланцюг	64
1.4. Календар профілактичних щеплень в Україні	71
1.4.1. Вакцинація за віком	72
1.4.2. Вакцинація осіб із порушенням календаря профілактичних щеплень	73
1.4.3. Вакцинація осіб за станом здоров'я	78
1.4.4. Щеплення, які проводять на ендемічних та ензоотичних територіях і за епідемічними показаннями	83
1.4.5. Протипоказання до вакцинації	89
1.5. Побічні реакції вакцинації, їх профілактика. Несприятливі події після імунізації	91
1.6. Імунопрофілактика інфекційних хвороб в осіб із порушеннями стану здоров'я та при особливих станах	103
1.6.1. Вакцинація осіб з алергічними реакціями	103
1.6.2. Вакцинація недоношених дітей і дітей із малою масою тіла при народженні	108
1.6.3. Вакцинація вагітних	110

1.6.4. Вакцинація осіб із серцево-судинними захворюваннями	114
1.6.5. Вакцинація осіб із захворюваннями органів дихання	115
1.6.6. Вакцинація осіб із порушеннями обміну речовин	116
1.6.7. Вакцинація осіб із захворюваннями нервової системи	117
1.6.8. Вакцинація осіб із захворюваннями нирок	117
1.6.9. Вакцинація осіб із гематологічними хворобами, аспленією	119
1.6.10. Вакцинація осіб з онкологічною патологією	123
1.6.11. Вакцинація осіб із первинними імунodefіцитами	124
1.6.12. Вакцинація ВІЛ-інфікованих осіб	135
1.6.13. Вакцинація та оперативні втручання, застосування анестезії	145
1.6.14. Вакцинація при лактації	146
1.6.15. Вакцинація осіб з гострою хворобою з підвищенням температури тіла та без такого, в період реконвалесценції гострої інфекційної хвороби.....	147
1.6.16. Вакцинація при проведенні терапії антибактеріальними, антимікотичними, протипаразитарними та противірусними препаратами	147
1.6.17. Вакцинація при трансплантації солідних органів.....	147
1.6.18. Вакцинація при нещодавньому введенні препаратів крові, що містять антитіла.....	148
1.7. Проведення вакцинальної сесії.....	150
1.8. Пасивна імунoproфілактика	155
1.8.1. Препарати нормального людського імуноглобуліну	155
1.8.2. Специфічні (гіперімунні) імуноглобуліни	157
1.8.3. Гіперімунні сироватки тваринного походження	161
1.9. Вакцинація мандрівників	162
1.9.1. Імунопрофілактика окремих інфекцій	163
1.9.2. Вакцинація осіб, які вживають протималярійні та антибактеріальні препарати з профілактичною метою	165
1.10. Організація підтримки імунoproфілактики в суспільстві	165
1.10.1. Проведення ситуаційного аналізу та налагодження співпраці з керівниками громад, громадськими діячами і релігійними лідерами	166
1.10.2. Налагодження доброзичливих, довірливих стосунків із населенням і громадою	167
1.10.3. Підвищення кваліфікації медичних працівників стосовно навичок спілкування	168
1.10.4. Використання різних каналів інформування	171
1.10.5. Робота із засобами масової інформації в разі виникнення кризових ситуацій	177

1.11. Вакцинальні міфи	179
Частина 2. Імунопрофілактика окремих інфекцій	194
2.1. Папіломавірусна інфекція	194
2.2. Вітряна віспа	197
2.3. Грип	201
2.4. Гепатит А	204
2.5. Гепатит В	206
2.6. Дифтерія	213
2.7. Епідемічний паротит	217
2.8. Жовта гарячка	220
2.9. Кашлюк	223
2.10. Кір	228
2.11. Кліщовий енцефаліт	234
2.12. Краснуха	237
2.13. Менінгококова інфекція	242
2.14. Правець	247
2.15. Поліомієліт	255
2.16. Пневмококова інфекція	260
2.17. Ротавірусна інфекція	266
2.18. Сказ	268
2.19. Туберкульоз	274
2.20. Ніб-інфекція	281
2.21. Черевний тиф	285
2.22. Герпесвірусна інфекція	288
Корисні посилання	292
Список літератури	294

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АаКДП – адсорбована ацелюлярна кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина
АДП – анатоксин дифтерійно-правцевий
АКДП – адсорбована кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина
АРТ – антиретровірусна терапія
БЦЖ – вакцина проти туберкульозу
ВААРТ – високоактивна антиретровірусна терапія
ВАПП – вакциноасоційований паралітичний поліомієліт
ВГА – вірус гепатиту А
ВГВ – вірус гепатиту В
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ – вірус папіломи людини
ГКІ – гострі кишкові інфекції
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
ДІ – довірчий інтервал
ЖКВ – жива корова вакцина
ІБП – імунобіологічні препарати
ІПВ – інактивована поліомієлітна вакцина
КПК – вакцина проти кору, епідемічного паротиту і краснухи
ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад
МІБП – мікробний імунобіологічний препарат
МО – міжнародні одиниці
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я України
ОПВ – оральна поліомієлітна вакцина
ПКВ – пневмококова кон'югована вакцина
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ППВ – полісахаридна пневмококова вакцина
ППЛІ – протиправцевий людський імуноглобулін
ППС – протиправцева сироватка
СЕС – санітарно-епідеміологічна станція
АСІР – Консультативний комітет з практики імунізації (США) з імунізації
CDC – Центри з контролю і профілактики захворювань США
CMV – цитомегаловірус
FDA – Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (США)
HSV – вірус простого герпесу
IL – інтерлейкін
IFN – інтерферон
MHC – головний комплекс гістосумісності
PATH – програма оптимальних технологій в охороні здоров'я
PENTA – Європейська асоціація з лікування ВІЛ-інфекції
TNF – фактор некрозу пухлини
Th – Т-хелпери
VZV – вірус вітряної віспи

ВСТУП

Імунопрофілактика існує вже понад 200 років, і за цей час людство нічого більш ефективного у боротьбі з інфекційними хворобами не винайшло. Завдяки вакцинації на Землі зникла натуральна віспа, багато територій очистилися від циркуляції дикого вірусу поліомієліту, у Західній півкулі не циркулює вірус кору, вдалося взяти під контроль інфекції, які періодично спричинювали спалахи й епідемії. Розроблення нових вакцин дає можливість захистити людей від більшої кількості інфекцій. Універсальна вакцинація – це безпека нації!

На жаль, успіхи імунопрофілактики можуть іноді діяти проти неї. Населення, яке вже не бачить страшних епідемій, починає сумніватися в необхідності щеплень. Піднімається хвиля антивакцинальної кампанії, до якої приєднуються засоби масової інформації. Медичні працівники не завжди можуть протидіяти цій кампанії через брак знань щодо імунопрофілактики, оскільки необхідної літератури, присвяченої цим питанням, дуже мало в Україні.

Кафедра дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, яка є опорною в післядипломній медичній освіті з однойменних спеціальностей, має великий досвід викладання основ імунопрофілактики лікарям і лікарям-інтернам. Автори посібника беруть участь в організації вакцинального процесу в Україні, мають власні наукові розробки, присвячені цій проблемі. Зокрема популяційні дослідження частоти *Hib*-менінгітів у дітей, які мешкають у місті Києві, дали змогу обґрунтувати введення в Національний календар профілактичних щеплень проти *Hib*-інфекції. Моніторинг ефективності *Hib*-вакцинації показав зниження ризику тяжких (рентгенологічно підтверджених) пневмоній на 46,6% і смертності від інвазивних інфекцій (пневмонія, менінгіт, септицемія) у дітей першого року життя майже у 2 рази.

У посібнику наведено сучасні дані щодо імунопрофілактики інфекційних хвороб, організації вакцинального процесу, описано важливість комунікації з різними групами населення, а також із медичною спільнотою.

Мета посібника – поповнити знання лікарів щодо імунопрофілактики інфекцій. У ньому лікарі знайдуть багато відповідей на запитання, які виникають на практиці.

*Професор Л.І. Чернишова,
доцент Ф.І. Ланій,
професор А.П. Волоха*

ЧАСТИНА 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Історичні, медичні, соціальні й економічні аспекти контролюваних інфекцій в Україні та світі

Активна імунізація – один з основних напрямів імунoproфілактики інфекційних захворювань, який ґрунтується на формуванні в популяції протективного імунітету й, відповідно, стійкості до певних інфекцій шляхом створення чи посилення штучного імунітету в процесі вакцинації.

Мета активної імунізації – викорінення інфекцій, зниження захворюваності і смертності, збільшення тривалості та підвищення якості життя.

Завдання імунoproфілактики:

- контроль (control of infections) – зменшення кількості випадків захворювання або повна їх ліквідація;
- елімінація (elimination) – зникнення випадків захворювання на великій території в результаті припинення передачі збудника інфекції, коли вона не відновлюється в разі появи завізного випадку;
- ерадикація (eradication) – ліквідація, викорінення хвороби – глобальне припинення передачі та зникнення збудника інфекції (єдиний приклад – ліквідація натуральної віспи!).

Основні віхи історії вакцинології:

- 1100 – перша згадка про щеплення проти віспи в Китаї;
- 1721 – уведення щеплень проти віспи у Великій Британії (варіоляція);
- 1796 – щеплення проти коров'ячої віспи, зроблене Е. Дженнером, уведення терміна «вакцинація»;
- 1798 – вакцинація проти віспи;
- 1870 – виготовлення першої живої бактеріальної вакцини (проти курячої холери) Л. Пастером;
- 1884 – виготовлення першої живої вірусної вакцини (проти сказу) Л. Пастером;
- 1923 – початок використання вакцини проти дифтерії для людей;
- 1927 – початок використання вакцини проти правця для людей та вакцини БЦЖ;
- 1935 – початок використання вакцини проти жовтої гарячки для людей;
- 1955 – ліцензування інактивованої поліовірусної вакцини (Солка);
- 1963 – ліцензування корової та тривалентної оральної поліомієлітної вакцини;
- 1967 – початок вакцинації проти епідемічного паротиту;
- 1970 – початок вакцинації проти краснухи;

1975 – створення першої субодиночної вакцини (очищений HBsAg);
1986 – створення першої рекомбінантної вакцини (проти гепатиту В);
1995 – ліцензування вакцини проти вітряної віспи.

Інфекційні захворювання – це глобальна проблема, над якою працюють науковці всього світу. Із впровадженням щеплення проти **натуральної віспи** вдалося ліквідувати хворобу, яка під час епідемій призводила до смерті десятків мільйонів людей. Повну ліквідацію натуральної віспи зафіксовано ВООЗ у 1979 р., і з того ж року відмінено вакцинацію проти неї.

У 1988 р. ВООЗ затвердила програму еридикації **поліомієліту**. Було вжито масштабних заходів, серед яких першочергове значення мали заходи, спрямовані на створення достатнього рівня специфічного популяційного імунітету, що забезпечувався вакцинацією. За період впровадження програми досягнуто разючих результатів (у 1980–ті роки щорічно у світі реєстрували близько 300 тис. випадків паралітичного поліомієліту, у 2006 р. – уже 1915 випадків, тобто зменшення кількості випадків у 150 раз). В Україні масове щеплення оральною поліомієлітною вакциною (ОПВ), починаючи з 1959 р., дало змогу знизити захворюваність із понад 3 тис. випадків на рік до одиничних. Останній випадок виділення дикого поліовірусу в Україні зареєстровано в 1993 р. У 2002 р. Україна у складі Європейського регіону ВООЗ була сертифікована як територія, вільна від циркуляції дикого поліовірусу. Ще раніше такий статус отримали Американський і Західно-Тихоокеанський регіони. Однак залишаються країни, які є ендемічними щодо поліомієліту. У 2016 р. зареєстровано 37 випадків поліомієліту, спричиненого диким вірусом поліомієліту 1-го типу (Пакистан – 20, Афганістан – 13, Нігерія – 4 випадки); станом на лютий 2017 р. зареєстровано вже 2 випадки поліомієліту в Афганістані, один – у Пакистані. На жаль, на момент підготовки цього посібника до переліку країн із високим ризиком виникнення спалахів поліомієліту увійшла Україна через низький рівень імунізації.

Неспроможність зупинити поширення поліомієліту в ендемічних регіонах може призвести до того, що через 10 років у світі щорічно будуть з'являтися до 200 тис. нових випадків захворювання.

Щоб уникнути цього, ВООЗ було розроблено новий Стратегічний план ліквідації поліомієліту та здійснення заключного етапу в 2013–2018 роках.

Результати економічного моделювання показали, що ліквідація поліомієліту дасть змогу зекономити щонайменше 40–50 млрд доларів США в період із 1988 по 2035 р., переважно в країнах із низьким рівнем доходів. А найголовніше, успіх буде означати, що жодна дитина ніколи більше не страждатиме від жахливих позитивних наслідків паралічу, спричиненого поліомієлітом.

З введенням щеплення проти **кору** в США та інших країнах Американського континенту захворюваність на кір різко знизилась. Нині реєструють лише спорадичні випадки, переважно внаслідок завезен-

ня інфекції з інших країн. Однак, незважаючи на значне зниження захворюваності на кір, у світі майже 10% смертей дітей віком до 5 років спричинені цією інфекцією. В Україні після впровадження планової імунізації проти кору в 1968 р. захворюваність знизилася в 6–10 разів. Проте спалахи інфекції продовжують виникати. Великий спалах кору почався в середині 2005 р. в м. Києві та Київській області. Хворіли переважно дорослі (65% – особи віком 16–29 років), 5 осіб померли. Кількість випадків кору в Україні становила 83% усіх випадків інфекції у Європейському регіоні ВООЗ, що включає 53 країни. Зважаючи на те що в Україні виявлено значну кількість осіб, сприйнятливих до кору, експерти ВООЗ рекомендували МОЗ України провести додаткову імунізацію проти кору і краснухи всьому населенню віком 16–29 років. До кампанії додаткової імунізації у 2008 р. було включено щеплення проти **краснухи** у зв'язку з високим ризиком вродженої краснухи, яка в Україні просто не діагностується через дефіцит реактивів для лабораторного підтвердження. Водночас у нашій країні наявна велика кількість дітей із вродженою глухотою, сліпотою і дітей з розумовою відсталістю, причиною чого, не виключено, є саме вроджена краснуха, розвитку якої можна запобігти. У світі щорічно реєструють близько 100 тис. випадків вродженої краснухи.

Протягом останнього століття значних змін зазнала епідемічна ситуація стосовно **дифтерії**. Впровадження планових щеплень сприяло значному зниженню захворюваності, майже до спорадичної, що призвело до ослаблення уваги до цієї інфекції в Україні та інших країнах пострадянського простору. Поява масованої антипропаганди щодо імунопрофілактики в пресі зумовила низькі рівні щеплення дитячого населення, результатом чого стала епідемія в 1990-х роках, яка забрала життя багатьох людей. У цей період кардинально змінилося ставлення батьків до вакцинації, і вже в 1996 р. рівень охоплення щепленнями дітей раннього віку перевищив 90%. Попри масовість щеплень частота побічних реакцій та ускладнень не зросла. Лікарі побачили, що діти, яким раніше часто давали відводи від щеплень, переносили вакцинацію нормально. Населення пересвідчилося, що несприятливих наслідків від вакцинації значно менше, ніж від інфекційного захворювання. Почався перелом в епідемії, й останніми роками в Україні реєструють невелику кількість захворювань. Як під час епідемії, так і тепер хворіють на дифтерію переважно дорослі. Привертає увагу, що переважна більшість зареєстрованих випадків дифтерії має тяжкий перебіг, навіть із летальним наслідком, тобто зберігається висока летальність. Низька захворюваність створює видимість перемоги над цією інфекцією, але наявність тяжких форм дифтерії та летальних наслідків не дає змоги говорити про благополучну ситуацію в Україні. Слід зазначити, що створений у процесі вакцинації антитоксичний імунітет не може перешкоджати інфікуванню слизових оболонок коринбактеріями дифтерії. Серед тих, хто захворів, 60–75% були вакциновані, але тяжкі форми захворювання переважно реєструють у нещеплених проти дифтерії дітей.

І сьогодні, через 20 років поспіль після епідемії, для нещеплених осіб дифтерія залишається смертельно небезпечною хворобою.

Епідемічний паротит, попри те що в дітей сама інфекція належить до нетяжких, у 10% випадків спричиняє розвиток асептичного (серозного) менінгіту, меншою мірою – енцефаліту. Найчастішим ускладненням є орхіт, який розвивається у 20–50% випадків захворювання у хлопчиків-підлітків і часто впливає на репродуктивну функцію в майбутньому.

Завдяки плановим щепленням проти **правця** останніми роками ця інфекція в дітей не розвивається, але щорічно реєструють випадки правця в дорослих, причому з високою летальністю. У нещеплених дітей у разі травми завжди виникає питання щодо введення специфічної протиправцевої сироватки, яка може спричинити тяжку побічну реакцію, тоді як правцевий анатоксин майже не зумовлює побічної дії.

Для профілактики **туберкульозу** застосовують вакцину БЦЖ, яка містить живі атенуйовані бактерії; реакцію на її введення нерідко називають «малою хворобою». Частота ускладнень при вакцинації БЦЖ, за даними досліджень, проведених у Вінницькій області (О.Б. Бондарчук, 2007), становила 0,12% після вакцинації та 0,15% після ревакцинації. Згідно з даними ізраїльських дослідників, ускладнення вакцинації спостерігаються ще частіше (від 1,1 до 2,5%). З усіх ускладнень 98% становлять лімфаденіти. Особливо небезпечним є введення вакцини БЦЖ дітям із первинними комбінованими імунodefіцитами, які при народженні, на жаль, майже не діагностуються. Незважаючи на частоту ускладнень, на сьогодні вакцинація проти туберкульозу є обов'язковою у 64 державах, офіційно рекомендованою – у 118 країнах і територіях світу. Серед країн Східної Європи щеплення вакциною БЦЖ не проводять Латвія та Угорщина. У країнах Західної Європи вакцинацію проводять у Франції, Австрії, Португалії. У США щеплення при народженні здійснюють лише на тих територіях, де зберігається висока захворюваність на туберкульоз (наприклад, де проживають ескімоси). Механізм захисту полягає в обмеженні гематогенного поширення мікобактерій з місця первинної інфекції, що знижує ризик тяжкого перебігу захворювання. В Україні, враховуючи значну поширеність туберкульозу, неможливо відмовитися від щеплення вакциною БЦЖ, оскільки доведено, що вакцинація захищає від найнебезпечніших форм туберкульозу – міліарного туберкульозу та туберкульозного менінгіту. Останніми роками з'явилися дані про можливий неспецифічний позитивний ефект від вакцинації в новонароджених.

Експертами ВООЗ підраховано, що в глобальному масштабі причиною смерті понад 50% дітей, які помирають, не досягнувши 5-річного віку, є захворювання, яким можна запобігти. Сотні тисяч дітей у світі помирають від кору, проти якого існує наявна й ефективна вакцина.

Щороку пневмонія забирає життя 1–2 млн дітей, тобто більше, ніж СНІД, малярія і туберкульоз разом. Відомо, що проти основних збудників пневмонії існують ефективні вакцини, які застосовують уже в багатьох країнах. Наприклад, вакцинацію проти **гемофільної інфекції** уведено в національні календарі щеплень багатьох країн Європи та

Америци. Гемофільна паличка, особливо типу *b* (*Haemophilus influenzae b – Hib*), також є причиною інших інвазивних захворювань, загрозливих для життя (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Інвазивні інфекції, зумовлені *Haemophilus influenzae* типу *b*

Найбільш несприятливий прогноз при інвазивних захворюваннях характерний для дітей віком до 5 років. За нашими даними (дослідження Л.І. Чернишової, А.В. Бондаренко, Н.П. Винник за підтримки Міжнародної неурядової організації «Програма оптимальних технологій в охороні здоров'я (ПАТН)», 1999–2002), частота гнійних менінгітів у популяції дітей віком до 5 років, які проживають у м. Києві, щорічно становить 65–70 на 100 тис. дитячого населення, летальність – 24%. Серед бактеріологічно розшифрованих гнійних менінгітів у дітей віком від 1 міс. до 5 років у м. Києві 17,64% були зумовлені *Hib*. Також результати проведених нами досліджень показали, що кожна третя рентгенологічно підтверджена пневмонія в дітей віком до 5 років спричинена саме цим збудником.

В Україні до введення щеплень проти *Hib* понад 400 дітей помирало щорічно від тяжких бактеріальних інфекцій (пневмонія, септицемія, гнійні менінгіти), третина з яких зумовлена *Hib*. Після впровадження вакцинації показник смертності від цих захворювань знизився в 1,5–2 рази. Універсальну вакцинацію проти *Hib* проводять у 191 країні.

Календар профілактичних щеплень в Україні передбачає вакцинацію проти 10 інфекцій. Переважно використовують комбіновані вакцини з *Hib*-компонентом для первинної вакцинації.

Досягненням є те, що, згідно з новим календарем, дітям із високим ризиком поствакцинальних ускладнень щеплення проти дифтерії, кашлюку, правця проводять вакциною АаКДП, тобто з менш реактогенним ацелюлярним кашлюковим компонентом.

Вакцинацію проти **кашлюку** було припинено в Японії, коли дві дитини померли протягом 24 год після введення АКДП. Унаслідок цього захворюваність на кашлюк у дітей зростає з менше ніж 1000 випадків за рік до 13 105 випадків за рік із 41 летальним наслідком. Енцефалопатія спостерігається в одному випадку на 100 000 доз вакцини, а залишкові ураження головного мозку – із частотою один випадок на 300 000 ін'єкцій. У Великій Британії юридично було визнано відсутність достовірної інформації, яка б доводила, що ураження мозку пов'язане з вакциною проти кашлюку. Низька частота зазначених ускладнень свідчить про те, що вони лише збігаються за терміном із проведенням щеплення. Навіть якщо застосування вакцини в поодиноких випадках і зумовлює ураження мозку, все-таки рекомендується продовжити щеплення проти кашлюку, оскільки відомо, що значно більше дітей страждатимуть від ускладнень кашлюку, якщо вакцинацію не проводити. У 1980-х роках було створено ацелюлярну кашлюкову вакцину, яка є менш реактогенною; у складі АаКДП вона введена в новий календар профілактичних щеплень в Україні. Її використовують для подальшого щеплення дітям, які мали поствакцинальні ускладнення на попередні щеплення АКДП, а також для проведення всіх щеплень дітям із високим ризиком поствакцинальних ускладнень за висновком вакцинальної комісії або дитячого імунолога.

Відомо, що вакцину проти **гепатиту В** називають першою протираковою вакциною. Це пов'язано з тим, що в дітей, інфікованих від матері вірусом гепатиту В, захворювання в 95% набуває хронічного перебігу (часто без явних симптомів) і призводить уже в зрілому віці до цирозу або раку печінки. Доведено, що щеплення новонароджених проти гепатиту В запобігає розвитку інфекції в дитини, а отже, є профілактикою цирозу та раку печінки. Сучасні вакцини проти гепатиту В – це найбільш безпечні вакцини. Вони рекомбінантні, містять лише НВsAg, який отримують за допомогою генної інженерії, тобто компонентів вірусу в цих вакцинах немає. Інфікуватися і захворіти на гепатит унаслідок щеплення проти гепатиту В неможливо.

Календар профілактичних щеплень в Україні наближений до календарів щеплень США та європейських країн. У нашому календарі обов'язковими є щеплення проти 10 інфекцій, тоді як у США їх більше (вакцини проти пневмококової інфекції, а з 2007 р. – і менінгококової). У США із 2007 р. здійснюють планову імунізацію проти ротавірусної інфекції у віці 2, 3, 6 міс.; вакцину вводять перорально. Окрім того, до обов'язкових належать вакцинація проти вітряної віспи (VZV-інфекції), дівчаткам віком 11–12 років – проти інфекції, спричиненої вірусом папіломи людини (ВПЛ), яка вважається причиною раку шийки матки, а також щорічне щеплення проти грипу у віці 6 міс. – 5 років. Таким чином, у календарі щеплень США передбачено захист від 16 тяжких інфекцій. В Україні щеплення проти пневмококової та менінгококової інфекцій, вітряної віспи, гепатиту А і грипу, згідно з новим календарем, передбачені за станом здоров'я; вакцини можна закуповувати за рахунок місцевих бюджетів.

Нині перелік тяжких інфекцій, які можна контролювати засобами імунопрофілактики, поступово збільшується. Для ефективної боротьби необхідно вживати профілактичних заходів у всіх країнах; рівень охоплення щепленнями має становити не менше ніж 95% дитячого населення.

Останніми роками знову поширилася антивакцинальна кампанія в засобах масової інформації. До неї часто приєднуються лікарі нетрадиційної медицини і, на жаль, деякі священнослужителі, які поширюють різні чутки про щеплення. Більшість молодих батьків не стикалися із захворюваннями, проти яких проводять вакцинацію. У зв'язку з цим майже 25% батьків ставлять під сумнів необхідність проведення щеплень і вважають, що вакцини можуть ушкоджувати або ослаблювати імунну систему. Відомо, що активна імунізація, до якої належить щеплення, сприяє формуванню специфічного імунітету (клітин пам'яті) без розвитку інфекційного процесу. На відміну від специфічної стимуляції, вплив на імунну систему (особливо дитини) неспецифічних імуномодуляторів, які й досі широко призначають деякі лікарі, може бути непередбачуваним. «Точкових» імуномодуляторів майже не існує. Втручання в імунітет дитини шляхом використання неспецифічних імуномодуляторів може призвести до переродження клітин, розвитку аутоімунних та хронічних процесів. Навіть застосування препаратів рослинного походження може збільшити кількість алергійних захворювань. Так, було доведено, що препарати ехінацеї не запобігають розвитку гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), але при цьому суттєво підвищують частоту алергійних проявів. Беручи до уваги, що користь від уживання неспецифічних імуномодуляторів не має достатньої доказовості, ризик їх застосування є невиправданим. Натомість ефективність специфічної стимуляції для профілактики інфекційних захворювань доведена великим досвідом її застосування (понад 200 років від першого щеплення, зробленого англійським лікарем Е. Дженнером у 1796 р.). Ризик від інфекцій, проти яких проводять вакцинацію, значно перевищує ризик можливих поствакцинальних ускладнень.

Слід зазначити, що в Україні є чинним Закон «Про захист населення від інфекційних хвороб», в якому в статті 12 йдеться про профілактичні щеплення. Захист населення від інфекційних хвороб належить до питань національної безпеки. Антипропаганда щодо вакцинації – це підрич безпеки нації.

«Ніщо, навіть антибіотики, не мало такого вираженого впливу на зниження смертності, як вакцини та забезпечення чистою питною водою».

S. Plotkin, W. Orenstein, P. Offit.
Vaccines, 5th ed. Saunders, 2008.

1.2. Організація проведення імунопрофілактики в Україні

Вакцинацію проводять відповідно до чинних законів України та наказів МОЗ України.

1.2.1. Статті Конституції України і чинних законів України

1. Конституція України (прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 р.) – основоположний документ, в якому закладено засади охорони здоров'я. Нижче наведено статті Конституції, що стосуються питань охорони здоров'я.

Стаття 3. Людина, її життя і здоров'я, честь, гідність, недоторканість і безпека визнаються в Україні найвищою соціальною цінністю.

Стаття 27. Кожна людина має невід'ємне право на життя.

Ніхто не може бути свавільно позбавлений життя. Обов'язок держави – захищати життя людини.

Стаття 49. Кожен має право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування.

Охорона здоров'я забезпечується державним фінансуванням відповідних соціально-економічних, медико-санітарних і оздоровчо-профілактичних програм.

Держава створює умови для ефективного і доступного для всіх громадян медичного обслуговування. У державних і комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно; існуюча мережа таких закладів не може бути скорочена. Держава dbae про розвиток фізичної культури і спорту, забезпечує санітарно-епідемічне благополуччя.

Імунопрофілактика як метод профілактики інфекційних та неінфекційних хвороб, безперечно, також підпадає під дію вищенаведених статей Конституції.

2. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я»

Стаття 5. Охорона здоров'я – загальний обов'язок суспільства та держави.

Державні, громадські або інші органи, підприємства, установи, організації, посадові особи та громадяни зобов'язані забезпечити пріоритетність охорони здоров'я у власній діяльності, не завдавати шкоди здоров'ю населення і окремих осіб <...>

Стаття 10. Громадяни України зобов'язані:

а) піклуватись про своє здоров'я та здоров'я дітей, не шкодити здоров'ю інших громадян;

б) у передбачених законодавством випадках проходити профілактичні медичні огляди і робити щеплення <...>

Стаття 78. Професійні обов'язки медичних і фармацевтичних працівників.

Медичні і фармацевтичні працівники зобов'язані:

а) сприяти охороні та зміцненню здоров'я людей, запобіганню і лікуванню захворювань, надавати своєчасну та кваліфіковану медичну і лікарську допомогу <...>

Стаття 80. Відповідальність за порушення законодавства про охорону здоров'я.

Особи, винні у порушенні законодавства про охорону здоров'я, несуть цивільну, адміністративну або кримінальну відповідальність згідно із законодавством.

На додаток до вищенаведених статей Закону України варто зауважити, що лікар повинен спрямовувати свої дії на профілактику тих чи інших хвороб. Наприклад, у контексті імунопрофілактики – надавати рекомендації та сприяти проведенню вакцинації для профілактики не лише інфекційних хвороб, щеплення проти яких передбачене календарем профілактичних щеплень, а й поза календарем. На сьогодні є можливість шляхом вакцинації запобігти розвитку вітряної віспи, гепатиту А, грипу, менінгококової інфекції, ВПЛ-асоційованої патології, пневмококової інфекції та ін. Ненадання такої інформації медичним працівником, а саме невиконання статті 78, тягне за собою відповідальність за порушення законодавства про охорону здоров'я (стаття 80).

Наступними документами, в яких регламентовано засади проведення імунопрофілактики, є закони України «Про забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя населення» та «Про захист населення від інфекційних хвороб». Нижче наведено витяги з цих законів.

3. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»

Стаття 5. Громадяни зобов'язані:

піклуватися про своє здоров'я та здоров'я і гігієнічне виховання своїх дітей, не шкодити здоров'ю інших громадян <...>

проходити обов'язкові медичні огляди та робити щеплення у передбачених законодавством випадках <...>

Стаття 27. Профілактичні щеплення.

Профілактичні щеплення з метою запобігання захворюванню на туберкульоз, поліомієліт, дифтерію, кашлюк, правець та кір в Україні є обов'язковими. Обов'язковим профілактичним щепленням для запобігання поширенню інших інфекційних захворювань підлягають окремі категорії працівників у зв'язку з особливостями виробництва або виконуваної ними роботи. У разі необґрунтованої відмови від щеплення за поданням відповідних посадових осіб Державної санітарно-епідеміологічної служби вони до роботи не допускаються.

Групи населення та категорії працівників, які підлягають профілактичним щепленням, у тому числі обов'язковим, а також порядок і терміни їх проведення визначаються Міністерством охорони здоров'я України. <...>

4. Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб»

Стаття 8. Фінансування профілактичних і протиепідемічних заходів та лікування хворих на інфекційні хвороби <...>

Фінансування профілактичних та протиепідемічних заходів здійснюється за рахунок коштів Державного бюджету України та місцевих бюджетів, а у випадках, передбачених законом, – за рахунок коштів підприємств, установ і організацій незалежно від форм власності, а також коштів фізичних осіб.

Профілактичні щеплення проти інфекційних хвороб, включених до календаря щеплень, та профілактичні щеплення за епідемічними показаннями проводяться для громадян безоплатно за рахунок коштів місцевих бюджетів та інших джерел, не заборонених законодавством. Поставки МІБП для проведення профілактичних щеплень, включених до календаря щеплень, здійснюються за рахунок коштів Державного бюджету України, а для проведення щеплень за епідемічними показаннями – за рахунок коштів місцевих бюджетів, а також інших джерел, не заборонених законодавством. Порядок забезпечення закладів охорони здоров'я МІБП встановлюється спеціально уповноваженим центральним органом виконавчої влади з питань охорони здоров'я.

Стаття 11. Організація та проведення профілактичних і протиепідемічних заходів <...>

Проведення профілактичних щеплень забезпечують спеціально уповноважений центральний орган виконавчої влади з питань охорони здоров'я, місцеві органи виконавчої влади, органи місцевого самоврядування та установи Державної санітарно-епідеміологічної служби.

Стаття 12. Профілактичні щеплення <...>

Профілактичні щеплення проти туберкульозу, поліомієліту, дифтерії, кашлюку, правця та кору є обов'язковими і включаються до календаря щеплень.

Працівники окремих професій, виробництв та організацій, діяльність яких може призводити до зараження цих працівників та (або) поширення ними інфекційних хвороб, підлягають обов'язковим профілактичним щепленням також проти інших відповідних інфекційних хвороб. У разі відмови або ухилення від обов'язкових профілактичних щеплень у порядку, встановленому законом, ці працівники відсторонюються від виконання зазначених видів робіт. Перелік професій, виробництв та організацій, працівники яких підлягають обов'язковим профілактичним щепленням проти інших відповідних інфекційних хвороб, встановлюється Кабінетом Міністрів України.

У разі загрози виникнення особливо небезпечної інфекційної хвороби або масового поширення небезпечної інфекційної хвороби на відповідних територіях та об'єктах можуть проводитися обов'язкові профілактичні щеплення проти цієї інфекційної хвороби за епідемічними показаннями. <...>

Профілактичні щеплення проводяться після медичного огляду особи в разі відсутності у неї відповідних медичних протипоказань. Повнолітнім дієздатним громадянам профілактичні щеплення проводяться за їх згодою після надання об'єктивної інформації про щеплення, наслідки відмови від них та можливі поствакцинальні ускладнення. Особам, які не досягли п'ятнадцятирічного віку чи визнані у встановленому законом порядку недієздатними, профілактичні щеплення проводяться за їх згодою після надання об'єктивної інформації та за згодою їх об'єктивно інформованих батьків або інших законних представників цих осіб. Особам віком від п'ятнадцяти до вісімнадцяти років чи визнаним судом обмежено дієздатними профілактичні щеплення проводяться за їх згодою після надання об'єктивної інформації та за згодою об'єктивно інформованих батьків або інших законних представників цих осіб. Якщо особа та (або) її законні представники відмовляються від обов'язкових профілактичних щеплень, лікар має право взяти у них відповідне письмове підтвердження, а в разі відмови дати таке підтвердження – засвідчити це актом у присутності свідків.

Відомості про профілактичні щеплення, поствакцинальні ускладнення та про відмову від обов'язкових профілактичних щеплень підлягають статистичному обліку і вносяться до відповідних медичних документів. Медичні протипоказання, порядок проведення профілактичних щеплень та реєстрації поствакцинальних ускладнень встановлюються спеціально уповноваженим центральним органом виконавчої ради з питань охорони здоров'я.

Стаття 13. Вимоги до медичних імунобіологічних препаратів, контроль за їх якістю та застосуванням <...>

Для профілактичних щеплень застосовують медичні імунобіологічні препарати вітчизняного та зарубіжного виробництва, зареєстровані в Україні в установленому законодавством порядку.

Медичні імунобіологічні препарати можуть відпускатися громадянам за рецептами лікаря у порядку, встановленому спеціально уповноваженим центральним органом виконавчої влади з питань охорони здоров'я.

Державний контроль за якістю, ефективністю, безпечністю та правильністю застосування вітчизняних та зарубіжних медичних імунобіологічних препаратів здійснюється спеціально уповноваженим центральним органом виконавчої влади з питань охорони здоров'я у порядку, встановленому законодавством щодо лікарських засобів.

Зберігання, транспортування, а також знешкодження непридатних для використання медичних імунобіологічних препаратів здійснюється з дотриманням санітарно-гігієнічних і санітарно-протиепідемічних правил і норм. Контроль за дотриманням встанов-

лених порядку та умов зберігання, транспортування, а також знешкодження медичних імунобіологічних препаратів здійснюється установами Державної санітарно-епідеміологічної служби України.

Про кожний випадок поствакцинального ускладнення заклади та установи охорони здоров'я незалежно від форм власності зобов'язані терміново повідомити спеціально уповноважений центральний орган виконавчої влади з питань охорони здоров'я.

Стаття 15. Запобігання інфекційним захворюванням у дитячих закладах <...>

Прийом дітей до виховних, навчальних, оздоровчих та інших дитячих закладів проводиться за наявності відповідної довідки закладу охорони здоров'я, в якому дитина перебуває під медичним наглядом. Довідка видається на підставі даних медичного огляду дитини, якщо відсутні медичні протипоказання для її перебування у цьому закладі, а також якщо їй проведено профілактичні щеплення згідно з календарем щеплень і вона не перебувала в контакті з хворими на інфекційні хвороби або бактеріоносіями.

Дітям, які не отримали щеплення згідно з календарем профілактичних щеплень, відвідування дитячих закладів не дозволяється. У разі, якщо профілактичні щеплення дітям проведено з порушенням установлених строків у зв'язку з медичними протипоказаннями, при благополучній епідемічній ситуації за рішенням консилиуму відповідних лікарів вони можуть бути прийняті до відповідного дитячого закладу та відвідувати його.

Оскільки навколо останньої статті ведуться спекулятивні розмови, що вона, мовляв, порушує право дитини на освіту, доречним було б одразу навести витяги із Закону України «Про освіту».

Стаття 3. Право на освіту.

1. Кожен має право на якісну та доступну освіту. Право на освіту включає право здобувати освіту впродовж усього життя, право на доступність освіти, право на безоплатну освіту у випадках і порядку, визначених Конституцією та законами України <...>

2. Право особи на освіту може реалізовуватися шляхом її здобуття на різних рівнях освіти, у різних формах і різних видів, у тому числі шляхом здобуття дошкільної, повної загальної середньої, позашкільної, професійної (професійно-технічної), фахової передвищої, вищої освіти та освіти дорослих.

Стаття 9. Форми здобуття освіти.

1. Особа має право здобувати освіту в різних формах або поєднуючи їх. Основними формами здобуття освіти є: інституційна (очна (денна, вечірня), заочна, дистанційна, мережева); індивідуальна (екстернатна, сімейна (домашня), педагогічний патронаж, на робочому місці (на виробництві); дуальна.

2. Очна (денна, вечірня) форма здобуття освіти – це спосіб організації навчання здобувачів освіти, що передбачає їх безпосередню участь в освітньому процесі.

3. Заочна форма здобуття освіти – це спосіб організації навчання здобувачів освіти шляхом поєднання очної форми освіти під час короткочасних сесій і самостійного оволодіння освітньою програмою у проміжку між ними.

4. Дистанційна форма здобуття освіти – це індивідуалізований процес здобуття освіти, який відбувається в основному за опосередкованої взаємодії віддалених один від одного учасників освітнього процесу у спеціалізованому середовищі, що функціонує на базі сучасних психолого-педагогічних та інформаційно-комунікаційних технологій.

5. Мережева форма здобуття освіти – це спосіб організації навчання здобувачів освіти, завдяки якому оволодіння освітньою програмою відбувається за участю різних суб'єктів освітньої діяльності, що взаємодіють між собою на договірних засадах.

6. Екстернатна форма здобуття освіти (екстернат) – це спосіб організації навчання здобувачів освіти, за яким освітня програма повністю засвоюється здобувачем самостійно, а оцінювання результатів навчання та присудження освітньої кваліфікації здійснюються відповідно до законодавства.

7. Сімейна (домашня) форма здобуття освіти – це спосіб організації освітнього процесу дітей самостійно їхніми батьками для здобуття формальної (дошкільної, повної загальної середньої) та/або неформальної освіти. Відповідальність за здобуття освіти дітьми на рівні не нижче стандартів освіти несуть батьки. Оцінювання результатів навчання та присудження освітніх кваліфікацій здійснюються відповідно до законодавства.

8. Педагогічний патронаж – це спосіб організації освітнього процесу педагогічними працівниками, що передбачає забезпечення ними засвоєння освітньої програми здобувачем освіти, який за психофізичним станом або з інших причин, визначених законодавством, зокрема з метою забезпечення доступності здобуття освіти, потребує такої форми.

9. Здобуття освіти на робочому місці – це спосіб організації навчання здобувачів освіти, завдяки якому оволодіння освітньою програмою (як правило, професійної (професійно-технічної), фахової передвищої освіти) відбувається в виробництві шляхом практичного навчання, участі у виконанні трудових обов'язків і завдань під керівництвом фахівців-практиків, залучених до освітнього процесу.

10. Дуальна форма здобуття освіти – це спосіб здобуття освіти, що передбачає поєднання навчання осіб у закладах освіти (в інших суб'єктів освітньої діяльності) з навчанням на робочих місцях на підприємствах, в установах та організаціях для набуття певної кваліфікації, як правило, на основі договору.

11. Особливості застосування форм здобуття освіти для різних рівнів освіти можуть визначатися спеціальними законами.

12. Положення про форми здобуття освіти затверджуються центральним органом виконавчої влади у сфері освіти і науки.

Стаття 53. Права та обов'язки здобувачів освіти.

1. Здобувачі освіти мають право на:

<...> безпечні та нешкідливі умови навчання, утримання і праці <...>

3. Здобувачі освіти зобов'язані:

<...> відповідально та дбайливо ставитися до власного здоров'я, здоров'я оточуючих, довкілля <...>

Стаття 55. Права та обов'язки батьків здобувачів освіти.

<...>

3. Батьки здобувачів освіти зобов'язані:

<...> виховувати у дітей повагу до гідності, прав, свобод і законних інтересів людини, законів та етичних норм, відповідальне ставлення до власного здоров'я, здоров'я оточуючих і довкілля <...>

Хотілося б ще раз обговорити питання постачання імунобіологічних препаратів. Відповідно до чинної редакції статті 8 «Фінансування профілактичних і протиепідемічних заходів та лікування хворих на інфекційні хвороби» **Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб»**, фінансування профілактичних і протиепідемічних заходів здійснюється за рахунок коштів **Державного бюджету України та місцевих бюджетів**, а у випадках, передбачених законом, – за рахунок коштів підприємств, установ і організацій незалежно від форм власності, а також коштів фізичних осіб.

Постачання медичних імунобіологічних препаратів для проведення профілактичних щеплень, включених до календаря щеплень, у тому числі для профілактики сказу, здійснюється за рахунок коштів Державного бюджету України, а для проведення щеплень за епідемічними показаннями – за рахунок коштів місцевих бюджетів, а також інших джерел, не заборонених законодавством».

Отже, слід ще раз наголосити на таких положеннях:

- **централізоване постачання** вакцин для **обов'язкових щеплень** здійснюється за кошти Державного бюджету України з 2002 р. (до цього постачання проводили в регіонах за кошти місцевих бюджетів). **Обов'язкові щеплення** проводять щодо 10 інфекцій: туберкульозу, дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту, Ніб-інфекції, гепатиту В, кору, епідемічного паротиту, краснухи;
- **за кошти місцевих бюджетів**, а також інших джерел, не заборонених чинним законодавством, проводять постачання:
 - вакцин проти особливо небезпечних хвороб (закуповуються за кошти місцевих бюджетів, за винятком вакцини проти сказу);
 - туберкуліну;
 - вакцин для щеплення за епідемічними показаннями (у тому числі вакцин проти грипу);
 - вакцин для щеплення за станом здоров'я.

Для забезпечення імунопрофілактики в Україні створено відповідні програми як на загальнодержавному, так і на регіональному рівні.

1.2.2. Основні накази МОЗ України, що регулюють проведення імунопрофілактики і туберкулінодіагностики

Доволі часто в практичній діяльності сімейних лікарів виникає необхідність вирішення питань планової та екстреної профілактики правця. Знання рекомендацій МОЗ України щодо цього питання дуже важливе як у медичному, так і в юридичному аспекті. На превеликий жаль, наказ стосовно профілактики правця не мав оновлень із 1999 р., тобто 15 років. Утім, він є чинним і підлягає виконанню.

1. Наказ МОЗ України № 198 від 05.08.1999 «Про удосконалення профілактики, діагностики та лікування правця»

1. Інструкція зі специфічної профілактики правця.
2. Методичні рекомендації з діагностики та лікування правця.

2. Наказ МОЗ України № 90 від 27.04.2000 «Про впровадження в практику охорони здоров'я України оновленої системи управління медичною інформацією та уніфікованої відомчої форми звітності про виконання профілактичних щеплень»

Впровадження в практику закладів охорони здоров'я всіх рівнів стандартизованої обліково-звітної документації та моніторингу основних показників імунопрофілактики згідно з наданим пакетом документів (наказ № 241 від 06.10.1999). Щомісячні звіти про профілактичні щеплення на всіх рівнях складати за двома формами: уніфікованою та попередньою (ф. № 5 та ф. № 6).

3. Наказ МОЗ України № 441 від 04.07.2006 «Про затвердження методичних вказівок «Організація і проведення імунологічного моніторингу за інфекціями, які контролюються засобами специфічної профілактики (дифтерія, правець, кашлюк та кір)»

4. Наказ МОЗ України № 205 від 15.04.2004 «Про удосконалення заходів профілактики захворювань людей на сказ»

В Україні останніми роками зростає кількість звернень осіб у результаті отримання укусів тваринами. Знання цього питання, надання якісних консультацій є вкрай важливим, що пов'язано зі 100% летальними наслідками сказу.

У 2012 р. було внесено зміни в підходи та положення до проведення проби Манту шляхом затвердження наказу МОЗ України № 1091. Нижче наведено витяги з нього, що стосуються саме цього питання.

5. Наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»

А.2.1. Для закладів, що надають первинну медичну допомогу:

1. Організація надання первинної медичної допомоги (ПМД)

Необхідні дії лікаря:

- Профілактичне обстеження дітей з використанням проби Манту з метою виявлення ЛТІ (активного ТБ) <...>
 - Проведення вакцинації, ревакцинації БЦЖ.
2. Первинна профілактика:
- Проведення щеплення проти ТБ згідно з Національним календарем щеплень (вакцинація новонароджених, які не отримали щеплення у пологових будинках, ревакцинація в 7 років).
 - Облік та динамічне спостереження (клінічний скрининг та туберкулінодіагностика) за дітьми, які не були вакциновані при народженні.
 - Активне виявлення випадків ТБ та ЛТІ у дітей в умовах епідемії туберкульозу: щорічна туберкулінодіагностика (проба Манту з 2 ТО) проводиться практично здоровим дітям віком від 4 до 14 років, у першу чергу – у групах ризику захворювання на ТБ.
 - Дітям до 4 років та дітям підліткового віку туберкулінодіагностика (проба Манту) проводиться за бажанням батьків, у групах ризику щодо захворювання на ТБ та за епідемічними показаннями (в осередках). В областях (містах) із високою захворюваністю на ТБ питання про доцільність проведення щорічної туберкулінодіагностики у вказаних вікових групах може вирішуватись індивідуально та закріплюватись відповідним наказом на місцевому рівні.
 - В організованих колективах туберкулінодіагностика (проба Манту) проводиться спеціально навченим медичним персоналом установи або бригадним методом, якому слід надавати перевагу. Дітям, які не відвідують навчальні заклади, пробу Манту з 2 ТО проводять у кабінетах щеплень лікувально-профілактичних закладів.

Варто звернути увагу, що, відповідно до положень цього наказу, пробу Манту проводять практично здоровим дітям віком від 4 до 14 років. Якщо виникає потреба (наприклад, за підозри на туберкульоз або для вирішення питання стосовно раніше не щеплених дітей, яким виповнилося 2 міс.), пробу Манту проводять і за межами зазначеного віку.

6. Наказ № 1095 від 31.12.2009 «Питання організації роботи Кабінетів щеплень»

У цьому наказі затверджено: примірне положення про Кабінет щеплень; примірний Табель оснащення Кабінету щеплень; примірний перелік лікарських засобів та виробів медичного призначення Кабінету щеплень; примірне положення про молодшого спеціаліста з медичною освітою Кабінету щеплень.

7. Наказ № 1086 від 31.12.2009 «Про затвердження форми первинної облікової документації № 063-2/о «Інформована згода та оцінка стану здоров'я особи або дитини одним з батьків або іншим законним представником дитини на проведення щеплення або туберкулінодіагностики» та Інструкції щодо її заповнення»

Цим наказом **ЗАТВЕРДЖЕНО:**

- Форму первинної облікової документації № 063-2/о «Інформована згода та оцінка стану здоров'я особи або дитини одним з батьків, законним представником дитини на проведення щеплення або туберкулінодіагностики»;
- Інструкцію щодо заповнення форми первинної облікової документації № 063-2/о «Інформована згода та оцінка стану здоров'я особи або дитини одним з батьків, законним представником дитини на проведення щеплення або туберкулінодіагностики».

ІНСТРУКЦІЯ щодо заповнення форми первинної облікової документації № 063-2/о

<...>

2. Ця форма є обов'язковим документом при щепленні або туберкулінодіагностиці особи або дитини і зберігається разом з однією з таких форм:

- № 003/о «Медична картка стаціонарного хворого»;
- № 025/о «Медична картка амбулаторного хворого»;
- № 025-1/о «Вкладний листок на підлітка до медичної картки амбулаторного хворого»;
- № 025-3/о «Медична картка студента»;
- № 026/о «Медична картка дитини (для школи, школи-інтернату, школи-ліцею, дитячого будинку, дитячого садка)»;
- № 112/о «Історія розвитку дитини».

3. **Форму заповнюють на всіх пацієнтів**, які підлягають щепленню або туберкулінодіагностиці, незалежно від місця проживання.

4. Заповнена форма означає, що особа та/або один з батьків або інших законний представник дитини перед щепленням або туберкулінодіагностикою **отримали повну інформацію про процедуру щеплення, туберкулінодіагностики, про протипоказання до проведення щеплення або туберкулінодіагностики, про вакцину та про можливі несприятливі наслідки.**

Відповідно до наказу № 595:

- 11.3. Медичний огляд дитини перед щепленням або туберкулінодіагностикою складається із:

<...>

5) отримання Інформованої згоди та оцінки стану здоров'я особи або дитини одним із батьків або іншим законним представником дитини на проведення щеплення або туберкулінодіагностики, затвердженої наказом МОЗ України № 1086 від 31.12.2009, зареєстрованої у Міністерстві юстиції України 02.08.2010 за №594/17889 (далі – форма № 063-2/о);

6) отримання згоди на збір та обробку персональних даних особи за формою, наведеною у додатку.

- 12. У медичній документації здійснюється відповідний запис лікаря про дозвіл на проведення щеплення та вклеюється форма № 063-2/о.

Основним наказом, яким регламентовано проведення імунопрофілактики в Україні, є відповідний наказ МОЗ України.

9. Наказ МОЗ України № 551 від 11.08.2014 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні» зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 13.10.2014 за № 1237/26014.

10. Наказ МОЗ України № 947 від 18.05.2018 «Про внесення змін до календаря профілактичних щеплень в Україні».

1.3. Активна імунопрофілактика

1.3.1. Основи імунної відповіді як результату вакцинації

Імунна відповідь на інфекційних збудників

В імунній системі, залежно від особливостей походження і функціонування, виділяють систему неспецифічного вродженого імунітету та систему специфічного (адаптивного) набутого імунітету, які постійно взаємодіють між собою для забезпечення ефективної імунної відповіді.

Вроджений імунітет забезпечує першу лінію захисту від патогенних збудників, включає в себе анатомічні бар'єри та фізіологічні механізми, систему комплементу й систему мононуклеарних фагоцитів і гранулоцитів. Відповідь вродженої системи імунітету неспецифічна, імунологічної пам'яті не має.

Система неспецифічного імунітету складається із клітинних і гуморальних факторів. Клітинні фактори представлені гранулоцитами (нейтрофільними, еозинофільними, базофільними), моноцитами, макрофагами та їхніми тканинними формами, дендритними клітинами, природними кілерами (NK-лімфоцитами).

До гуморальних факторів системи неспецифічного імунітету належать інтерферони I та II класів, система комплементу, гострофазові білки (С-реактивний протеїн, лізоцим, церулоплазмін, α_2 -макроглобулін та ін.).

На відміну від системи вродженого імунітету, відповідь адаптивної системи є специфічною для конкретного патогенного агента. Ця відповідь займає більше часу, ніж вроджена відповідь. Система адаптивного імунітету має пам'ять, а отже, буде швидше реагувати на конкретний патоген при кожній наступній його експозиції.

Адаптивна імунна відповідь включає дві основні ланки – В-лімфоцити/антитіла, які забезпечують антитілоопосередкований імунітет, і Т-лімфоцити, які представляють клітинний імунітет. В-лімфоцити виконують функцію захисту від позаклітинних збудників та їхніх токсинів. В-клітини утворюються в кістковому мозку й прямують у лімфатичні вузли, де дозрівають і зустрічаються з антигенами. Після зустрічі з антигеном під час первинної імунної відповіді В-лімфоцити активуються і формують клони В-клітин проти певного антигена. При цьому вони диференціюються в плазматичні клітини, які продукують специфічні антитіла, та В-клітини пам'яті. Останні тривалий час перебувають у неактивному стані й активуються лише при повторному проникненні антигена в організм під час вторинної імунної відповіді.

Клітинний імунітет захищає організм переважно від внутрішньоклітинних патогенів. Т-клітини (CD4+ та CD8+ Т-лімфоцити) дозрівують у загруднинній залозі (тимусі), а потім потрапляють у кров і лімфатичні вузли. CD4+ Т-лімфоцити (Т-хелпери) регулюють анти-тілоопосередкований імунітет (субпопуляція Th2) і клітинний імунітет (субпопуляція Th1). CD8+ Т-лімфоцити, або цитотоксичні Т-лімфоцити, здійснюють контроль та елімінацію інфекційних збудників, які персистують і розмножуються внутрішньоклітинно.

CD4+ та CD8+ Т-лімфоцити активуються клітинами системи вродженого імунітету (дендритні клітини), які презентують їм антиген, що потрапив в організм. Унаслідок активації Т-клітин формуються ефекторні клітини, які знищують збудника під час первинної імунної відповіді, та клітини пам'яті, які реагують на повторне проникнення патогену в організм.

Активна імунізація – процес генерації адаптивної імунної відповіді в неімунного індивіда при контакті з антигеном. Імунна відповідь формується впродовж кількох днів або кількох тижнів. На відміну від пасивної імунізації, вона зазвичай формує стійкий імунітет унаслідок стимуляції імунної системи. Активна імунізація може відбуватися природним або штучним шляхом. Природний активний імунітет формується після перенесеного захворювання як тривалий або довічний захист проти інфекційного збудника. Штучна активна імунізація включає різні типи вакцинації. Щеплення не призводять до розвитку інфекційного захворювання, але стимулюють імунну відповідь, необхідну для формування імунітету проти інфекційного збудника або його токсинів.

Основні принципи активної імунізації:

- 1) адаптивний імунітет потрібно створити до можливого розвитку інфекції;
- 2) імунітет, сформований унаслідок вакцинації, має бути достатньо напруженим і тривалим.

Формування імунного захисту внаслідок вакцинації

Контроль за інфекційними захворюваннями та їх елімінація потребують формування захисного імунітету в достатньої частини населення. Це досягається шляхом впровадження програм імунізації, які індукують довготривалий захист проти інфекційних збудників. Стійкий імунітет забезпечується підтриманням захисного рівня антигеноспецифічних антитіл та формуванням імунних клітин пам'яті, здатних до швидкої реактивації і продукування антитіл у разі проникнення мікроорганізмів. Антитіла, які зв'язують токсини або патогени, є основними імунними ефекторами вакциноіндукованої відповіді. До інших потенційних ефекторів належать цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити, які можуть обмежити або припинити поширення інфекційних збудників (наприклад, вірусів) шляхом руйнування інфікованих ними клітин організму. У формуванні й підтриманні імунної відповіді

В-лімфоцитів і CD8⁺ Т-лімфоцитів беруть участь Т-хелпери, які продукують відповідні сигнали та цитокіни. Імунні ефектори (антитіла й CD8⁺ Т-лімфоцити) знаходяться під контролем регуляторних CD4⁺ Т-клітин (Treg), які підтримують імунну толерантність.

Ефекторні механізми імунної відповіді (С.-А. Siegrist, 2009):

1. Антитіла запобігають розвитку або знижують активність інфекції:

- взаємодіють з активним центром токсинів і перешкоджають їх поширенню;
- нейтралізують віруси та запобігають їх проникненню в клітини;
- сприяють опсонофагоцитозу бактерій макрофагами і нейтрофілами;
- активують систему комплементу й посилюють продукування опсонинів.

2. CD8⁺ Т-лімфоцити здійснюють контроль і знищення внутрішньоклітинних збудників:

- безпосередньо знищують інфіковані клітини (вивільнення цитотоксичних компонентів – перфорину, гранзимів та ін.);
- опосередковано руйнують інфіковані клітини шляхом вивільнення цитокінів.

3. CD4⁺ Т-лімфоцити беруть участь у механізмах контролю та елімінації різноманітних збудників:

- продукують IFN- γ , TNF- α / β , IL-2 і IL-3, підтримують активацію та диференціювання В-клітин, CD8⁺ Т-лімфоцитів і макрофагів (Th1-клітин);
- продукують IL-4, IL-5, IL-13, IL-6 і IL-10, підтримують активацію та диференціювання В-лімфоцитів (Th2-клітин).

Початок імунної відповіді: роль вродженого імунітету

Після проникнення в організм антигенів збудників або вакцинних антигенів відбувається їх розпізнавання клітинами імунної системи як чужорідних агентів. Це початкове виявлення антигенів здійснюють клітини вродженої ланки імунної системи (дендритні клітини, макрофаги, нейтрофіли) за допомогою рецепторів розпізнавання неспецифічних структур мікроорганізмів. До таких рецепторів належать Toll-подібні рецептори, які розпізнають певні стабільні молекулярні структури інфекційних збудників (PAMP): компоненти стінки бактерій (ліпополісахарид, пептидоглікан, ліпопептиди), флагелін бактерій, ДНК бактерій і вірусів, РНК вірусів та ін. Унаслідок взаємодії Toll-подібних рецепторів із молекулами збудників або певними вакцинними антигенами відбуваються розпізнавання їх як патогенів, активація і дозрівання дендритних клітин. Важливою умовою активації дендритних клітин є запальна реакція, опосередкована системою вродженого імунітету. Продукування прозапальних цитокінів та хемокінів, залучення у патологічне вогнище нейтрофілів, моноцитів, природних кілерів сприяють активації дендритних клітин, необхідній для подальшої індукції адаптивної імунної відповіді (відповіді Т- і В-лімфоцитів).

Активовані дендритні клітини й макрофаги захоплюють чужорідні агенти, мігрують у регіонарні лімфатичні вузли, де стимулюють антигеноспецифічну відповідь Т- і В-лімфоцитів. Дендритні клітини переробляють антиген та презентують його Т- і В-лімфоцитам у комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності II класу (МНС II). У процесі презентації антигена зрілі дендритні клітини активують наївні CD4+ Т-лімфоцити (Т-хелпери), які диференціюються в ефективні імунні клітини, стимулюють продукування антигеноспецифічних антитіл В-лімфоцитами й утворення специфічних стосовно антигена цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів.

Живі вірусні вакцини ефективно індукують активацію імунної системи, оскільки імунна відповідь на них подібна до відповіді на природну інфекцію. Після введення живої вірусної вакцини та її дисемінації в організмі відбувається стимуляція великої кількості дендритних клітин, які мігрують у відповідні лімфатичні вузли й індукують активацію Т- і В-клітинної відповіді. Це пояснює більш високу імуногенність живих вакцин порівняно з інактивованими вакцинами.

Живі бактеріальні вакцини (наприклад, БЦЖ) розмножуються в місці інюкуляції та в регіонарних лімфатичних вузлах, де відбувається генерація імунної відповіді.

До складу інактивованих (неживих) вакцин, які містять протеїни, полісахариди, кон'югати полісахаридів із протеїнами й інактивовані мікроорганізми, також входять молекулярні структури, які можуть розпізнаватися Toll-подібними рецепторами та ініціювати неспецифічну імунну відповідь. За відсутності мікробної реплікації вакциноіндукована активація залишається обмеженою. Оскільки інактивовані вакцини стимулюють імунну відповідь у місці ін'єкції, ділянка тіла і шлях введення вакцини є важливими передумовами формування оптимальної імунної відповіді. Найкращим способом введення вакцини вважають внутрішньом'язові ін'єкції, оскільки в добре васкуляризованих м'язах «патрулює» велика кількість дендритних клітин; жирова тканина містить меншу їх кількість. Активовані дендритні клітини мігрують у регіонарні лімфатичні вузли: у пахвові – у разі введення в дельтоподібний м'яз, у пахвинні – у разі введення у м'язи стегна. Первинна імунна відповідь після застосування інактивованих вакцин формується локально, що дає змогу вводити одночасно кілька вакцин у різні ділянки тіла.

Більшість інактивованих вакцин містять ад'ювант, який сприяє достатній активації системи вродженого імунітету. Ад'юванти розподіляють на дві групи:

- 1) компоненти, які створюють депо в місці введення антигена, що сприяє залученню більшої кількості дендритних клітин;
- 2) компоненти, які забезпечують додаткову стимуляцію дендритних клітин та моноцитів.

Жоден з ад'ювантів на сьогодні не здатний активувати вроджену імунну відповідь так, як живі вакцини.

Продуктування антигеноспецифічних антитіл унаслідок вакцинації

Активация В-лімфоцитів і продуктування антитіл відбуваються в лімфатичних вузлах, в які проникають вакцинні антигени, поєднані з мігруючими дендритними клітинами, або вільні антигени. Білкові антигени активують В- і Т-лімфоцити, що індукують високоефективну відповідь В-клітин, яка полягає у проліферації та диференціюванні В-лімфоцитів у секреторні антитіла, плазматичні клітини й В-клітини пам'яті. Полісахаридні антигени, які не активують Т-лімфоцити, зумовлюють слабше й короткочасне продуктування антитіл і не формують імунологічну пам'ять.

Т-залежна відповідь на білкові антигени. Наївні В-лімфоцити утворюються в кістковому мозку і циркулюють в організмі до зустрічі з антигеном, специфічним їхньому поверхневому IgM-рецептору. Розпізнавання антигена білкової структури поверхневим рецептором приводить до активації В-лімфоцита та міграції його в напрямку Т-клітинної зони вторинних лімфоїдних органів. В-лімфоцити, специфічні до вакцинного антигена, взаємодіють з активованими відповідним антигеном дендритними клітинами і Т-лімфоцитами й отримують від них додаткові стимулювальні сигнали. Після активації антигеноспецифічними Т-хелперами В-лімфоцити розмножуються в гермінативних центрах і диференціюють у плазматичні клітини. Утворення гермінативних центрів відбувається за допомогою фолікулярних дендритних клітин та фолікулярних Т-хелперів, від яких активовані антигеноспецифічні В-лімфоцити отримують додаткову стимуляцію. Масивна клональна проліферація В-лімфоцитів зумовлює формування гермінативних центрів; кожен із них походить від однієї антигеноспецифічної В-клітини. Інтенсивна проліферація В-лімфоцитів асоціюється з двома основними подіями: переключення синтезу імуноглобулінів з IgM на IgG, IgA, IgE і дозрівання афінності В-лімфоцитів до специфічного для них антигена. Це сприяє посиленому продуктуванню антитіл із вищою «здатністю» до зв'язування антигена. Міжклітинна взаємодія В-лімфоцитів із дендритними клітинами й Т-хелперами сприяє проліферації найбільш специфічних відносно антигена В-лімфоцитів та формуванню В-клітин пам'яті.

Ефективна відповідь гермінативних центрів розвивається за 10–14 днів після введення вакцинних антигенів білкового походження; через 3–6 тиж. активне продуктування антитіл обмежується. Продуктування специфічних до вакцини IgG сягає піку через 4–6 тиж. після первинної імунізації, а потім поступово знижується.

Т-незалежна відповідь на полісахаридні антигени. Вакцинні полісахаридні антигени бактерій *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* після ін'єкційного введення в організм потрапляють у кров і досягають селезінки та лімфатичних вузлів. Полісахариди зв'язуються з В-лімфоцитами маргінальної зони селезінки, їх активация і проліферація реалізуються шляхом продуктування специфічних антитіл класів IgM та IgG вже через 1 тиж. після введення антигенів. Полісахаридні вакцини генерують імунну відповідь без допомоги Т-лімфоцитів (тобто

Т-незалежну), яка характеризується продукуванням помірної кількості низькоафінних антитіл і відсутністю імунологічної пам'яті. Повторне введення полісахаридних вакцин зумовлює формування імунної відповіді, подібної до первинної відповіді на цей антиген.

Т-залежна відповідь на полісахаридні антигени, кон'юговані з білками. Кон'юговані білкова й полісахаридна молекули фагоцитуються дендритними клітинами, переробляються і презентуються в комплексі з МНС II CD4+ Т-лімфоцитами. Активація Т-хелперів та додаткова стимуляція ними В-лімфоцитів змінює Т-незалежну імунну відповідь на Т-залежну із формуванням великої кількості високоафінних антитіл і В-клітин пам'яті.

Фактори, що впливають на тривалість імунної відповіді внаслідок вакцинації (С.-А. Siegrist, 2009)

Фактор	Характер імунної відповіді
<i>Тип вакцини</i>	
Жива чи інактивована	Живі вакцини формують більш тривалу відповідь
Із полісахаридними антигенами	Обмежене формування імунологічної пам'яті та довгоживучих плазматичних клітин
<i>Схема вакцинації</i>	
Інтервал між первинними дозами	Мінімальний інтервал між дозами при первинній імунізації – 3 тиж.
Інтервал перед введенням бустерної дози	Мінімальний інтервал між первинною імунізацією і введенням бустерної дози – 4 міс. (необхідний для дозрівання В-клітин пам'яті й афінності антитіл)
Вік дитини	Незрілість імунної системи (недоношеність) обмежує індукцію довгоживучих плазматичних клітин

Генерація адаптивної імунної відповіді на різні типи вакцин

Анатоксини (правцевий, дифтерійний, кашлюковий) за своїми фізико-хімічними властивостями подібні до токсинів, але не чинять токсичної дії та індукують продукування антитіл, які перехресно реагують із токсином. Після внутрішньом'язового введення протиправцевої вакцини молекули анатоксину захоплюються незрілими дендритними клітинами в місці ін'єкції, переробляються в ендосомах і з'єднуються з молекулами МНС II типу. Комплекс МНС II-анатоксин мігрує на поверхню клітини, після чого активована зріла дендритна клітина рухається в напрямку регіонарного лімфатичного вузла. У лімфатичному вузлі комплекс МНС II-анатоксин, локалізований

у дендритних клітинах, взаємодіє з відповідним йому унікальним Т-клітинним рецептором наївних CD4+ Т-лімфоцитів, що приводить до активації і проліферації Т-хелперів 2-го типу (Th2-клітин). Вільні молекули правцевого анатоксину по лімфатичних судинах досягають регіонарного лімфатичного вузла й контактують з специфічними імуноглобуліновими рецепторами В-лімфоцитів, які розпізнають анатоксин. Молекула анатоксину захоплюється В-клітиною, переробляється в ендосомах і мігрує на поверхню В-лімфоцита в комплексі з молекулою МНС II класу, подібно відповідному процесу в дендритних клітинах. В-клітини з комплексом МНС II-анатоксин взаємодіють з активованими CD4+ Т-лімфоцитами, рецептори яких специфічні до правцевого анатоксину. Продукування Th2-клітинами інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6) активує В-клітини; відбувається їх диференціювання у плазматичні клітини, що продукують антитіла, та В-клітини пам'яті. У такий спосіб формується адаптивна імунна відповідь на білкові молекули всіх анатоксинів – Т-залежна імунна відповідь.

Вбиті/інактивовані вакцини. Термін «інактивовані вакцини» застосовують щодо вірусних вакцин (інактивована вакцина проти поліомієліту, вакцина проти гепатиту А); «вбиті» вакцини включають бактеріальних збудників (вакцина проти черевного тифу, цільноклітинна кашлюкова вакцина).

Адаптивна імунна відповідь на інактивовані вакцини подібна до відповіді на анатоксини, за винятком генерації синтезу антитіл до більшої кількості антигенів. Інактивовані збудники захоплюються дендритними клітинами, різні антигени мікроорганізму презентуються відповідним Th2-клітинам. На кожен антиген формується Т-залежна адаптивна імунна відповідь.

Субодиничні вакцини. До складу субодиничних вакцин входять окремі антигени (компоненти) збудників, які стимулюють продукування антитіл В-лімфоцитами і в такий спосіб запобігають інфікуванню організму патогенними збудниками. Вакцини проти гепатиту В та грипу належать до субодиничних вакцин; вакцина проти гепатиту В містить один антиген – поверхневий білок вірусу HBsAg, вакцина проти грипу – два антигени: гемаглютинін і нейрамінідазу. Імунна відповідь на білкові антигени є Т-залежною, формується подібно до імунної відповіді на анатоксини.

До субодиничних вакцин належить також полісахаридна вакцина проти пневмокока, яка містить капсулярні полісахариди 23 штамів цього мікроорганізму. Полісахаридна пневмококова вакцина генерує Т-незалежну адаптивну імунну відповідь. Процес кон'югації полісахаридних молекул пневмокока з білковими молекулами-носіями (дифтерійний анатоксин, поверхневий білок *Haemophilus influenzae*) перетворює Т-незалежну імунну відповідь на більш тривалу й ефективну Т-залежну.

Живі атенуовані вакцини містять живі ослаблені віруси (вакцина проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, поліомієліту, жовтої гарячки) або бактерії (вакцина БЦЖ). Ці вакцини індукують ефекторну відповідь як клітинного (CD4+ і CD8+ Т-лімфоцити),

так й антигілоопосередкованого (В-лімфоцити) імунітету, а також формують імунологічну пам'ять.

Після введення вакцини віруси захоплюються дендритними клітинами, відбувається їх деградація всередині клітини, й окремі протеїни вірусу в комплексі з молекулами МНС I типу презентуються цитотоксичним Т-лімфоцитам. Т-лімфоцити із високоспецифічними стосовно вірусних антигенів рецепторами розпізнають клітину-мішень, вивільняють цитокини (перфорин, гранзими) і руйнують клітину шляхом апоптозу.

1.3.2. Основи сучасного виробництва препаратів для імунопрофілактики

Уже понад 200 років минуло від моменту розроблення першої вакцини, і на сьогодні цей ефективний метод профілактики захворювань, без перебільшення, є надбанням людської цивілізації.

Розглядаючи досягнення імунопрофілактики, ми повинні констатувати й розуміти, що завдяки науково-технічному прогресу змінювалися й вакцини – їх склад та технологія виробництва. Хоча положення вакцинології закладені трохи більше ніж 100 років тому, вони дотепер залишаються основою, на якій ґрунтуються принципи вакцинації.

Розроблення нових вакцин стартувало на початку ХХ ст., коли з'явилися методи стабільної атенуації (ослаблення) мікроорганізмів, що виключають ризик розвитку хвороби; також було відкрито можливість використання для вакцинації знешкоджених бактеріальних токсинів. Тенденції технологій створення нових вакцин дуже інтенсивно змінювалися протягом останніх десятиліть завдяки значним досягненням у широкому діапазоні взаємопов'язаних наукових дисциплін, у тому числі молекулярної біології, генетики, хімії білків і полісахаридів, імунології, вірусології, бактеріології.

Більшість наявних вакцин було створено для профілактики інфекційних захворювань, а не для лікування. Проте нові технології виготовлення вакцин розширили сферу застосування від профілактики інфекційних хвороб до профілактики їх наслідків (наприклад, вакцинація проти гепатиту В запобігає розвитку гепатоцелюлярної карциноми як наслідку хронічного гепатиту В; вакцинація проти ВПЛ-асоційованої патології належить до заходів профілактики раку шийки матки). Низка вакцин, метою створення яких є профілактика та лікування неінфекційної патології (аутоімунних захворювань, раку, алергійних реакцій, наркоманії), зараз перебувають на стадії доліцензійних досліджень. Наприклад, співробітники Стенфордського (США) і Лейденського (Нідерланди) університетів розробили ДНК-вакцину ВНТ-3021. Вона створена на основі плазміди і кодує попередник інсуліну – проінсулін. Це вакцина зворотної дії: якщо звичайні вакцини активують імунні реакції, то ВНТ-3021, навпаки, нейтралізує цитотоксичну дію Т-кілерів, спрямовану проти острівців Лангерганса. У першій фазі клінічних випробувань ВНТ-3021 показала свою ефектив-

ність у групі із 80 осіб. Половина з них кожні 7 днів протягом 12 тиж. отримувала внутрішньом'язові ін'єкції ВНТ-3021, а друга половина – плацебо. Після закінчення цього терміну в групі, яка отримувала вакцину, було зафіксовано підвищення рівня С-пептидів у крові, що свідчить про відновлення функції β-клітин. Будь-яких тяжких побічних ефектів у жодного з учасників діагностовано не було.

Для кращого викладення матеріалу щодо технологій виготовлення вакцин існуючі на сьогодні імунобіологічні препарати для проведення активної імунізації варто розділити на три основні категорії.

1. «Живі» вакцини, що містять живий ослаблений (атенуйований) мікроорганізм, який після введення в організм розмножується, не зумовлюючи розвиток захворювання.

2. Інактивовані або субодиничні вакцини, що містять вбиті (інактивовані) мікроорганізми чи їхні окремі компоненти. Після введення цих вакцин в організм реплікація мікроорганізмів не відбувається.

3. Вакцини на основі нуклеїнових кислот (зазвичай ДНК). Після їх застосування вакцинний антиген відтворюється організмом щепленої особи.

Технологія створення живих вакцин

Мікроорганізми, що входять до складу живих вакцин, після введення в організм розмножуються та індукують імунну відповідь подібно до імунної відповіді, яка формується внаслідок інфекційного захворювання. Мікроорганізми для таких вакцин отримують шляхом атенуації. На сьогодні існує кілька методів атенуації.

Отримання живих атенуйованих штамів мікроорганізмів шляхом серії пасажів

Це класична методика атенуації вірусів та бактерій для отримання живих вакцин. Атенуацію бактерій вперше було проведено в середині 1880-х років. Л. Пастер зумів досягти формування захисту від сибірки внаслідок уведення в організм тварин атенуйованих бактерій, ослаблених хімічними засобами. На початку ХХ ст. було отримано культуру *Mycobacterium bovis*, що є основою вакцини для профілактики туберкульозу. Для цього протягом 13 років здійснили 230 пасажів *M. bovis*. У 1930-х роках у такий спосіб було отримано вакцинний штам вірусу жовтої гарячки, атенуації якого досягли шляхом проведення 200 пасажів у курячому ембріоні. Пізніше А. Себін розробив прототип сучасної вакцини для профілактики поліомієліту, здійснюючи серію пасажів вірусу в культурі клітин мавпи, і продемонстрував формування захисту в разі перорального її введення в організм. Подібним чином протягом 1960-1970-х років були отримані вакцинні штами вірусів кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи. Одним з останніх вакцинних штамів став ротавірус, що циркулював наприкінці 1980-х років у м. Цинциннаті (США). Було проведено 26 пасажів виділеного ротавірусу в культурі клітин нирок африканської зеленої

мави, щоб отримати вакцинний штам для виготовлення першої зареєстрованої вакцини для профілактики ротавірусної інфекції.

Атенуація шляхом отримання вакцинних штамів при розмноженні в гетерологічному організмі

Цей метод походить із часів Е. Дженнера, який використав вірус коров'ячої віспи для щеплення людини. На сьогодні з метою отримання вакцини для профілактики натуральної віспи використовують *гібридний вірус* – суміш вірусу натуральної віспи та вірусу коров'ячої віспи, що не зустрічається в природі. Е. Дженнер увів у медичну практику щеплення людей мікроорганізмами, патогенними для тварин, з метою створення протиінфекційного імунітету. На сьогодні не лише використовують гетерологічно патогенні віруси, а й проводять їх атенуацію для ослаблення патогенних властивостей. Наприклад, п'ятивалентна вакцина для профілактики ротавірусної інфекції отримана від коров'ячого штаму ротавірусу (WC3) може реплікуватися в організмі людини без симптоматичних проявів інфекції. Однак для забезпечення надійного захисту від захворювання використання ротавірусу WC3 є недостатнім. Посилення захисту досягається шляхом *реасортації* – сумісного культивування коров'ячого ротавірусу та ротавірусу, патогенного для людини. У результаті реасортації коров'ячий вірус отримує здатність до вироблення та експресії протеїнів G та P ротавірусу, патогенного для людини. Ці білки є протективними; до них формується імунна відповідь, що забезпечує захист від захворювання.

Інженерні методи конструювання атенуєваних вакцин

Інженерна атенуація досягається шляхом дії на патогенний штам мікроорганізму різноманітних зовнішніх факторів, здатних спричинювати мутації (наприклад, дія низьких температур при реплікації збудника або множинні пасажі *in vitro*), із подальшою селекцією атенуєваного штаму. У такий спосіб було отримано оральну вакцину для профілактики черевного тифу. Іншим прикладом є жива вакцина для профілактики грипу: для отримання вакцинного штаму пасаж патогенного вірусу грипу в клітинах курячого ембріона здійснюють при низьких порівняно з температурою тіла людини температурах (25 °C). Отриманий таким шляхом вакцинний вірус погано розмножується при температурі тіла людини. Інтраназальне введення вірусу зумовлює його реплікацію в клітинах епітелію носових ходів та формування імунітету. При цьому вірус не здатний розмножуватися в нижніх дихальних шляхах і спричинювати симптоми й ускладнення, властиві грипу.

Технологія створення інактивованих вакцин

Інактивовані вакцини можуть містити цільний інактивований мікроорганізм або його окремі компоненти, отримані хімічним, фізичним чи молекулярним шляхом.

Вакцини, що містять цільний мікроорганізм

Першість у створенні таких вакцин належить Л. Пастеру, який наприкінці 1880-х років використав для щеплення тварин (а згодом і людини) інактивованим шляхом висушування вірус сказу, що був виділений зі спинного мозку кроля. Дж. Солк створив прототип сучасної цільновіріонної інактивованої вакцини для профілактики поліомієліту, культивуючи вірус у культурі клітин з подальшою інактивацією формальдегідом, продемонструвавши, що внутрішньом'язове введення інактивованого поліовірусу забезпечує формування імунітету та захист від хвороби. За подібним принципом було отримано вакцинні віруси й розроблено вакцини для профілактики гепатиту А, японського енцефаліту та сказу. Варто зазначити, що інактивацію мікроорганізмів можна здійснювати як хімічними речовинами (наприклад, формаліном, формальдегідом), так і фізичними факторами (дія високих температур).

Сучасним прототипом інактивованої вакцини для профілактики кашлюку є цілюклітинна (целюлярна) вакцина, що містить інактивовані збудники – *Bordetella pertussis*. Ця вакцина ефективна й безпечна, але реактогенна.

Субодиничні вакцини

Створювати вакцини проти нових інфекцій, використовуючи старі випробувані технології, вдається не завжди. Деякі мікроорганізми (наприклад, вірус гепатиту В) майже неможливо культивувати в культурі клітин, щоб отримати інактивовану вакцину. У багатьох випадках вакцини на основі вбитих мікроорганізмів виявляються неефективними, а живі вакцини – надто небезпечними.

Субодиничні вакцини містять один або більше антигенів мікроорганізмів, отриманих різними шляхами, які після введення в організм сприяють формуванню імунітету. Хоча, згідно із прийнятою класифікацією імунобіологічних препаратів для проведення активної імунізації, анатоксини – це окрема група зазначених препаратів, за своїм складом вони є класичною субодиничною вакциною, оскільки містять лише один антиген. Анатоксин – інактивовані токсини, що продукується бактерією. Інактивація токсину відбувається хімічним шляхом (наприклад, інактивація формальдегідом або глутаральдегідом). На сьогодні анатоксини використовують для профілактики дифтерії та правця. Раніше профілактику гепатиту В проводили із застосуванням субодиничної вакцини, що представляла собою очищений HBsAg, отриманий із крові інфікованих осіб. Незважаючи на те що вакцину було виділено із крові й теоретично існував ризик інфікування парентеральними інфекціями, низка етапів у процесі її виготовлення зумовлювала інактивацію інфекційних агентів, у тому числі самого вірусу гепатиту В. Згодом цю вакцину замінили рекомбінантною субодиничною вакциною, вакцинний HBsAg якої був синтезований дріжджовою клітиною.

До субодиничних вакцин належать і сучасні вакцини для профілактики кашлюку – вакцини з ацелюлярним (безклітинним) кашлюковим компонентом. Вони містять лише кілька антигенів збудника (інактивованій кашлюковий токсин, філаментозний гемаглютинін, пертактин, антиген мікрофімбрії), що дає змогу при низькій реактогенності забезпечувати формування імунітету.

Сучасні вакцини для профілактики інфекцій, зумовлених *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* та *S. typhi*, представляють собою полісахаридний антиген, виділений із капсули цих мікроорганізмів. Проте вакцини, імунізуючим агентом в яких слугує полісахаридний антиген, індукують Т-незалежну нетривалу імунну відповідь у дітей перших років життя. Для вирішення цієї проблеми використовують кон'югацію – з'єднання полісахаридного антигена з білком-носієм, що сприяє формуванню клітин пам'яті навіть у цій віковій категорії. Такі вакцини прийнято називати кон'югованими.

Вакцини на основі нуклеїнових кислот

На сьогодні отримання субодиничних вакцин також можливе за допомогою ДНК-рекомбінантних технологій. Прототипом вакцини, створеної в 1980-х роках цим методом, є сучасна вакцина для профілактики гепатиту В.

Великі надії покладалися на вакцини, отримані із застосуванням рекомбінантних технологій. Однак зараз стало очевидним, що багато створених експериментальних рекомбінантних вакцин зумовлюють слабку імунну відповідь. Імовірно, причина в тому, що в таких препаратах міститься «голий» білок і відсутні інші молекулярні структури, часто необхідні для запуску імунної відповіді. До таких структур належать *речовини-підсилювачі (ад'юванти)*, які посилюють антигенну активність.

Клітинний, особливо цитотоксичний, імунітет ефективно стимулюється в разі експресії антигена клітинами самого організму, що й відбувається при вірусній інфекції. Виготовлення вакцин, які містять живі мікроорганізми, як і генних препаратів, ґрунтується на використанні ДНК-плазмід та рекомбінантних вірусних векторів, які можуть зумовити подібну реакцію імунної системи. Такі препарати, як VLP-вакцини (VLP – *viral-like particle*, тобто вірусоподібні частки), також здатні активувати цитотоксичні лімфоцити через представлення антигенів антигенопрезентувальними клітинами, проте цей механізм ініціації імунної відповіді відрізняється від запуску імунної відповіді живими вірусними вакцинами. Однією з привабливих властивостей генних вакцин є те, що вони поєднують у собі простоту і здатність зумовлювати імунну відповідь, характерну для рекомбінантних вакцин, а також можливість індукції цитотоксичної відповіді, що розвивається в разі введення в організм живих мікроорганізмів. Завдяки цим властивостям генні вакцини проти інфекційних та онкологічних захворювань дають дуже обнадійливі результати під час проведення доклінічних і клінічних випробувань.

Імунізаційний компонент вакцини проти гепатиту В – HBsAg – синтезується в дріжджових клітинах у кількості, достатній для промислового виготовлення вакцини. Антиген, виділений зі зруйнованих дріжджів, очищують швидкісним центрифугуванням у поєднанні з імунною хроматографією. Порівняльний аналіз фізико-хімічних, морфологічних та імуногенних властивостей HBsAg, отриманого генно-інженерним способом і виділеного з плазми крові осіб, інфікованих вірусом гепатиту В, продемонстрував схожість їхніх характеристик. Однак HBsAg, синтезований дріжджами, виявився неглікозильованим. Для посилення імуногенності в рекомбінантні вакцини крім HBsAg було включено білки, які кодуються зонами пре-S ДНК вірусу гепатиту В. Після етапу очищення глікозильованій HBsAg уводять до складу вакцини.

Завдяки ДНК-рекомбінантним технологіям було розроблено вакцини, що містять VLP, які утворюються в результаті самозбирання капсидних білків вірусів у разі їх внесення в культуру клітин.

Переваги вакцин на основі VLP:

- вони складаються із частинок, що містять багато однакових копій антигенів, у структуру яких входять взаємодіючі з антитілами епітопи. Це забезпечує ефективну активацію як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді, у тому числі формування специфічних цитотоксичних лімфоцитів;
- вірусоподібні частки не містять вірусних нуклеїнових кислот і не здатні до самовідтворення, що гарантує їх безпечність;
- VLP-вакцини ефективні в разі нанесення на слизові оболонки, у тому числі ротової порожнини;
- існує багато варіантів синтезу таких частинок (культури клітин ссавців, комах, рослин, а також дріжджів і бактерій). Це забезпечує можливість вибору умов виробництва відповідно до специфічних вимог, що пред'являються до кожного конкретного продукту.

На початку XXI ст. з використанням ДНК-рекомбінантних технологій було створено вакцину для профілактики ВПЛ-асоційованої патології. У цьому випадку ген, що кодує поверхневий L-1 протеїн ВПЛ, увели в дріжджову клітину для отримання однієї вакцини (*квадривалентна вакцина*), в іншому випадку аналогічний ген увели в клітину з використанням бакуловірусу (*бівалентна вакцина*). Валентність у цьому випадку визначає кількість серотипів ВПЛ, стосовно яких під час вакцинації буде сформовано імунітет. Так, для створення бівалентної вакцини використовують L-1 протеїн, специфічний для двох серотипів ВПЛ (16 та 18), для створення квадративалентної – для чотирьох серотипів ВПЛ (16, 18, 6 та 11). Згаданий вище бакуловірус застосовують як вектор, тобто «перевізник», що доставляє, переносить ген у клітину. Бакуловіруси – родина паличкоподібних вірусів, які є збудниками вірусних захворювань у комах, але при цьому непатогенні й безпечні для людини і теплокровних тварин.

Полівалентні вакцини

У більшості країн світу реєструється ситуація, коли при досить високому рівні охоплення вакцинацією дуже знижений показник її своєчасності. Однією з передумов цього є значне збільшення кількості ін'єкцій, які проводять дітям до досягнення 2-річного віку, що пов'язано із впровадженням інноваційних вакцин у національні календарі імунізації.

Нині існують ефективні вакцини проти близько 30 тяжких інфекцій, у тому числі проти деяких форм раку (гепатоцелюлярної карциноми, раку шийки матки). Згідно з календарем щеплень США за 2008 рік, планову імунізацію за віком проводять проти 16 інфекцій, що призвело до збільшення кількості ін'єкцій. У результаті такий національний календар став складним для виконання лікарями-практиками й унеможлилював успішне впровадження інноваційних вакцин для захисту від інфекційних захворювань. Своєю чергою, це спонукало науковців до розроблення комбінованих (полівалентних) вакцин.

Полівалентна вакцина проти кашлюку, дифтерії, правця (цільноклітинна КДП) була першою комбінованою вакциною, яку почали використовувати у Європі в 50-ті роки минулого століття. Ця тривалентна вакцина вже давно всіма сприймається як моновакцина. У період із 1996 по 1998 р. комбіновані ацелюлярні чотири- і п'ятивалентні вакцини (АаКДП/*Hib* й АаКДП-ІПВ/*Hib*) набули широкого застосування в лікарській практиці. У Європі найбільш використовуваними для рутинної вакцинації є пентавалентна (АаКДП-ІПВ-гепатит В) і гексавалентна (АаКДП-ІПВ-гепатит В/*Hib*) вакцини.

Впровадження КДП-умісних педіатричних комбінованих вакцин у Європі

Рік	Назва вакцини	Рік	Назва вакцини
1957	АКДП	1994	АаКДП
1966	АКДП-ІПВ	1996	АаКДП/ <i>Hib</i>
1993	АКДП/ <i>Hib</i> , АКДП-ІПВ/ <i>Hib</i>	1998	АаКДП-ІПВ/ <i>Hib</i>

В Україні для щеплення за віком спочатку було впроваджено комбіновану чотиривалентну вакцину проти кашлюку (цільноклітинна вакцина), дифтерії, правця, гемофільної інфекції типу *b* (АКДП + *Hib*). Це дало можливість зменшити кількість ін'єкцій (на одну) під час проведення імунізації. Наступним кроком стало введення п'ятивалентної комбінованої вакцини для профілактики 5 найнебезпечніших дитячих захворювань. Вакцина містить дифтерійний та правцевий адсорбовані анатоксини, кашлюковий ацелюлярний компонент, інактивованій поліовірус, кон'юговану вакцину проти гемофільної інфекції типу *b*

(АаКДП-ІПВ/*Hib*). В Україні з 2002 р. зареєстровано комбіновану шестивалентну вакцину, яка дає змогу захистити дітей від 6 захворювань одночасно.

Переваги сучасних комбінованих вакцин:

- зменшення кількості ін'єкцій, болю і стресу для дитини;
- зменшення кількості візитів батьків до дитячої поліклініки;
- зменшення навантаження на медичний персонал;
- підвищення показників охоплення та своєчасності вакцинації;
- спрощення виконання Національного календаря щеплень;
- поліпшення ставлення батьків до процесу вакцинації;
- зменшення кількості додаткових речовин (ад'ювантів, консервантів та ін.).

За кордоном накопичено величезний досвід використання комбінованих вакцин, що підтверджує дані про аналогічну імуногенність складників багатокomпонентних комбінованих вакцин порівняно із моновакцинами, які вводять окремо без підвищення реактогенності.

Під час впровадження полівалентних вакцин у багатьох батьків і навіть у медичних працівників виникало питання, чи може імунна система відповідати на одноразове введення кількох вакцин. Розвиток імунології на сучасному етапі дає змогу підрахувати кількість клітин із рецепторами, які здатні реагувати на антиген. Доведено, що імунна система може забезпечити відповідь специфічними антитілами на 10^7 антигенів. Із цього випливає такий висновок: якщо призначити 11 вакцин одночасно дитині, то тільки 0,1% потенціалу імунної системи буде задіяний. Результати досліджень показують, що імунна система здатна виробляти специфічні антитіла на **100 000 000 антигенів**. Дитина може сформувати імунну відповідь навіть при одночасному введенні **10 000 вакцин**. Вакцини містять значно менше антигенів, на які має реагувати імунна система, ніж при натуральній інфекції (P.A. Offit et al., 2002).

Перед тим як застосовувати гексавакцину, було проведено багато експериментальних та клінічних мультицентрових досліджень з вивчення імунної відповіді, формування імунітету на всі компоненти вакцини в разі їх одночасного введення. При цьому формування специфічного імунітету було таким самим, як і на моновалентні вакцини. Трохи зниженою є відповідь проти *Hib*-антигена, але завдяки клітинам пам'яті після введення другої дози титр антитіл до цього антигена швидко зростає.

Незважаючи на збільшення кількості інфекцій, проти яких проводять щеплення, сучасні комбіновані вакцини дають змогу на 95% зменшити кількість антигенів, які потрібно вводити. Це, своєю чергою, знижує реактогенність. Зменшення кількості антигенів у вакцинах за останні 40 років наведено в табл. 1.1.

У 1971 р. було створено тривалентну вакцину проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, яку застосовують для планової імунізації проти цих інфекцій в Україні. Існують інші полівалентні вакцини, наприклад, вакцина проти гепатиту А + В, вакцина проти кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи.

**Таблиця 1.1. Динаміка кількості антигенів у вакцинах,
які вводять дітям, за останні 40 років**
(за P.A. Offit et al., 2002)

1960		1980		2000	
Вакцини проти	Антигени	Вакцини проти	Антигени	Вакцини проти	Антигени
дифтерії	1	дифтерії	1	дифтерії	1
правця	1	правця	1	правця	1
кашлюку (цільно-клітинна)	3000	кашлюку (цільно-клітинна)	3000	кашлюку (безклітинна)	2-5
поліомієліту	15	поліомієліту	15	поліомієліту	15
-	-	-	-	гемофільної інфекції	2
-	-	-	-	гепатиту В	1
натуральної віспи	200	-	-	пневмококу	7
-	-	кору	10	кору	10
-	-	паротиту	9	паротиту	9
-	-	краснухи	5	краснухи	5
-	-	-	-	вітряної віспи	69
Усього антигенів	3217	Усього антигенів	3041	Усього антигенів	123-126

Перспективні технології створення вакцин

Зворотна вакцинологія. Термін «зворотна вакцинологія» чітко висловлює суть нового технологічного прийому в процесі створення вакцин. Якщо раніше вчені йшли по низхідній лінії (від цілого мікроорганізму до його складників), то тепер пропонується протилежний

шлях: від генома до його продуктів. Такий підхід ґрунтується на тому, що більшість захисних антигенів – білкові молекули. Володіючи повною інформацією про всі білкові компоненти будь-якого збудника захворювання, можна визначити, які з них можуть бути потенційними кандидатами на включення до складу вакцини, а які – ні.

Піонером зворотної вакцинології прийнято вважати R. Rappuoli, який у 2000 р. вперше застосував цей принцип з метою отримання вакцини для профілактики менингококової інфекції, зумовленої менингококом групи В. У 2013 р. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) видало ліцензію на вакцину *Baxsero*[®] для щеплення проти менингококової інфекції, зумовленої серотипом В. Як результат, за цією методикою розробляється вакцина для профілактики малярії, спричиненої *Plasmodium falciparum*, яка зараз проходить клінічні доліцензійні дослідження.

Генетична імунізація. За останні 10 років сформувався новий напрям – генетична імунізація. Його називають також ДНК-вакцинацією, оскільки в організм вводять не білок-антиген, а нуклеїнову кислоту (ДНК або РНК), в якій закодована інформація про білок – протективний антиген. Ідея використовувати фрагменти ДНК для вакцинації з'явилася у 1950–1960-ті роки. Після серії дослідів було з'ясовано, що генетична інформація ДНК зберігає здатність до транскрипції і трансляції в разі перенесення в іншу клітину. У цей самий період виявили, що введення тваринам геному вірусу поліомієліту стимулює продукування антитіл. Пізніше активацію гуморального імунітету показали для молекул ДНК, отриманих із неінфекційних агентів. Реальна можливість використовувати цю технологію в медицині та ветеринарії з'явилася в середині 90-х років ХХ ст. Новий підхід досить простий, дешевий і, найголовніше, універсальний. Зараз уже розроблено відносно безпечні системи, які здійснюють ефективну доставку нуклеїнових кислот у тканини. Потрібний ген вмонтовують у плазмід (кільце з ДНК) або у безпечний вірус. Такий носій-вектор проникає в клітину і синтезує потрібні білки. Трансформована клітина перетворюється на «фабрику» з виробництва вакцини просто всередині організму. Вакцинна «фабрика» здатна працювати тривалий період – до 1 року. ДНК-вакцинація зумовлює повноцінну імунну відповідь і забезпечує високий рівень захисту від вірусної інфекції.

Уже розроблені й випробовуються ДНК-вакцини для профілактики гепатитів В і С, грипу, лімфоцитарного хориоменингіту, сказу, ВІЛ-інфекції, японського енцефаліту, а також сальмонельозу, туберкульозу і деяких паразитарних захворювань (лейшманіоз, малярія). Ці інфекції вкрай небезпечні для людства, а спроби створити проти них надійні вакцинні препарати класичними методами виявилися безуспішними.

ДНК-вакцинація – один із найперспективніших напрямів у боротьбі з раком. У пухлину можна вводити різні гени: ті, що кодують ракові антигени, гени цитокінів та імуномодуляторів, гени «знищення» клітини. Усі ці гени можна використовувати одночасно, організуючи масовану атаку «зброєю» різних видів.

У 2005 р. перша ДНК-вакцина отримала дозвіл Управління за контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами (FDA) для застосування на тваринах. Станом на 2013 р. понад сто ДНК-вакцин проходять клінічні випробовування і чотири ДНК-вакцини є ліцензованими для використання у тваринництві. Однак, перш ніж ДНК-вакцинацію впровадять у медичну практику, слід переконатися у безпечності таких препаратів, вивчити тривалість індукованого ними імунітету і наслідки для імунної системи.

Застосування нанотехнологій. У травні 2012 р. американська компанія Selecta Biosciences представила першу вакцину, створену за унікальною технологією синтетичних вакцинних часток (Synthetic Vaccine Particle, або SVP). Суть технології полягає в складанні наночасток, здатних імітувати різні антигени й викликати в такий спосіб імунну відповідь організму. Завдяки процесу складання наночасток, що є повністю керованим, можна активувати імунну реакцію на широкий спектр відповідних антигенів, у тому числі на малі молекули, пептиди, олігосахариди, білки.

1.3.3. Впровадження вакцин у програми імунізації. Перегляд Національного календаря щеплень

Усі країни мають національні схеми (календарі) вакцинації, які розробляються з урахуванням актуальності інфекції, небезпеки для здоров'я населення, епідемічної ситуації, рекомендацій ВООЗ, наявної системи охорони здоров'я та появи на ринку нових сучасних вакцин із мінімальною реактогенністю.

Національні календарі щеплень переглядають кожні 2–3 роки або (у разі потреби) кожний рік. Уряд країни повинен розробити ефективні механізми, які дають змогу приймати обґрунтовані рішення щодо пріоритетів імунізації та впровадження нових програмних стратегій, вакцин і технологій. Це так звані національні техніко-консультативні групи з імунізації (НТКГІ). В Україні таку групу було створено у 2014 р., а у 2017 р. МОЗ затверджено новий склад НТКГІ.

Найчастіше зміни стосуються:

- схеми введення вакцин;
- кількості доз вакцин;
- впровадження нових вакцин;
- зменшення чи збільшення переліку інфекцій, проти яких проводять щеплення згідно з календарем.

Схеми введення вакцин

Наприклад, в Україні тривалий час щеплення проти дифтерії, правця та кашлюку розпочинали в 3 міс. життя. В інших країнах Європейського регіону щеплення проводять у віці 2, 3 та 4 міс., що дає змогу раніше розпочати і закінчити вакцинацію. В останньому перегляді календаря профілактичних щеплень в Україні основні щеплення також розпочинають у віці 2 міс.

Інший приклад: наша країна визнана ВООЗ як територія, вільна від циркуляції дикого штаму вірусу поліомієліту, але залишається можливість виникнення вакциноасоційованого поліомієліту в разі використання ОПВ. Це захворювання трапляється дуже рідко. Найвищим є ризик після введення перших двох доз, тому в новому календарі вирішено застосовувати для перших двох дощеплень інактивовану вакцину для профілактики поліомієліту (ІПВ), а за наявності протипоказань до введення ОПВ – для всіх наступних щеплень згідно з календарем. ОПВ застосовують для 3–6-го щеплень (третьої вакцинації та вікової ревакцинації) за відсутності протипоказань.

Зміни кількості доз вакцини

Наприклад, піднімалося питання доцільності застосування бустерних доз БЦЖ, тобто ревакцинації дітей у віці 7 та 14 років проти туберкульозу. Систематичний огляд результатів 9 досліджень (2010) не продемонстрував значних розходжень показників захворюваності на туберкульоз (0,57–1,74), відносного ризику (0,39–0,59) і співвідношення ризиків (1,20 та 0,77–1,89) у ревакцинованих й у контрольній групі.

На основі аналізу захворюваності, смертності від туберкульозу, несприятливих побічних реакцій та ефективності вакцинації було зроблено висновок, що ревакцинація БЦЖ не забезпечує додатково значимого захисту. Результати досліджень підтверджують рекомендації ВООЗ 1995 року відносно відмови від ревакцинації. Після введення однієї дози БЦЖ (профілактика) захисний ефект сягає 73–86%.

На підставі цих даних і даних про високу захворюваність на туберкульоз в Україні експертною групою було прийнято рішення відмінити ревакцинацію проти туберкульозу у віці 14 років, тобто залишилися дві дози БЦЖ – одразу після народження й у віці 7 років.

Впровадження нових вакцин

Прикладом цього може бути впровадження комбінованих вакцин. Імунізація полівалентними комбінованими вакцинами дає змогу зменшити ін'єкційне навантаження в перші роки життя дитини та кількість контактів під час відвідування поліклініки з метою імунізації, значно полегшує організацію імунопрофілактики, спрощує календар профілактичних щеплень, що допомагає провести їх у коротші терміни і проти більшої кількості інфекцій.

Зменшення чи збільшення переліку інфекцій, проти яких проводять щеплення згідно з календарем

Зменшення переліку інфекцій

На сьогодні тільки одну вакцинацію повністю виключено в усіх країнах. Це щеплення проти натуральної віспи. Ще в 1960-ті роки натуральна віспа була поширена в Африці та Азії. У 1967 р. було за-

тверджено Інтенсивну програму ВООЗ з ліквідації віспи. Уже через 10 років, у 1977 р., було повідомлено про останній випадок віспи.

Були спроби відмовитися від інших щеплень. У 1970-ті роки в Японії після впровадження вакцини АКДП різко знизилася захворюваність на кашлюк. На тлі низької захворюваності було зареєстровано чотири випадки смертей, які збіглися за часом зі щепленням. Вакцинацію проти кашлюку було припинено, тому що дві дитини померли протягом 24 год після отримання вакцини АКДП, яка містить цільноклітинний кашлюковий компонент. Після цього частота захворювань на кашлюк зростає з менше ніж 1000 випадків за рік до 13 105 випадків за рік, зареєстровано смерть 41 дитини. Пошук компромісу привів до розроблення ацелюлярних вакцин проти кашлюку, які забезпечують високу імуногенність і гарну переносимість. У 1980-х роках щеплення проти кашлюку було відновлено за допомогою вакцини з ацелюлярним кашлюковим компонентом, що дало змогу знову взяти під контроль захворюваність на кашлюк.

Збільшення переліку інфекцій

Понад 40 років минуло відтоді, як експерти ВООЗ запропонували розширену програму імунізації для всіх країн. Було розроблено заходи боротьби проти 6 захворювань (дифтерія, кашлюк, правець, кір, поліомієліт і туберкульоз), розвитку яких можна запобігти за допомогою вакцин. Ця програма стала однією з найуспішніших програм громадського здоров'я у світі. Нині імунізація більше не обмежується шістьма класичними інфекціями. Із 2006 р. в Україні проводять щеплення проти 10 інфекцій. Спочатку були додані щеплення проти паротиту, краснухи та гепатиту В. У тому ж році розпочато вакцинацію проти **гемофільної інфекції**.

Питання стосовно введення в календар профілактичних щеплень вакцини проти гемофільної інфекції стало найскладнішим. У процесі прийняття управлінських рішень щодо розширення Національного календаря щеплень насамперед визначають актуальність інфекцій, їх соціальну значимість, а також враховують фінансові можливості країни. Даних про *Hib*-інфекцію в Україні не було, і вважалося, що вона для нас не актуальна. Однак було незрозумілим, чому в сусідніх країнах ця інфекція є проблемою, а в Україні про неї не згадують, хоча смертність від інвазивних захворювань, причиною яких часто слугує *Hib*, висока. У нашій країні із 1990-х років погіршилися можливості лабораторної діагностики інфекцій. Використовували переважно кров'яний агар із крові людини, в якій відсутній фактор росту V для *Hib*. Перестали виділяти *Hib*, і дехто навіть почав думати, що це новий мікроорганізм, забувши, що в старих підручниках він називався паличкою Афанасьєва-Пфейффера.

Hib-інфекція може бути причиною гнійних менінгітів, тяжких пневмоній, септицемії, епіглотиту з можливими летальними наслідками. Майже всі тяжкі форми цієї інфекції реєструють у дітей віком

до 5 років; із них 60% – це діти віком до 1 року з піком захворюваності на 6–11-му місяці життя.

Ступінь визначення етіології гнійних менінгітів в Україні був дуже низьким, а серед розшифрованих перше місце (див. рис. 1.1) належало менінгококу. Лише в поодиноких випадках зі спинномозкової рідини (ліквору) виділяли *Hib* та *S. pneumoniae*. На підставі цього більшість інфекціоністів почали вважати, що *Hib*-інфекція взагалі не існує в Україні.

Для вивчення тягаря *Hib*-інфекції проводили ретроспективні та проспективні дослідження за участю Л.І. Чернишової, А.В. Бондаренко, Н.П. Винник, К.О. Гамазіної, Д.В. Самаріна, Ф.І. Лапія (кафедра дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, Київ), О.І. Поліщук (ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань АМН України», Київ), Т.Г. Глушкевич (Центральна СЕС МОЗ України, Київ). Проспективні дослідження *Hib*-менінгітів було розпочато у 2002 р. у популяції дітей віком до 5 років, які проживають у м. Києві (популяційні дослідження!) за підтримки РАТН. Бактеріологічні лабораторії стаціонарів, де лікувалися діти з гнійними менінгітами (таких у Києві було чотири), були забезпечені спеціальними бактеріологічними середовищами із сухою кров'ю барана для виготовлення шоколадного агару, факторами росту для *Hib* (X, V), латекс-тестами для визначення антигена *Hib*, пневмокока та менінгокока в лікворі. Усього за 3 роки досліджено ліквор 762 дітей з підозрою на менінгіт. Наприкінці року проводили ПЛР-діагностику ліквору на виявлення *Hib* (157 зразків). Роль *Hib*-інфекції у виникненні пневмоній у дітей віком до 5 років оцінювали за рівнем антигенурії, визначеним методом латекс-аглютинації.

За допомогою сучасних методів бактеріологічного дослідження ліквору було виявлено, що менінгокок і залишився на 1-му місці в етіології гнійних менінгітів, але від нього лише трохи відстає пневмокок. Причиною майже кожного п'ятого гнійного менінгіту в дітей віком до 5 років є *Hib*. У дітей віком від 1 міс. до 60 міс. (5 років), тобто за виключенням менінгітів у новонароджених, *Hib*-менінгіти становлять 25,9% усіх бактеріальних менінгітів, тобто кожний четвертий менінгіт.

Серед 47 дітей віком до 5 років із рентгенологічно підтвердженою пневмонією, які перебували під нашим спостереженням, у 30% було виявлено антигенурію *Hib*. Тобто кожна третя тяжка пневмонія у дітей віком до 5 років може бути спричинена цим збудником.

Отримані дані про роль *Hib*-інфекції в розвитку інвазивних захворювань у дітей раннього віку стали одним із аргументів під час вирішення питання щодо впровадження щеплень проти цієї інфекції в Україні.

Вакцинацію проти *Hib* у світі було розпочато в 1985 р. у скандинавських країнах, унаслідок чого частота інвазивних захворювань, спричинених цим мікроорганізмом, знизилася майже до нульових показників. У наступні роки до неї приєдналися країни Європи й Америки.

У США після введення у 1988 р. щеплень проти *Hib* зменшилася кількість випадків інвазивних форм цієї інфекції – менше ніж 1 випадок на 100 тис. дітей віком до 5 років. *Hib* є важливим патогеном у країнах, що розвиваються, де планова імунізація ще недоступна для багатьох дітей, хоча великої допомоги цим країнам надає GAVI (Глобальний альянс на підтримку вакцинації).

Вакцини, які використовують для планової імунізації в одних країнах, дуже дорогі для інших країн. Наприклад, вакцину проти *Hib*-інфекції широко застосовують у Західній Європі; при цьому серед 12 країн СНД лише Україна включила її в календар профілактичних щеплень у 2006 р.

Згідно з Європейським планом дій щодо вакцин на 2015–2020 рр., заплановано 6 цілей; п'ята ціль – прийняття на основі фактичних даних рішень стосовно впровадження нових вакцин для розширення переліку інфекцій.

Станом на 2017 рік, згідно з календарем профілактичних щеплень, в Україні забезпечується вакцинація проти 10 інфекцій (дифтерія, правець, кашлюк, туберкульоз, гепатит В, поліомієліт, кір, краснуха, паротит і *Hib*). У більшості країн Європи вакцинують ще проти пневмококової і ротавірусної інфекції. У деяких країнах дівчаткам-підліткам уводять вакцину проти ВПЛ, а також здійснюють планову імунізацію проти захворювань, які мають значення в регіоні (наприклад, проти епідемічного менінгококового менінгіту).

Пневмококова інфекція. Серед інфекцій, яким можна запобігти засобами імунопрофілактики, найбільш небезпечною для дітей є пневмококова інфекція. За даними звіту ВООЗ, у 2010 р. серед причин смерті дітей віком до 5 років у світі пневмонія посідала 1-ше місце (18%), в Україні – 3-тє місце (12%) після вроджених вад розвитку (28%) і недоношеності (16%). *S. pneumoniae* – основний збудник позалікарняної пневмонії. Вважається, що понад 40% смертей дітей віком від народження до 5 років спричинені пневмококами. Також вони відповідальні за розвиток 80% випадків бактеріємії в дітей віком до 4 років. Пневмококовий менінгіт залишається одним з найтяжчих варіантів перебігу пневмококової інфекції, займаючи одне з провідних місць в етіологічній структурі бактеріальних менінгітів.

Під час проведення популяційних досліджень частоти менінгітів серед дітей віком до 5 років, госпіталізованих у стаціонари м. Києва, за підтримки РАТН, завдяки оснащенню лабораторій спеціальними середовищами з використанням факторів росту, латекст-тестами і застосуванню полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) вдалося розшифрувати понад 80% бактеріальних менінгітів у цій віковій категорії. Було показано, що пневмокок посідає 2-ге місце (35,3%), не дуже відстаючи від менінгокока (41,17%).

Етіологічна структура бактеріологічно розшифрованих гнійних менінгітів у дітей віком від 1 міс. до 5 років у м. Києві*

Збудник	Частота виявлення, %
Менінгокок	41,17
Пневмокок	35,3
Гемофільна паличка типу <i>b</i>	17,64
Інші мікроорганізми	5,89

* Дослідження Л.І. Чернишової, А.В. Бондаренко, Н.П. Винник, за підтримки РАТН (2002).

За розрахунками, в Україні в цій віковій категорії щорічно може реєструватися від 156 до 282 випадків пневмококових менінгітів (Л.І. Чернишова, 2013). Окрім високої смертності (38–60%) захворювання супроводжується несприятливими наслідками, що можуть впливати на якість подальшого життя дитини.

Для вирішення питання про включення в Національний календар щеплень вакцини проти пневмококової інфекції важливі дані не лише про актуальність інфекції, а й про серотипи пневмококів, що зустрічаються в дітей у разі бактеріоносійства і розвитку захворювання. Планування національних програм імунізації проти пневмокока має ґрунтуватися на результатах місцевого чи регіонального аналізу розподілу серотипів пневмокока в різних вікових категоріях (ВООЗ, 2012).

S. pneumoniae – грампозитивний диплокок, що має полісахаридну капсулу, яка слугує основою для серотипування. За антигенною структурою полісахаридної капсули розрізняють близько 100 серотипів (імунологічних варіантів) пневмококів, які діляться на 46 серогруп. Усі вони потенційно патогенні, але більшість (80–90%) інвазивних пневмококових захворювань у дітей віком до 5 років спричинюють 13–15 серотипів *S. pneumoniae*.

Першим кроком у виникненні бактеріального захворювання є назофарингеальне носійство; пневмококова інфекція зазвичай не розвивається без попередньої колонізації носоглотки збудником. Крім того, носійство пневмокока вважається важливим джерелом горизонтального поширення цього збудника в суспільстві, що передається здебільшого повітряно-краплинним шляхом (ВООЗ, 2012). В Україні проведено масштабні дослідження з визначення частоти назофарингеального носійства пневмококів у дітей віком до 5 років (Л.І. Чернишова, А.М. Гільфанова, А.В. Бондаренко та ін., 2014). Обстежено 900 здорових дітей цієї вікової категорії, які проживають у Києві й Київській області. Ліквор отримано від 89 дітей, хворих на пневмококовий менінгіт, із 7 дорозорних регіонів України. Використовували класичні бактеріологічні методи і ПЛР. Дослідження чутливості збудника проводили стосовно

13 протимікробних препаратів. Визначали особливості серотипового складу пневмококів при носійстві й гнійному менінгіті в дітей та їх відповідність серотипам, антигени яких входять до складу пневмококової кон'югованої вакцини ПКВ-13.

Встановлено, що загальна поширеність назофарингеального носійства *S. pneumoniae* в дітей віком від 6 міс. до 5 років становить 53,8% (95% ДІ: 50,2–57,4). Соціальна активність дітей істотно впливає на цей показник. Так, у «домашніх» дітей вона становить 42,1%, у дітей, які відвідують дошкільні навчальні заклади, – 60,4%, у вихованців будинків дитини – 95,6%.

Як показали результати досліджень, серед серотипів, виявлених при назофарингеальному носійстві в цій віковій категорії, тільки 30% не входять до складу ПКВ-13 (рис. 1.2).

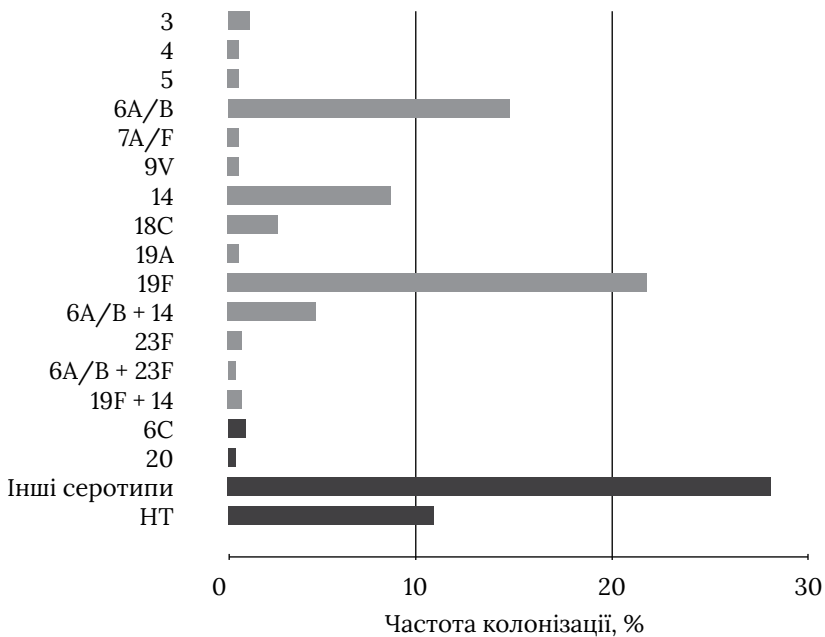


Рис. 1.2. Розподіл серотипів пневмококів у здорових дітей віком до 5 років при назофарингеальному носійстві
(сірий – вакцинні серотипи, чорний – серотипи, що не входять до складу ПКВ)

Збудником пневмококових менінгітів у зазначеній віковій категорії в 93,2% випадків були ті самі серотипи пневмококів, які колонізують носоглотку здорових дітей (рис. 1.3).

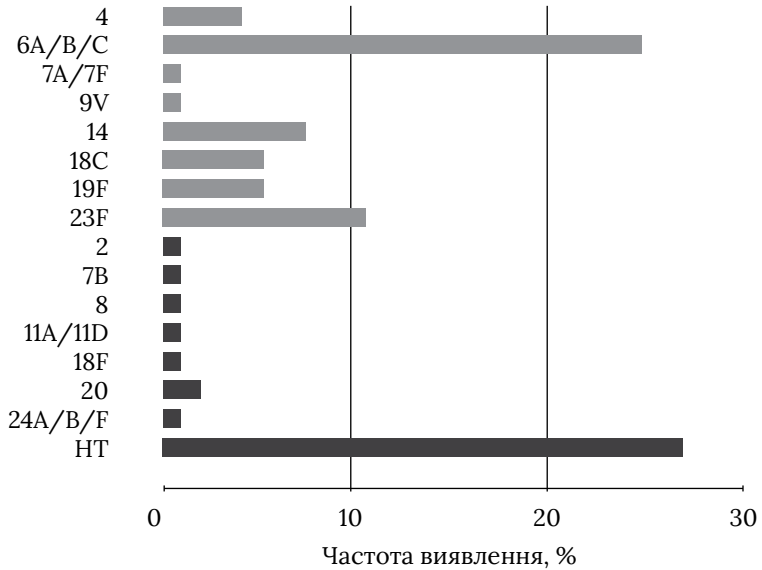
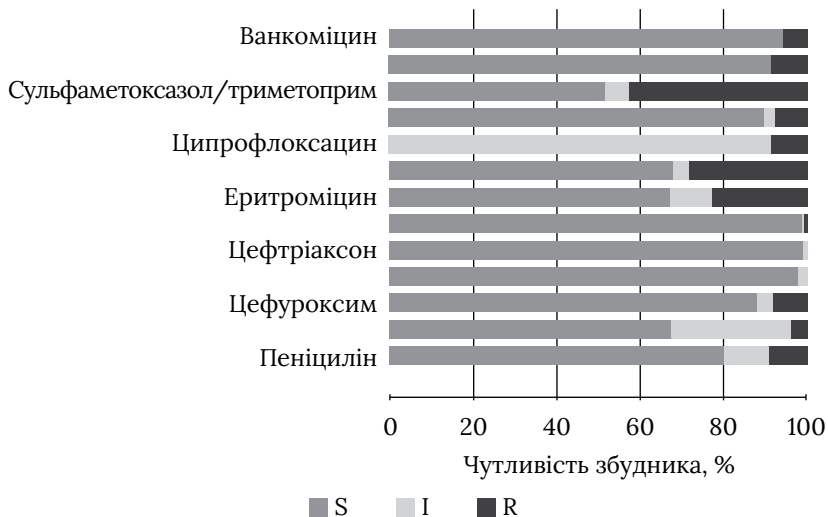


Рис. 1.3. Розподіл серотипів пневмококів, виділених із ліквору дітей віком до 5 років при гнійному менінгіті (сірий – вакцинні серотипи, чорний – серотипи, що не входять до складу ПКВ)

Ізоляти із серотипами, які входять до складу ПКВ-13, становили 65,5% (92,6% у вихованців будинків дитини).

Ізоляти пневмокока ($n = 180$), виділені з носоглотки здорових дітей цієї вікової категорії, мали високий рівень резистентності до протимікробних препаратів (рис. 1.4).



Drug	S (%)	I (%)	R (%)
Пеніцилін	80,0	10,6	9,4
Амоксицилін/клавуланат	67,3	28,3	4,4
Цефуроксим	87,8	3,3	8,9
Цефотаксим	97,8	2,2	0,0
Цефтріаксон	98,9	1,1	0,0
Меропенем	99,4	0,0	0,6
Еритроміцин	67,3	9,4	23,3
Азитроміцин	67,8	3,9	28,3
Ципрофлоксацин	0,0	91,1	8,9
Левофлоксацин	89,5	2,2	8,3
Сульфаметоксазол/триметоприм	51,7	5,0	43,3
Хлорамфенікол	90,6	0,0	9,4
Ванкоміцин	93,3	0,0	6,7

Рис. 1.4. Чутливість пневмококів, виділених із носоглотки дітей віком до 5 років, до протимікробних препаратів
(S – чутливі ізоляти пневмокока, I – помірно резистентні, R – резистентні)

Особливо мультирезистентними до протимікробних препаратів виявилися серотипи 14, 6A/B, 19F та НТ, які разом становлять 59,3% при бактеріоносійстві та 67,4% – при менінгіті. Несприятлива ситуація стосовно антибіотикорезистентності пневмококів в Україні – важливий аргумент на користь вакцинації, що є дієвим засобом подолання цього загрозливого явища.

Висока частота носійства серотипів *S. pneumoniae* в дітей віком до 5 років, які спричиняють небезпечні для життя інвазивні захворювання (зокрема, гнійний менінгіт), високий рівень антибіотикорезистентності пневмококів, що ускладнює проведення емпіричної терапії, обґрунтовують доцільність швидкого впровадження ПКВ із найбільшим складом серотипів пневмокока для планової вакцинації дітей в Україні.

Результати проведених досліджень дають змогу прогнозувати високу ефективність вакцинації для запобігання носійству пневмококів та розвитку інвазивних пневмококових захворювань у дітей. Вакцинація проти пневмокока – кандидат номер один для введення в календар профілактичних щеплень в Україні. Однак планову вакцинацію поки що відкладено лише через низький рівень охоплення щепленнями проти основних інфекцій чинного календаря.

Ротавірусна інфекція теж належить до таких, яким можна запобігти шляхом вакцинації. У 33 країнах світу (17%) проводять щеплення проти ротавірусної інфекції. В Україні, за даними статистичного управління МОЗ, захворюваність на гострі кишкові інфекції (ГКІ) поступається лише гострим респіраторним захворюванням та вітряній віспі, тобто в цьому рейтингу посідає 3-тє місце. Кожен рік на гострі кишкові інфекції в Україні хворіє близько 50 тис. дітей. Змінилася етіологічна структура ГКІ. Згідно з даними офіційної статистики МОЗ України, у 2005 р. причиною ГКІ були шигели та сальмонели (майже 20%) і ротавіруси (до 4%), а в 2011 р. – 5,2 і 19,3% відповідно. У глобальному масштабі в етіологічній структурі гострих гастроентеритів переважають віруси, серед яких лідером є ротавіруси. Відзначається близько 600 тис. летальних випадків у дітей віком до 5 років, при цьому до 80% випадків смерті припадає на країни, що розвиваються. Як у розвинених країнах, так і в тих, що розвиваються, частка ротавірусної інфекції серед причин гострого гастроентериту до впровадження вакцинації становила майже 40%.

Україна в 2006 р. приєдналася до Глобальної мережі епіднадзора за ротавірусною інфекцією (Global Rotavirus Surveillance Network) з метою визначення тягаря цієї інфекції в дітей для системи охорони здоров'я. Із грудня 2006 р. за підтримки ВООЗ було розпочато дослідження частоти ротавірусної інфекції в госпіталізованих дітей віком до 5 років у двох центрах України – Києві (більш північна частина України) й Одесі (південна частина; національний координатор проекту – Л.І. Чернишова).

Дослідження проводили за стандартним протоколом, затвердженим ВООЗ. Антиген ротавірусу визначали методом імуноферментного аналізу. Генотипування позитивних зразків здійснювали за допомогою напівгніздової мультиплексної ОТ-ПЛР (RT-PCR) у референс-лабораторії ВООЗ (Велика Британія, Лондон, (2007); Республіка Білорусь, Мінськ (із 2008 р.).

За період із грудня 2006 р. по грудень 2015 р. проводили спостереження за станом 20 932 дітей віком до 5 років, госпіталізованих в інфекційні відділення міст Києва й Одеси з діагнозом гострого гастроентериту, за протоколом ВООЗ. На наявність ротавірусу обстежено

18 384 (87,33%) дитини віком до 5 років, тобто переважно більшість дітей, які поступали в стаціонар із діагнозом ГКІ.

Протягом усіх років спостереження причиною майже 50% госпіталізацій дітей цієї вікової категорії слугувала ротавірусна інфекція; крім того, в окремі роки в м. Києві частота госпіталізацій підвищувалася навіть до 70%.

В Україні серед 6 країн Європейського регіону, які входять до Глобальної мережі епіднагляду за ротавірусною інфекцією, спостерігалася найвища частота ротавірусної діареї серед госпіталізованих дітей віком до 5 років. Відзначено чіткі сезонні коливання частоти госпіталізації, які не змінювалися роками. Пік захворюваності на ротавірусну інфекцію припадав на осінньо-зимовий період (рис. 1.5).

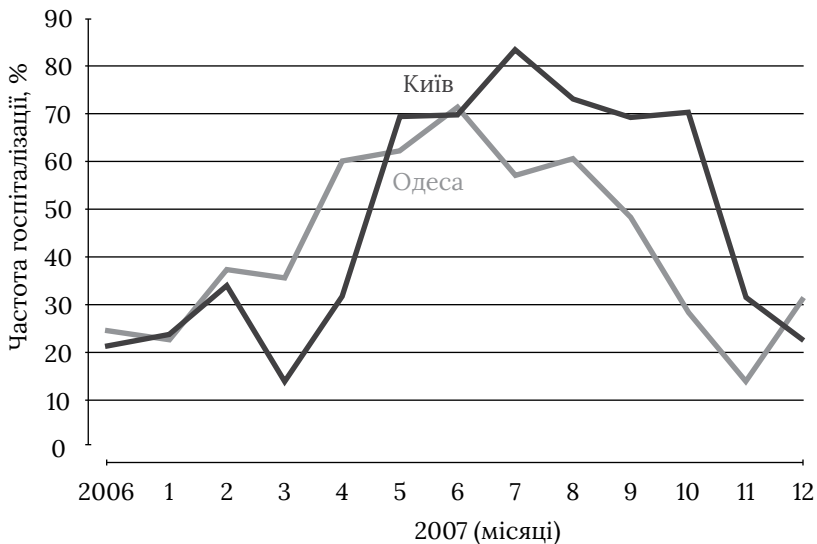


Рис. 1.5. Частота виділення ротавірусу в містах Києві та Одесі залежно від періоду року
(власні дослідження; проект МОЗ України за підтримки ВООЗ)

У всі роки спостереження 50% випадків ротавірусної інфекції, яка була причиною госпіталізації, припадала на дітей перших 2 років життя. Перебіг ротавірусного гастроентериту за шкалою Везикарі у більшості дітей характеризувався як тяжкий. При ротавірусній інфекції достовірно вищою є частота епізодів діареї ($p \leq 0,01$) та блювання ($p \leq 0,01$); тривалість блювання у днях довша ($p \leq 0,05$), а прояви дегідратації тяжчі ($p \leq 0,01$).

Характеристику генотипів ротавірусів, які слугували причиною гострого гастроентериту та госпіталізації дітей, у різні роки спостереження наведено в табл. 1.2 і 1.3.

**Таблиця 1.2. Динаміка основних генотипів ротавірусів
(абс. число/%) у дітей, госпіталізованих у лікарні м. Києва
протягом 2007–2015 рр.**

Генотип	2007 (n = 49)	2008 (n = 54)	2009 (n = 68)	2010 (n = 93)	2011 (n = 48)	2012 (n = 82)	2013 (n = 99)	2014 (n = 89)	2015 (n = 100)
G1 P8	20/ 59,2	6/ 11,1	27/ 39,7	25/ 26,9	4/ 8,3	8/ 9,76	7/7	8/ 10,1	21/21
G2 P4	2/ 4,1	15/ 27,8	1/ 1,5	20/ 21,5	3/ 6,6	9/ 10,79	6/6	3/ 5,5	1/1
G3 P8	3/ 15,8	12/ 22,2	25/ 36,8	8/ 8,6	1/ 2,1	8/ 9,75	7/7	2/ 2,24	2/2
G4 P8	3/ 15,8	17/ 31,5	8/ 11,8	22/ 23,7	39/ 81,3	57/ 69,51	70/ 70	73/ 81,81	60/ 60
G9 P8	8/ 16,3	17/ 31,5	2/ 2,9	7/ 7,5	-	-	4/4	2/ 2,24	8/8
Рідкісні	-	7/ 12,9	-	-	-	-	6/ 6%	-	8/8

**Таблиця 1.3. Динаміка основних генотипів ротавірусів
(абс. число/%) у дітей, госпіталізованих у лікарні м. Одеси
протягом 2007–2015 рр.**

Генотип	2007 (n = 39)	2008 (n = 62)	2009 (n = 64)	2010 (n = 99)	20 11 (n = 50)	2012 (n = 100)	2013 (n = 101)	2014 (n = 100)	2015 (n = 99)
G1 P8	22/ 54,4	32/ 51,6	2/ 3,4	9/ 9,2	5/10	21/21	19/19	29/ 29	47/ 47,5
G2 P4	2/ 5,1	12/ 19,3	15/ 23,4	18/ 18,2	3/6	6/6	7/7	30/ 30	18/ 18,2
G3 P8	1/ 2,6	1/ 1,6	15/ 23,4	50/ 50,5	8/16	16/16	5/5	2/2	-
G4 P8	12/ 30,8	14/ 22,6	2/ 3,1	16/ 16,2	34/68	55/ 55,0	59/ 59	30/ 30	27/ 27,3
G9 P8	-	1/ 1,6	3/ 4,7	1/ 1,0	-	-	3/3	3/3	1/1
Рідкісні	-	-	5/ 7,8	-	-	-	6/6	6/6	6/6

Як видно з цих таблиць, в усі роки спостереження в обох центрах визначалися переважно чотири генотипи ротавірусів: G1 P8, G2 P4, G3 P8, G4 P8. Разом за вказаний період вони становили 83,4%. Такі ж дані отримано при дослідженні 210 зразків фекального матеріалу, взятих у дітей з діареєю із 6 регіонів України протягом 2006–2009 рр. (І.В. Дзюблик). Ротавіруси чотирьох наведених вище генотипів у 88,5% випадків слугували причиною захворюваності із 1973 по 2003 р., за даними досліджень, проведених у країнах Азії та Африки.

Таким чином, результати досліджень показали, що ротавірусна інфекція впродовж 10 років спостереження в Україні незмінно залишається основною причиною госпіталізації дітей віком до 5 років із проявами ГКІ. Гострий гастроентерит ротавірусної етіології характеризується значно тяжчою клінічною картиною, ніж ГКІ, де ротавірус було виключено. Суттєвих змін у генотипах за цей період не виявлено, лише періодично спостерігалася зміна домінантного штаму. Саме проти цих генотипів ротавірусів ефективні розроблені вакцини. У країнах, де введено вакцини проти ротавірусної інфекції (Rotarix у 2006 р. та RotaTeq у 2008 р.), суттєво знизилася частота ротавірусних гастроентеритів. У Вірменії, яка є членом Глобальної мережі епіднадзора за ротавірусною інфекцією, після введення в Національний календар щеплень двох доз моновалентної вакцини проти ротавірусу частота госпіталізацій дітей із ротавірусним гастроентеритом знизилася на 62%, а з тяжкими формами – на 79%. У Республіці Молдова, яка також входить до Глобальної мережі епіднадзора за ротавірусною інфекцією, частота госпіталізації дітей із цією інфекцією знизилася із 45 до 14%.

Наші дані й досвід інших країн обґрунтовують введення планової вакцинації проти ротавірусної інфекції в Україні. У разі досягнення 95% рівня охоплення основними щепленнями календаря буде можливим розгляд питання про обов'язкове застосування цих вакцин.

Папіломавірусна інфекція. Ще одна вакцина на черзі для введення в Національний календар щеплень – вакцина проти ВПЛ. Це комбінована вакцина, яка захищає від деяких типів ВПЛ, що передаються статевим шляхом, і призначена для профілактики раку шийки матки. ВПЛ типів 16 і 18 спричиняють майже 70% випадків раку шийки матки у світі, ВПЛ типів 6 і 11 – розвиток гострих кондилом (генітальних бородавок).

За даними Національного канцерреєстру 2004–2005 рр., в Україні 6 жінок помирають від раку шийки матки кожний день; смертність удвічі перевищує світові показники; 15% жінок жуть менше 1 року після встановлення діагнозу.

Існують різні підходи до впровадження щеплень проти ВПЛ. Так, Велика Британія – єдина країна, яка впровадила програму шкільної вакцинації. Тільки 9 країн Європи (Данія, Німеччина, Греція, Італія, Люксембург, Нідерланди, Португалія, Іспанія, Велика Британія) вакцинують за бажанням пацієнтів безкоштовно, ще три країни (Бельгія, Франція, Швеція) здійснюють щеплення із частковою оплатою. В Україні зареєстровано дві вакцини проти ВПЛ.

Актуальною для України є і **менінгококова інфекція**, яку можна контролювати засобами імунoproфілактики. Для цієї інфекції характерні висока частота ускладнень і висока смертність. У США менінгококова інфекція в 11–19% випадків спричинює соматичні та неврологічні ускладнення, до 10–14% випадків інфекції є фатальними; серед осіб віком 15–24 роки летальність вища, ніж в інших вікових групах. В Україні летальність від менінгіту становить **15,7%** (у 2010 р. померло 103 хворих; показник смертності – 0,226 на 100 тис. населення), серед померлих 75,7% – це діти віком до 17 років. При менінгококовому сепсисі летальність перевищує 40%.

Виокремлюють 5 клінічно значимих серогруп менінгококів – А, В, С, Y та W-135. Поширеність змінюється в часі й географічно. В Україні переважає серогрупа В (рис. 1.6).

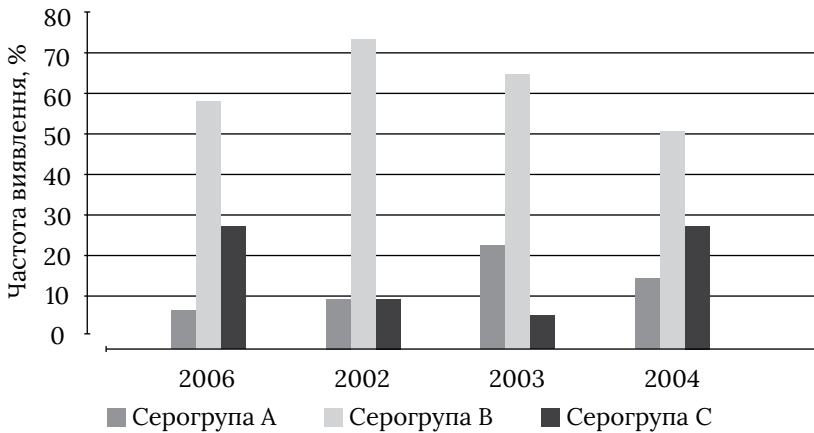


Рис. 1.6. Динаміка виділення серогруп менінгокока в дітей віком до 5 років у м. Києві
(Л.І. Чернишова, А.В. Бондаренко, 2005)

У кон'юговані чотиривалентні вакцини проти менінгокока не входять антигени серогрупи В, але, як видно з рис. 1.6, частота випадків, спричинених серогрупами А і С, в Україні в окремі роки становить 50%. Тобто вакцина, яка містить серогрупи А, С, W-135 та Y, може *знизити тягар менінгококової інфекції на 50%*. Із 2013 р. у країнах Західної Європи зареєстрована кон'югована моновакцина проти менінгокока серогрупи В.

На черзі до введення в календар профілактичних щеплень в Україні можуть бути щеплення проти **вітряної віспи**, яка за частотою посідає в Україні 2-ге місце після ГРВІ, і щеплення проти **зрину**. Ці щеплення включено в національні календарі імунізації різних країн Європи.

При вирішенні питання про введення нових вакцин у календар враховуються фінансові можливості країни, а також економічна ви-

года. В Україні ще не звикли рахувати, скільки коштує збережене життя людини, тоді як в інших країнах такі розрахунки проводять. Збільшення тривалості життя на **10 років** перетворюється на додатковий **1%** приросту річного доходу на душу населення (D. Bloom, 2005; S.W. Roush, T.V. Murphy, 2007).

Поза сумнівом, імунізація – одне із найбільш економічно ефективних сучасних досягнень у галузі охорони здоров'я. Це одна з тих рідкісних послуг, яка коштує дуже небагато, але при цьому дає величезні вигоди для здоров'я і благополуччя всього населення.

За розрахунками ВООЗ, від початку реалізації Ініціативи з глобальної ліквідації поліомієліту (1998) 5 млн осіб, які можуть сьогодні ходити, за відсутності Ініціативи були б паралізованими через захворювання на поліомієліт. Якщо ліквідувати поліомієліт не вдасться, протягом 40 років у світі станеться 10,6 млн нових випадків захворювання, що призведе до втрати 60 млн років життя (включаючи наслідки захворювання).

Результати досліджень, проведених в 11 країнах Західної Європи, показали, що вартість лікування одного випадку захворювання на кір становить 209–480 євро, тоді як витрати на вакцинацію проти кору й контроль – 0,17–0,97 євро на одну особу.

Імунізація дає значний і масштабний економічний ефект на додаток до економії на вартості лікування. Вона захищає від тривалих фізичних та психічних наслідків захворювань, а отже, від обмежень можливості завершити освіту, пройти професійне навчання і працювати.

Ефективну політику в галузі охорони здоров'я та пов'язані з нею витрати слід розглядати як інвестиції, а не як просто витрати. Міцне здоров'я стимулює розвиток економіки, хвороби, навпаки, виснажують її.

Моніторинг ефективності впровадження нових вакцин у практику

Імунізацію проти *Hib*-інфекції було впроваджено в календар профілактичних щеплень в Україні наприкінці 2006 р. (три дози на першому році життя та одна доза – на другому). Після введення нових вакцин важливо оцінити ефективність імунізації.

Вакцинопрофілактику оцінюють за трьома групами критеріїв, наведеними нижче.

Рівень охоплення щепленнями дає змогу опосередковано оцінити стан популяційного імунітету. Об'єктивними критеріями якості вакцинного препарату, а також стану захищеності колективу проти того чи іншого захворювання є показники імунологічної (клінічної) та епідеміологічної ефективності.

Імунологічна ефективність вакцини й ефективність імунізації як профілактичного заходу – різні поняття. В англійській літературі імунологічну ефективність називають *efficacy*, епідеміологічну – *effectiveness*. Під **імунологічною ефективністю** прийнято розуміти властивість препарату викликати імунну відповідь у щепленого,

під ефективністю імунізації – розходження показників захворюваності в групі щеплених і нещеплених осіб. Імунологічна ефективність відповідає на запитання «Чи працює вакцина?», епідеміологічна – «Чи захищає щеплення людей?».

Імунологічну ефективність останнім часом перевіряють під час контролюваних досліджень 2-ї або 3-ї фази клінічних випробувань нової вакцини. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, масові серологічні дослідження можна проводити з метою вдосконалення тактики імунізації. Наприклад, під час нещодавнього спалаху захворюваності на кір (2006–2007) в Україні серологічні дослідження виявили високий відсоток сприйнятливих осіб віком 17–30 років, що спонукало до проведення додаткової імунізації проти кору в цій віковій категорії.

Для оцінювання **епідеміологічної ефективності** використовують як когортні дослідження, так і метод «випадок-контроль». За допомогою методу «випадок-контроль» оцінюють ефективність вакцинації в групах осіб (на окремих територіях), де зареєстровані випадки відповідних захворювань. Кожний випадок захворювання порівнюють індивідуально за ознакою щеплення з відповідними випадками відсутності захворювання в осіб, ідентичних за віком, статтю, умовами проживання тощо.

Цей метод уперше було використано в Україні з метою оцінювання ефективності Hib-вакцинації для профілактики пневмоній (Л.І. Чернишова, А.В. Бондаренко, Ф.І. Лапій, І.С. Сичова). У «випадок» включали дітей віком до 2 років, госпіталізованих із діагнозом пневмонії, які за віком могли отримати щеплення проти Hib-інфекції. Для кожного «випадку» обирали чотири дитини такого ж віку (± 14 днів), які перебували на обліку в тій самій поліклініці, що й «випадок». Відбір дітей здійснювали в 7 лікарнях м. Києва і 4 лікарнях м. Дніпропетровська, де частота госпіталізації дітей із пневмоніями найвища. За підозри на пневмонію всім дітям проводили рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Для кожного пацієнта із груп «випадок» та «контроль» збирали вакцинальний анамнез. Дослідження проводили з квітня 2007 р. до червня 2009 р.

У досліджувану групу було включено 188 випадків рентгенологічно підтвердженої пневмонії, 735 дітей увійшли до групи «контроль». Підраховували співвідношення вірогідності виникнення (odds ratio) рентгенологічно підтвердженої пневмонії у вакцинованих серед «випадків» порівняно з дітьми такого ж віку («контроль»). Ефективність Hib-вакцинації (VE) для профілактики рентгенологічно підтвердженої пневмонії оцінювали як $1 - (\text{odds ratio для вакцинації})$.

Вважали, що розходження показників не є випадковим, якщо рівень значимості $p < 0,05$, тобто достовірність відсутності розходжень показників захворюваності у двох групах спостереження не перевищує 5%. Для більш точного оцінювання коефіцієнту епідеміологічної ефективності вакцинації визначали його довірчий інтервал (ДІ). При цьому коефіцієнт епідеміологічної ефективності не може бути меншим за нижню довірчу межу. Це дає змогу стверджувати, що в інших дослідженнях ефективності вакцинації будуть отримані аналогічні результати.

Дослідження було ухвалено Етичним комітетом МОЗ України. Його результати залежно від отриманих доз наведено в табл. 1.4.

Таблиця 1.4. Ефективність НіВ-кон'югованої вакцини для профілактики рентгенологічно підтвердженої пневмонії

Схема вакцинації	Odds ratio (95% ДІ)*	VE (95% ДІ)**
Одна чи дві дози до 7 міс. життя	0,51 (0,31–0,84)	49 (16–69)
Три дози до 7 міс. життя із четвертою дозою після 12 міс. життя чи без неї	0,44 (0,27–0,74)	56 (26–73)
Інші схеми вакцинації в дітей із пропущеними дозами	0,49 (0,29–0,85)	51 (15–71)

* Odds ratio для вакцинації серед «випадків» порівняно з «контролем».

** VE (vaccine effectiveness) було розраховано як 1- odds ratio.

Згідно з даними табл. 1.4, ефективність щеплень 1–2 дозами НіВ-кон'югованої вакцини щодо запобігання розвитку рентгенологічно підтвердженої пневмонії в дітей до 2 років була 49% (95% ДІ: 16–69%). Захист від рентгенологічно підтвердженої пневмонії був вищим у разі отримання дітьми трьох або чотирьох доз **вакцини зі значним перекриванням довірчих інтервалів. Унаслідок порушення схеми вакцинації ефективність імунізації знижувалася (як при отриманні 1–2 доз вакцини).**

Для визначення впливу НіВ-вакцинації на смертність від інвазивних захворювань у дітей віком до 1 року було вивчено дані офіційної статистики МОЗ України щодо абсолютної кількості й показників смертності від пневмонії, септицемії та гнійного менингіту в цій віковій категорії на 10 тис. народжених живими за період із 2004 по 2008 р. (рис. 1.7).



Рис. 1.7. Смертність дітей віком до 1 року від інвазивних захворювань (на 10 тис. народжених живими)

Як видно з рис. 1.7, суттєве зниження (у 1,5–2 рази) показника смертності дітей віком до 1 року (на 10 тис. народжених живими) від пневмонії, септицемії та гнійних менінгітів було зафіксовано після введення вакцинації проти *Hib*-інфекції. Загалом смертність від інвазивних захворювань знизилася на 25%.

За останній рік нічого нового не було впроваджено в лікування та профілактику інвазивних захворювань, крім щеплення проти *Hib*-інфекції, що могло б вплинути на зниження смертності. Як показує практика, не стало більше антибіотиків, не підвищилася чутливість збудників до антибіотиків, не проводилася вакцинація проти пневмококової інфекції. Тому зниження смертності дітей від інвазивних захворювань після введення в календар профілактичних щеплень в Україні *Hib*-вакцинації свідчить про те, що в етіології цих захворювань значне місце належало саме *Hib*-інфекції.

Таким чином, ефективність *Hib*-вакцинації для профілактики пневмонії в дитячому віці до 2 років є високою. Отримані дані засвідчили доцільність продовження планової імунопрофілактики дітей від *Hib*-інфекції в Україні.

1.3.4. Класифікація препаратів для активної імунопрофілактики

Усі імунобіологічні препарати, призначені для проведення щеплень, поділяють на дві групи:

1) моновалентні – якщо імунобіологічний препарат призначений для захисту від однієї інфекційної хвороби, наприклад моновалентна вакцина проти краснухи, або проти гепатиту В, або проти вітряної віспи, або проти туберкульозу (БЦЖ);

2) комбіновані – якщо імунобіологічний препарат призначений для створення захисту від двох та більше інфекційних хвороб, наприклад вакцина АКДП, вакцина КПК та ін.

Живі вакцини

Живі вакцини – імунобіологічні препарати, виготовлені з атенуйованих штамів мікроорганізмів (бактерій, вірусів, рикетсій) зі стійкою авірулентністю.

Живі вакцини, хоч і є більш імуногенними, мають низку *недоліків* порівняно з інактивованими:

- їх введення може призвести до генералізації інфекційного процесу в осіб з імунодефіцитом;
- вони надзвичайно чутливі до підвищення температури навколишнього середовища під час зберігання;
- їх не можна застосовувати для імунізації вагітних;
- теоретично припускається реверсія вірулентності вакцинних штамів мікроорганізмів та поширення їх у навколишньому середовищі.

Інактивовані (неживі, вбиті) вакцини

Інактивовані вакцини – імунобіологічні препарати, що містять інактивовані збудники інфекційних захворювань.

Інактивації мікроорганізмів для вакцин досягають різними фізичними (температура, радіація, ультрафіолетове опромінення) або хімічними (спирт, формальдегід) шляхами. При виборі шляху інактивації враховують надійність досягнення необоротної інактивації та мінімізацію ушкодження протективного антигена або антигенів.

Якщо вакцина представлена вбитим, але цілним мікроорганізмом, то її називають *корпускулярною*: цілюноклітинною (целюлярною) – у разі бактеріального походження, цілюновірусною – у разі вірусного походження вакцини.

Якщо інактивована вакцина містить розщеплений мікроорганізм, то вона належить до *спліт-вакцин*.

Анатоксини

Анатоксини – імунобіологічні препарати, що містять інактивовані екзотоксини збудників інфекційної хвороби. Як протективний антиген використовують основний фактор патогенності захворювання – токсин. Після введення анатоксину в реципієнта формується антитоксичний імунітет.

Найчастіше для отримання анатоксину інактивацію токсинів здійснюють за допомогою формаліну. У цьому випадку протективний антиген не втрачає імуногенності.

Дифтерійний та правцевий анатоксини є токсинами білкової природи, які втратили свою токсичність у процесі детоксикації формальдегідом. Анатоксини мають відносно низьку імуногенну активність, тому на практиці їх використовують в адсорбованому вигляді з додаванням ад'ювантів, тобто речовин, які значно підвищують імуногенну активність антигенів. Як ад'ювант для дифтерійного та правцевого анатоксинів зазвичай використовують солі алюмінію.

Хімічні вакцини

До хімічних вакцин належать вакцини, які містять протективні антигени, отримані з мікроорганізмів хімічним шляхом.

Вакцини, до складу яких входять окремі протективні антигени, називають *субодичними*. Такі вакцини позбавлені баластних антигенів, а містять лише антигени, необхідні для створення специфічного захисту.

Рекомбінантні вакцини

Рекомбінантні вакцини отримують методами генної інженерії. Суть методу: гени вірулентного мікроорганізму, які відповідають за синтез протективних антигенів, вмонтовують у геном якогось нешкідливого мікроорганізму. Останній під час культивування продукує і нагромаджує відповідний антиген.

Прикладом може бути рекомбінантна вакцина проти гепатиту В, ротавірусної інфекції, папіломавірусної інфекції (профілактика раку шийки матки).

1.3.5. Склад препаратів для активної імунопрофілактики

До складу вакцин входять не лише мікроорганізми та їхні протективні антигени, а й багато інших компонентів: ад'ювант; рідинна основа; консерванти та стабілізатори (в інактивованих вакцинах консервантом зазвичай слугує мертіюлят у концентрації менше ніж 0,1 мг/мл; баластні речовини.

Ад'ювант (від лат. *adjuvants* – допомагати) – з'єднання або комплекс речовин, який використовують для посилення імунної відповіді на введення вакцини. Основною властивістю більшості ад'ювантів є здатність депонувати антиген, тобто адсорбувати його на своїй поверхні і тривалий час зберігати в організмі, що збільшує тривалість його контакту із клітинами імунної системи, посилюючи стимуляцію антигенпрезентувальних клітин (макрофаги, дендритні клітини, клітини Лангерганса та ін.), що необхідно для ініціації формування імунної відповіді. Також ад'юванти на основі ліпосом дають змогу забезпечити доставку вакцинних антигенів в лімфоїдні органи. Як ад'юванти використовують неорганічні (фосфати алюмінію і кальцію, кальцію хлорид та ін.) й органічні (агар, гліцерин, протаміни тощо) речовини. Ад'юванти, використовувані для вироблення вакцин, є безпечними.

Крім антигенів та ад'ювантів до складу вакцин входять **стабілізатори** – речовини, що забезпечують стабільність антигена (запобігають його розпаду). Їх широко застосовують у фармацевтичній промисловості й медицині (альбумін, сахароза, лактоза). Для виготовлення вакцин використовують лише стабілізатори, зареєстровані в Державній фармакопеї. Вони не впливають на розвиток ускладнень після вакцинації.

Також у вакцини додають **консерванти** – речовини, що забезпечують стерильність вакцин. Вони входять до складу не всіх вакцин, переважно багатодозових. Найчастіше консервантом є мертіюлят (*ортоетилртутьтіосаліцилат натрію*, $C_9H_9HgNaO_2S$) – органічна сполука ртуті ароматичного ряду. Інші назви: тимеросал, тіомерсал, мерторган, мерзонін.

Мертіюлят набув поширення у фармакології завдяки своїм антисептичним, бактерицидним і фунгіцидним властивостям. Його використовують як консервант у вакцинах, препаратах імуноглобулінів, протиотрутах, алергенах для проведення шкірних проб (у тому числі в туберкуліні), очних і назальних препаратах. В організмі мертіюлят розпадається на етилмеркурій та тіосаліцилат. Період напіввиведення сполук ртуті з крові після щеплення в немовлят становить 3,7 доби. Через 30 діб кількість сполук ртуті в крові повертається на довакцинальний рівень.

Варто зазначити, що кількість стабілізатора чи допоміжної речовини на кілька порядків менша, ніж та, що може спричинити побічну дію. Так, кількість канаміцину в одній дозі ОПВ становить не більше ніж 30 мкг, тоді як терапевтична доза вимірюється в міліграмах на 1 кг маси тіла. Уміст мертіюляту в одній дозі вакцини для профілактики

гепатиту В становить 0,025 мг, в одній дозі вакцини АКДП – 0,005 мг, тоді як доза, що може завдати шкоди організму, – 75 мг на 1 кг маси тіла. Уміст формальдегіду в рідкій інактивованій вакцині для профілактики поліомієліту не перевищує 0,1 мг в одній дозі, тоді як шкідлива доза становить 100 мг на 1 кг маси тіла.

Живі вакцини не містять ад'ювантів і консервантів.

1.3.6. Шляхи введення препаратів для активної імунопрофілактики

Різні вакцини потребують різних шляхів введення.

Підшкірні ін'єкції зазвичай використовують для введення несорбованих препаратів (вакцини КПК, менингококової та інших полісахаридних вакцин). Місцем ін'єкції є передньозовнішня поверхня стегна або зовнішня поверхня плеча.

Внутрішньошкірно вводять вакцину БЦЖ і туберкулін (алерген туберкульозний).

Перорально призначають ОПВ, вакцину проти ротавірусної інфекції.

Внутрішньом'язовий шлях введення є основним для сорбованих та інактивованих препаратів (АКДП, АДП, вакцина проти гепатиту В, інактивовані вакцини проти грипу). На сьогодні встановлено, що введення вакцин у сідничні м'язи (верхній зовнішній квадрант) є небезпечним через можливе ушкодження нервових стовбурів у разі їх аномального розташування, яке спостерігається у 5% дітей. Більше того, у ділянці сідниць переважає жирова тканина. Уведення вакцинного препарату в жирову тканину значно ослаблює всмоктування антигена й може негативно вплинути на формування поствакцинального імунітету. Тому основним місцем ін'єкції слід вважати передньозовнішню поверхню стегна, де м'яз розташований неглибоко і немає нервових стовбурів.

Необхідно дотримуватись того шляху введення, який зазначений в інструкції для застосування конкретної вакцини. У разі порушення способу введення значно підвищується ризик розвитку несприятливих реакцій та ускладнень. Прикладом може бути утворення холодного абсцесу при підшкірному, а не внутрішньошкірному введенні вакцини БЦЖ.

1.3.7. Зберігання вакцин та анатоксинів. Холодовий ланцюг

Холодовий ланцюг. Термостабільність вакцин.

Забезпечення безпечності щеплень

Вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний слід зберігати і транспортувати з дотриманням відповідних температурних умов холододового ланцюга, зазначених в інструкціях для їх застосування.

Холодовий ланцюг – безперервно функціонуюча система, яка забезпечує оптимальний температурний режим зберігання і транспортування на всіх етапах переміщення вакцин, анатоксинів та алергену

туберкульозного від фірми-виробника до споживача, що є необхідною та обов'язковою умовою збереження показників якості (ефективності й безпечності), визначених і затверджених сертифікатом якості, який надається підприємством-виробником.

Зберігання препаратів за підвищеної температури призводить до зменшення кількості життєздатних мікробних клітин у живих бактеріальних та вірусних вакцинах; заморожування адсорбованих препаратів – до десорбції антигенів, що зумовлює значне зниження їх імуногенності, порушення фізико-хімічної структури білків, зниження активності діючої речовини.

Недотримання умов зберігання і транспортування може спричинити не лише ослаблення лікувально-профілактичних властивостей вакцин та анатоксинів, а й виникнення несприятливих побічних та неспецифічних проявів.

При визначенні режиму зберігання і транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного слід керуватися інструкціями для їх застосування.

Оптимальною для зберігання і транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного є температура від 2 до 8 °С.

Зберігати ОПВ рекомендують у замороженому стані за температури від -15 до -25 °С відповідно до інструкції для її застосування. У разі зберігання і транспортування вакцини в температурному режимі від 2 до 8 °С термін її придатності становить 6 міс.

Категорично не допускається заморожування адсорбованих вакцин, вакцин проти гепатиту В, розчинників для ліофілізованих вакцин. Вакцини потрібно зберігати у захищеному від світла місці.

Ліофілізовані вакцини слід використовувати разом із розчинником, виготовленим одним підприємством-виробником.

Основні складники холодового ланцюга:

- спеціально підготовлений персонал, який забезпечує обслуговування холодильного обладнання, зберігання і постачання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного до закладів охорони здоров'я України;
- холодильне обладнання та транспортні засоби, що забезпечують належні умови для зберігання і транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного;
- контроль дотримання необхідного температурного режиму на всіх його етапах.

Рівні холодового ланцюга:

1-й – підприємство – виробник вакцини, анатоксину та алергену туберкульозного;

2-й – склади оптового зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного (регіональні);

3-й – районні й міські заклади охорони здоров'я (територіальні);

4-й – кабінети щеплень закладів охорони здоров'я (дільничні лікарні, амбулаторії, дитячі поліклініки, пологові будинки).

На всіх рівнях холодового ланцюга обов'язково проводять реєстрацію в журналах обліку отримання, умов зберігання і подальшого переміщення вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного до споживача з обов'язковою реєстрацією імунобіологічних препаратів за торговою назвою, кількістю доз, номером серії, терміном придатності, датою отримання, умовами зберігання і транспортування, показаннями карток-індикаторів, індикаторів заморожування та реєстраційних приладів (терморегистратори, термотестери) із зазначенням прізвища відповідальної особи.

Показники термотестерів, терморегистраторів та термографів у вигляді температурних графіків і таблиць зберігають разом із журналом реєстрації температури для подальшої звітності.

На всіх рівнях холодового ланцюга повинні працювати спеціалісти, призначені керівником закладу, із чітко визначеними професійними обов'язками відповідно до займаної посади.

Обладнання холодового ланцюга:

1) холодильні кімнати (камери) – для зберігання і пакування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного. Завантаження холодильної кімнати має забезпечувати вільну циркуляцію повітря по всьому об'єму кімнати (камери);

2) морозильні камери – для вакцин, зберігання яких, згідно з інструкцією для застосування, має відбуватися в замороженому стані, а також для заморожування та зберігання холодоелементів;

3) морозильники – для заморожування холодоелементів;

4) побутові холодильники – для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного на 3-му і 4-му рівнях холодового ланцюга;

5) термоконтейнери – ємності різного розміру з термоізолювального матеріалу, які герметично закриваються кришкою:

– термоконтейнери ємністю понад 10 дм³ мають забезпечувати температурний режим зберігання і транспортування від 2 до 8 °С не менше ніж 48 год при постійній температурі навколишнього середовища 43 °С та від 8 до 2 °С не менше ніж 10 год при постійній температурі навколишнього середовища -30 °С;

– термоконтейнери ємністю менше ніж 10 дм³ мають забезпечувати температурний режим зберігання і транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного від 2 до 8 °С не менше ніж 24 год при постійній температурі навколишнього середовища 43 °С та від 8 до 2 °С не менше ніж 10 год при постійній температурі навколишнього середовища -20 °С;

6) медична сумка-холодильник – для забезпечення температурного режиму від 2 до 8 °С. Внутрішня поверхня сумки має бути вкрита матеріалом, що уможливило проведення дезінфекції;

7) холодоелемент – ємність із герметично закритою пробкою, яка заповнюється водою або спеціальною рідиною. Для транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного впродовж 1 год холодоелемент попередньо протягом не менше ніж 1-3 год зберігають у холодильнику (температура холодоелемента має становити

від 2 до 8 °С). Якщо час транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного триватиме понад 1 год, холодоелемент заморожують у морозильній камері (температура холодоелемента має становити від -18 до -20 °С). При перенесенні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного у термоконтейнери для транспортування холодоелемент кондиціонують. Для запобігання прямому контакту вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного із холодоелементами між ними розміщують термоізоляційний матеріал (повітряні пакети, картон, пінопласт);

8) термоіндикатори:

- контрольна картка-індикатор (далі – картка-індикатор) – часовий інтегратор температури, що застосовується для моніторингу температури та фіксації температурного впливу на препарат. Картка-індикатор має чотири термочутливі віконця-індикатори (А, В, С, D), місце для запису інформації про вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний – торгової назви, підприємства-виробника, дати відправлення, дати отримання та видачі препарату, назви закладу охорони здоров'я, показань віконць-індикаторів. Віконця поступово реагують на підвищення температури, змінюючи колір із білого на блакитний. Картка-індикатор містить інструкцію для застосування і таблицю, що пояснює показання віконць-індикаторів;
- індикатор заморожування (далі – індикатор), який застосовують для контролю за температурним режимом транспортування і зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, чутливих до заморожування. Індикатор містить капсулу із фарбувальним розчином, яка руйнується, якщо понад 1 год температура становила 0 °С;
- електронний індикатор заморожування Freez-teg, який контролює температуру навколишнього середовища та покаже на дисплеї факт впливу температури нижче ніж 0 °С протягом 10 хв;

9) терморегистратори – засіб контролю температурного режиму на всіх рівнях холодового ланцюга при зберіганні й транспортуванні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного;

10) термограф – прилад для безперервної реєстрації температури в холодильному обладнанні;

11) термометри – засіб контролю температурного режиму при зберіганні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного. Термометри мають бути сертифіковані й повірені;

12) термотестер – електронний пристрій багаторазового застосування для незалежного контролю температури з можливістю документування отриманих даних в електронному, паперовому або іншому вигляді. Робочий діапазон температур – від -30 до +50 °С, дискретність проведення вимірювань температури – від 1 до 60 хв залежно від попереднього регулювання. Термотестер має етикетку з інформацією про дату виготовлення та серійний номер, який має збігатися з номером, зафіксованим у пам'яті цього пристрою. Використовують тільки термотестери, що пройшли перевірку відповідно до вимог чинного законодавства.

Вимоги до зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного

При зберіганні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного слід дотримуватися таких загальних правил:

- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний треба зберігати за температури, вказаної в інструкціях для їх застосування;
- розчинники для вакцин потрібно зберігати за температури 2–8 °С з метою запобігання підвищенню температури вакцини під час її розбавлення;
- вакцини, які потребують зберігання в замороженому стані, слід зберігати в морозильних камерах за температури від -15 до -25 °С для 1–2-го рівнів холодового ланцюга;
- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний потрібно розміщувати так, щоб до кожної упаковки був доступ охолодженого повітря;
- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний слід розміщувати так, щоб препарат із меншим терміном придатності використовувався в першу чергу.

Для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного використовують морозильні й холодильні камери, холодильні шафи. Загальний об'єм холодильного обладнання 1-го рівня холодового ланцюга залежить від кількості препаратів. Пакування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного в термоконтейнери для транспортування здійснюють у холодильних кімнатах (камерах).

Холодильне обладнання, призначене для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, слід використовувати тільки за призначенням. Сумісне їх зберігання з іншими лікарськими засобами і сторонніми матеріалами, а також зберігання у дверцях холодильників є неприпустимим.

Для наступних рівнів холодового ланцюга (2–4-й рівні) загальний об'єм холодильного обладнання має забезпечувати належне зберігання всієї кількості вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, що перебуває на цьому рівні. Розрахунок об'єму зберігання проводять з урахуванням співвідношення геометрії упаковки препарату (об'єм упаковки в см³) до загального об'єму холодильного обладнання.

На всіх рівнях холодового ланцюга керівником закладу має бути затверджений план екстрених заходів на випадок виникнення аварійних ситуацій.

Вимоги до транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного

Транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного потрібно здійснювати в термоконтейнерах разом із відповідними картками-індикаторами, індикаторами заморожування та термотестерами рефрижераторним транспортом за температури від 2 до 8 °С.

Завантаження препаратів у термоконтейнери здійснюють у холодильній камері (приміщенні для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного). У виняткових випадках його проводять за кімнатної температури в термін, що не перевищує 10 хв.

Холодоеlementи кондиціонують до появи в них рідини й вільного переміщення льоду всередині. У термоконтейнері перевіряють наявність засобів контролю температури. Термоконтейнери мають бути справними й можуть використовуватися багаторазово.

Підприємство-виробник і склади оптового зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного повинні мати достатню кількість термоконтейнерів, холодоеlementів, карток-індикаторів, індикаторів заморожування і термотестерів для забезпечення контролю належних умов транспортування імунобіологічних препаратів до споживача.

Термоконтейнер поміщають у картонну коробку, яка запобігає його псуванню. На коробку наносять етикетку з написами «Вакцина! Терміновий вантаж», а також «Не заморожувати!» для вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, заморожування яких неприпустиме.

Підприємство-виробник і склади оптового зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного (1-й і 2-й рівні холодового ланцюга) зобов'язані забезпечити їх транспортування з дотриманням холодового ланцюга за допомогою рефрижераторного транспорту.

Після отримання вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний негайно розміщують у холодильному обладнанні, перевіряючи показання засобів контролю.

На 2-му рівні холодового ланцюга відповідальна особа повинна мати узгоджений графік постачання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного на 3-й рівень і контролювати терміни їх придатності, не допускаючи відвантаження препаратів із терміном придатності менше ніж 1 міс.

Транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного до лікувально-профілактичних закладів (3-й та 4-й рівні холодового ланцюга) здійснюють у термоконтейнерах; їх зберігання аналогічне такому на 1-му й 2-му рівнях.

Контроль дотримання умов холодового ланцюга

Контроль дотримання умов холодового ланцюга проводять за показаннями реєстраційних приладів стаціонарного холодильного обладнання і рефрижераторного транспорту, карток-індикаторів, температурних індикаторів, індикаторів заморожування, термотестерів та записів у журналі реєстрації температури, форма якого наведена в додатку 1 до Порядку відпуску громадянам вакцин та анатоксинів через аптечну мережу. Реєстрацію температури проводять двічі на добу й засвідчують підписом відповідальної особи.

Посадові особи, відповідальні за зберігання, транспортування і використання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, зобов'язані проводити регулярний контроль дотримання належних умов холодового ланцюга. Для цього кожна транспортна тара має бути

забезпечена необхідними засобами контролю, у тому числі термотестером. Картки-індикатори й індикатори заморожування розміщують у нижній та верхній частинах транспортної тари. Термоіндикатори мають зберігатися разом із партією вакцини, анатоксину та алергену туберкульозного, з якою вони надійшли.

З метою постійного моніторингу забезпечення належних температурних умов транспортування і зберігання мікробних імунобіологічних препаратів (МІБП) відповідальні особи на кожному рівні холодового ланцюга звітують 1 раз на квартал перед регіональними закладами Державної санітарно-епідеміологічної служби.

Вони повинні розробити план екстрених заходів у разі виникнення непередбачених обставин порушення холодового ланцюга, який затверджує керівник закладу (2–4-й рівні).

У разі виникнення аварійних ситуацій на всіх рівнях холодового ланцюга слід негайно інформувати територіальні заклади Державної санітарно-епідеміологічної служби, а Департамент імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДП «Державний експертний центр МОЗ України» – протягом 24 год.

Правила приймання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного

Отримувач вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного повинен бути заздалегідь (не менше ніж за 2 доби) поінформований про їх прибуття до пункту призначення. Інформація має містити дані щодо назви МІБП, форми випуску та серії, кількості, дати прибуття.

У пункті призначення потрібно створити умови для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного відповідно до вимог холодового ланцюга й інструкцій для їх застосування. Після прибуття їх необхідно терміново помістити до холодильного обладнання. При цьому отримувач обов'язково перевіряє показники карток-індикаторів, індикаторів заморожування і термотестерів, оскільки він є відповідальним за якість та кількість МІБП.

У разі порушення вимог холодового ланцюга (на будь-якому етапі) отримувач має право вимагати складання відповідного акта та/або відмовитися від отримання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного (у разі грубого порушення режиму зберігання чи транспортування) або вимагати перевірку їхньої якості за рахунок підприємства-постачальника, що відправляє (зберігав) зазначені препарати.

Про всі випадки порушення умов холодового ланцюга отримувач сповіщає Департамент імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДП «Державний експертний центр МОЗ України» і територіальні заклади Державної санітарно-епідеміологічної служби.

Вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний необхідно вилучити з обігу в разі:

- порушення умов транспортування;
- порушення умов зберігання;

- порушення якості упаковки;
- зміни фізичних властивостей МІБП;
- закінчення їх терміну придатності.

Представник підприємства-постачальника повинен брати участь у процесі прийняття рішення про вилучення з обігу або повернення продукції на склад.

Дотримання належного режиму зберігання контролюють спеціалісти, які здійснюють цю функцію згідно з посадовими обов'язками.

Форма акта приймання-передавання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного наведена в додатку до цього Порядку.

Правила обліку вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного

На всіх рівнях холодового ланцюга необхідний повний та регулярний облік вакцин і розчинників, анатоксинів та алергену туберкульозного, що зберігаються.

Відомості щодо кожного МІБП мають містити щонайменше:

- торгову назву вакцини, анатоксину та алергену туберкульозного;
- форму випуску;
- номер серії;
- термін придатності;
- кількість доз;
- найменування і місцезнаходження підприємства-виробника;
- найменування та місцезнаходження постачальника;
- кількість отриманих і кількості відправлених (використаних) вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного;
- кількість отриманого й відправленого (використаного) розчинника, залишок препаратів після відправлення, дату отримання і відправлення (використання) кожної вакцини, анатоксину та алергену туберкульозного.

Заклади 1–3-го рівнів холодового ланцюга повинні мати затверджений керівником план екстрених заходів із вилучення відправленої продукції та надання вичерпної інформації Департаменту імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДП «Державний експертний центр МОЗ України» про розподіл вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного.

1.4. Календар профілактичних щеплень в Україні

Календар профілактичних щеплень в Україні – нормативно-правовий акт центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики в галузі охорони здоров'я, яким встановлюються перелік обов'язкових профілактичних щеплень та оптимальні строки їх проведення. Він включає обов'язкові профілактичні щеплення з метою запобігти розвитку дифтерії, кашлюку, кору, поліо-

мієліту, правця, туберкульозу. Інші обов'язкові щеплення визначають відповідно до наказу МОЗ України № 595 від 16.09.2011 для певних груп населення:

- вакцинація за віком;
- вакцинація осіб із порушенням календаря профілактичних щеплень;
- вакцинація ВІЛ-інфікованих осіб;
- вакцинація за станом здоров'я;
- вакцинація осіб після ало-/аутотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин;
- вакцинація на ендемічних й ензоотичних територіях і за епідемічними показаннями.

Обов'язковим профілактичним щепленням підлягають окремі категорії працівників у зв'язку з особливостями виробництва або виконуваної ними роботи.

У разі загрози виникнення особливо небезпечної інфекційної хвороби або масового поширення небезпечної інфекційної хвороби на відповідних територіях та об'єктах можуть проводитися обов'язкові профілактичні щеплення проти цієї інфекційної хвороби.

З метою специфічної профілактики інфекційних хвороб особи, які бажають зробити щеплення зареєстрованими в Україні МІБП, можуть зробити такі щеплення за направленням лікаря.

1.4.1. Вакцинація за віком

Обов'язкові профілактичні щеплення наведено в табл. 1.5.

Таблиця 1.5. Календар профілактичних щеплень

Вік	Щеплення проти					
1 день		гепатиту В ²				
3-5 днів	туберкульозу ¹					
1 міс.						
2 міс.		гепатиту В ²	дифтерії, кашлюку, правця ³	поліо-мієліту ⁴	гемо-фільної інфекції ⁵	
4 міс.			дифтерії, кашлюку, правця ³	поліо-мієліту ⁴	гемо-фільної інфекції ⁵	
6 міс.		гепатиту В ²	дифтерії, кашлюку, правця ³	поліо-мієліту ⁴		

Вік	Щеплення проти					
					гемо- фільної інфекції ⁵	кору, краснухи, паротиту ⁶
12 міс.						
18 міс.			дифтерії, кашлюку, правця ³	поліо- мієліту ⁴		
6 ро- ків			дифтерії, правця ³	поліо- мієліту ⁴		кору, краснухи, паротиту ⁶
14 ро- ків				поліо- мієліту ⁴		
16 ро- ків			дифтерії, правця ³			
26 ро- ків			дифтерії, правця ³ (надалі – кожні 10 років)			

1.4.2. Вакцинація осіб із порушенням календаря профілактичних щеплень

Вакцинація осіб із порушенням термінів планової вакцинації за віком – одна з проблем, яка виникає в практичній діяльності лікарів-педіатрів. Наказ МОЗ України № 595 від 16.09.2011 містить розділ, що стосується вакцинації таких осіб. На сьогодні в Україні існують два варіанти проведення щеплення дитині:

- 1) щеплення вакцинами, які держава надає безкоштовно;
- 2) щеплення вакцинами, які можна придбати за власні кошти.

Причини порушення календаря профілактичних щеплень:

- протипоказання до проведення вакцинації – гострі захворювання або загострення хронічних захворювань;
- відмова батьків від вакцинації за віком;
- вакцинація осіб, які прибули з країн, де існують відмінності щодо календаря щеплень;
- нерегулярні поставки вакцин, що призводить до тимчасової неможливості провести вакцинацію за віком.

Основні принципи імунізації осіб із порушенням календаря профілактичних щеплень

1. Забезпечити дитині захист від інфекційних хвороб у мінімально можливий термін.

2. При вирішенні питання про щеплення осіб із порушенням календаря профілактичних щеплень необхідно планувати вакцинацію з дотриманням мінімальних інтервалів.

3. Не слід знову розпочинати серію вакцинацій, якщо була пропущена доза, незалежно від того, скільки часу минуло. Необхідно ввести дози, яких не вистачає за графіком, із дотриманням мінімальних інтервалів.

4. Потрібно одночасно вводити вакцини проти кількох інфекційних хвороб, які дитина мала отримати до цього віку за умови, що їх одночасне введення не суперечить інструкції для застосування вакцини.

5. Надавати перевагу комбінованим вакцинам для зменшення ін'єкційного навантаження та збільшення прихильності до отримання щеплень.

6. Надавати можливість вибору – щеплення вакцинами, які держава надає безкоштовно, або вакцинами, придбаними із позабюджетних джерел фінансування.

7. При виборі схеми вакцинації необхідно керуватися інструкцією виробника для застосування вакцини.

Одними з основних принципів проведення вакцинації осіб із порушенням календаря профілактичних щеплень є дотримання мінімальних інтервалів. У наказі МОЗ України № 595 від 16.09.2011 мінімальні інтервали між уведенням вакцин від окремих інфекцій відрізняються від зазначених у попередніх наказах. Для коректного використання мінімального інтервалу під час складання графіків щеплення таких осіб важливим є правильне розуміння мінімального інтервалу, визначення якого наведене у цьому наказі.

Мінімальний інтервал – інтервал, який допускається до введення вакцини проти однієї інфекції особам із порушенням календаря профілактичних щеплень (табл. 1.6). Уведена чергова доза вакцини з меншим, ніж мінімальний, інтервалом не зараховується.

Таблиця 1.6. Мінімальні інтервали між уведенням вакцин для профілактики однієї інфекційної хвороби

Вакцини, анатоксини	Мінімальний інтервал між дозами		
	1-ша – 2-га дози	2-га – 3-тя дози	3-тя – 4-га дози
Для дітей віком від 3 міс. до 6 років 11 міс. 29 днів			
АКДП ¹ , АаКДП ¹	1 міс.	1 міс.	6 міс.
АДП	1 міс.	9 міс.	–
Проти поліомієліту ²	1 міс.	1 міс.	6 міс.
Проти гепатиту В ³	1 міс.	1 міс.	–

Вакцини, анатоксини	Мінімальний інтервал між дозами		
	1-ша - 2-га дози	2-га - 3-тя дози	3-тя - 4-га дози
Проти кору, епідемічного паротиту, краснухи ⁴	1 міс.	-	-
НіВ-вакцина ⁵	1 міс.; другу дозу не вводять, якщо першу дозу введено у віці від 12 міс. до 4 років 11 міс. 29 днів	6 міс.; третю дозу не вводять, якщо другу дозу введено у віці від 12 міс. до 4 років 11 міс. 29 днів	-
<i>Для дітей віком від 7 до 17 років 11 міс. 29 днів</i>			
АДП-М ⁶	1 міс.	6 міс.	-
Проти кору, паротиту, краснухи	1 міс.	-	-
Проти гепатиту В ³	1 міс.	1 міс.	-
Проти поліомієліту ²	1 міс.	1 міс.	6 міс.

¹ Вакцину АаКДП та АКДП використовують для щеплення дітей віком до 6 років 11 міс. 29 днів. Щеплення дітей віком до 7 років із порушенням цього календаря призначає лікар з таким розрахунком, щоб дитина встигла отримати чотири дози вакцини проти кашлюку до 6 років 11 міс. 29 днів. У разі неможливості вводять стільки доз, скільки дитина встигне отримати до виповнення зазначеного віку.

² Якщо остання доза вакцинного комплексу (перша ревакцинація) проти поліомієліту збігається з віком проведення ревакцинації у 6 років або 14 років, перша ревакцинація зараховується як ревакцинація за віком у 6 років або в 14 років. Щеплення дітей із порушенням цього календаря призначає лікар з таким розрахунком, щоб дитина встигла отримати чотири дози вакцини проти поліомієліту до 17 років 11 міс. 29 днів. У разі неможливості вводять стільки доз, скільки дитина встигне отримати до виповнення зазначеного віку. Для проведення першого та другого щеплення незалежно від віку використовують ІПВ. Особам віком понад 18 років вакцинацію проводять за епідемічними показаннями.

³ Якщо дитина не отримала першу дозу вакцини проти гепатиту В в пологовому стаціонарі або родопомічному закладі, вакцинацію проводять в амбулаторних закладах охорони здоров'я в будь-якому віці (лише для дітей, народжених у 2002 р. та пізніше). Якщо вакцина-

- цію розпочинають у віці понад 2 міс. з використанням комбінованих вакцин, до складу яких входить вакцина проти гепатиту В, щеплення планують з урахуванням мінімального інтервалу між дозами. Вакцинацію проти гепатиту В вважають завершеною після отримання особою щонайменше трьох доз. Діти, які не були раніше щеплені проти гепатиту В, повинні отримати повний курс вакцинації до віку 12 років.
- ⁴ Дітям, які не були вакциновані проти кору, епідемічного паротиту чи краснухи за віком у 12 міс. й у 6 років, щеплення розпочинають у будь-якому віці до 17 років 11 міс. 29 днів. Дитина повинна отримати дві дози з дотриманням мінімального інтервалу. Уведення другої дози вакцини КПК передбачене за віком у 6 років. Якщо першу дозу вакцини КПК вводять менше ніж за 1 міс. до виповнення 6 років, то другу дозу вводять не раніше ніж через 1 міс.
- ⁵ Вакцинацію проти *Hib*-інфекції проводять дітям віком до 4 років 11 міс. 29 днів. У старшому віці вакцинація показана лише особам із групи ризику (відповідно до положень глави 4 розділу II календаря профілактичних щеплень).
- ⁶ Дітям віком понад 7 років і дорослим, які раніше не були щеплені або не мають даних щодо вакцинації, проводять щеплення АДП-М тричі (інтервал між першим і другим щепленнями має становити 30–45 днів, між другим і третім – 6–12 міс.). Ревакцинацію дітей віком 15–18 років, які отримують щеплення поза цим календарем, здійснюють із мінімальним інтервалом 3 роки після останнього щеплення для профілактики дифтерії та правця.

Одночасне введення вакцин

Під одночасним введенням вакцин розуміють можливість введення більше ніж однієї вакцини в один день або за одне відвідування медичного закладу для проведення щеплень, у різні анатомічні ділянки тіла і не змішані в одному шприці.

Результати досліджень та великий клінічний досвід забезпечують наукове підґрунтя такого підходу. Одночасне введення всіх вакцин, вакцинація щодо яких передбачена календарем профілактичних щеплень за віком, збільшує ймовірність того, що дитина, підліток чи дорослий отримують захист від кількох інфекційних захворювань.

Дослідження, проведені під час спалаху кору, показали, що приблизно 1/3 тих, хто захворів, серед невакцинованих, які за віком мали бути вакциновані, могли б сформувати протективний імунітет, якби вакцину КПК ввели одночасно з іншими вакцинами.

Одночасне введення вакцин є важливим також за умов браку часу, наприклад перед поїздкою за кордон або вступом до дитячого колективу.

За деякими винятками, одночасне введення живих та інактивованих вакцин супроводжується сероконверсією. При цьому частота виникнення побічних ефектів не зростає порівняно з тим, якби вакцини вводили окремо.

Планове призначення всіх відповідних до віку доз вакцини одночасно рекомендується для осіб, у яких немає протипоказань на момент проведення щеплень.

Вакцини КПК та проти вітряної віспи можна вводити одночасно. Жива ослаблена вакцина проти грипу (LAIV) не заважає формуванню імунної відповіді на КПК або вакцини проти вітряної віспи при одночасному їх уведенні.

Одночасне застосування пневмококової полісахаридної вакцини (ППВ) та інактивованої вакцини проти грипу зумовлює оптимальну імунну відповідь без зростання частоти побічних ефектів.

Безпечним та ефективним є одночасне введення вакцини АаКДП (зі зменшеним умістом дифтерійного анатоксину) і тривалентної інактивованої вакцини проти грипу.

Під час планування щеплень із застосуванням окремих вакцин або анатоксинів для профілактики різних інфекційних хвороб необхідно дотримуватися особливостей, наведених нижче.

Особливості одночасного застосування вакцин та/або анатоксинів

Поєднання препаратів для щеплення	Можливе поєднання
Дві та більше інактивовані вакцини та/або два анатоксини	Вакцини можна вводити одночасно в різні ділянки тіла або з будь-яким інтервалом між дозами ¹
Живі вакцини + інактивовані вакцини або анатоксини	
Дві та більше живі вакцини для парентерального введення (крім БЦЖ) ²	Вакцини можна вводити одночасно в різні ділянки тіла або з інтервалом не менше ніж 1 міс.
Комбінація вакцини БЦЖ з іншими вакцинами	Щеплення вакциною БЦЖ не проводять в один день з іншими вакцинами. Інші профілактичні щеплення можна здійснювати з інтервалом не менше ніж 1 міс. до або після щеплення вакциною БЦЖ (крім вакцинації проти гепатиту В)

¹ Відповідно до інструкції для застосування вакцин та/або анатоксинів.

² У разі потреби лікар має право ввести всі вакцини й анатоксини, передбачені календарем профілактичних щеплень (крім БЦЖ), за одне відвідування закладу охорони здоров'я, здійснюючи ін'єкції в різні ділянки тіла за умови, що це не суперечить інструкції для застосування конкретної вакцини. В іншому випадку лікар планує такі щеплення з урахуванням мінімальних інтервалів між уведенням вакцин та/або анатоксинів.

1.4.3. Вакцинація осіб за станом здоров'я

Вакцинація за станом здоров'я є обов'язковою в медичному супроводі пацієнтів із високим ризиком виникнення та тяжкого перебігу інфекції, щеплення для профілактики якої не передбачені в главі 1 розділу II календаря профілактичних щеплень (табл. 1.7; витяг із чинного наказу).

Таблиця 1.7. Щеплення осіб за станом здоров'я

Щеплення	Схема щеплення	Показання	Примітка
Проти грипу	Щорічно. Дозволена для щеплення дітям із 6-місячного віку	ВІЛ-інфекція	Відповідно до глави 3 розділу II календаря профілактичних щеплень*
		Цукровий діабет	
		Первинні імунodefіцити (селективний дефіцит IgA, дефіцит субкласів IgG, транзиторна гіпогаммаглобулінемія, дефект системи фагоцитозу, дефект системи комплементу)	
		Хронічні захворювання печінки (у тому числі фіброз та цироз печінки)	
		Бронхіальна астма	
		Ураження нирок (хронічна ниркова недостатність або нефротичний синдром)	
		Хронічні захворювання легень (уроджені аномалії, набуті хвороби, муковісцидоз)	
		Хронічні ураження серцево-судинної системи (уроджені та набуті вади серця, кардіоміопатія)	

Щеплення	Схема щеплення	Показання	Примітка
		Функціональна чи ана- томічна аспленія (у тому числі серпопо- дібно-клітинна анемія)	
		Трансплантація кісткового мозку	Відповідно до глави 5 розділу II календаря
		Тривале вживання ацетилсаліцилової кислоти. Лімфома. Множинна мієлома. Лейкемія	Щеплення про- водять не ра- ніше ніж через 4 тиж. після закінчення іму- носупресивної терапії (хіміо- терапії) і в разі збільшення кількості грану- лоцитів та лім- фоцитів у периферичній крові понад 1000 клі- тин/мкл ($>1,0 \times 10^9$ /л)
Проти пневмо- кової інфекції	Щеплення кон'югова- ною вакци- ною або не- кон'югова- ною поліса- харидною вакциною проводять відповідно до інструк- ції для за- стосування вакцин	ВІЛ-інфекція	Відповідно до глави 3 розділу II календаря
		Ураження нирок (хро- нічна ниркова недо- статність або нефро- тичний синдром)	
		Первинні імунодефі- цити (дефект системи комplementу, зокрема ранніх компонентів – C1, C4, C2, C3, селек- тивний дефіцит IgA)	

Щеплення	Схема щеплення	Показання	Примітка
		Бронхіальна астма	Щеплення проводять у разі контрольованого перебігу захворювання
		Функціональна чи анатомічна аспленія (у тому числі серпоподібно-клітинна анемія)	Щеплення проводять за 2 тиж. до планової спленектомії або якомога швидше після неї
		Хронічні захворювання печінки (у тому числі фіброз та цироз печінки)	
		Назальна лікворея	
		Цукровий діабет 1-го типу	
		Хронічні захворювання легень (уроджені аномалії, набуті хвороби, муковісцидоз) та бронхоектатична хвороба	
		Туберкульоз (інфікування мікобактерією туберкульозу)	
		Хронічні ураження серцево-судинної системи (уроджені та набуті вади серця, клапанів, кардіоміопатії)	
		Лімфома. Множинна міелома. Лейкемія. Хвороба Ходжкіна	Щеплення проводять за 2 тиж. до початку імуносупресивної терапії або через 3 міс. після її закінчення

Щеплення	Схема щеплення	Показання	Примітка
		Імуносупресивна гормональна терапія (відповідно до Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень, затвердженого цим наказом)	Щеплення проводять за 2 тиж. до початку імуносупресивної терапії або після її закінчення
		Трансплантація кісткового мозку	Відповідно до глави 5 розділу II календаря
		Трансплантація органів	Відповідно до глави 5 розділу II календаря
Проти Ніб-інфекції	Щеплення проводять не вакцинованим раніше дітям	Первинні імунодефіцити (дефект системи комплементу, зокрема ранніх компонентів – С1, С4, С2, С3, селективний дефіцит ІgА)	
		Хронічні захворювання легень (уроджені аномалії, набуті хвороби, муковісцидоз) та бронхоектатична хвороба	
		Лімфома. Множинна міелома. Лейкемія	
		Хвороба Ходжкіна	Щеплення проводять за 2 тиж. до початку імуносупресивної терапії або через 3 міс. після її закінчення
		Трансплантація кісткового мозку	Відповідно до глави 5 розділу II календаря

Щеплення	Схема щеплення	Показання	Примітка
		Трансплантація органів	Відповідно до глави 5 розділу II календаря
Проти менінгококової інфекції	Щеплення проводять полісахаридною вакциною дітям віком понад 2 роки одноразово. Щеплення кон'югованою вакциною проводять дітям віком до 2 років	Функціональна чи анатомічна аспленія (у тому числі серпоподібно-клітинна анемія)	
		Первинні імунodefіцити (дефект системи комплементу – ранніх і пізніх компонентів (C1, C4, C2, C3, C5–C9), пропердину, фактора В)	
Проти гепатиту В	Щеплення проводять не вакцинованим раніше дітям	Хронічні ураження печінки (інфекційного та неінфекційного походження)	
		Трансплантація органів та тканин	Відповідно до глави 5 розділу II календаря
		Проведення гемодіалізу	
		Багаторазові довготривалі переливання донорської крові або її препаратів	
		Потреба в планових оперативних втручаннях	
Проти гепатиту А	Щеплення проводять дітям віком понад 1 рік двічі з інтервалом 6 міс.	Хронічні ураження печінки (інфекційного та неінфекційного походження)	
		Трансплантація печінки	Оптимальним є проведення щеплень до трансплантації або через 6 міс. після неї

Щеплення	Схема щеплення	Показання	Примітка
Проти вітряної віспи	Щеплення проводять, починаючи з 9-місячного віку, двома дозами з рекомендованим інтервалом 8 тиж. (мінімальний інтервал – 4 тиж.)		

* Далі – календаря.

1.4.4. Щеплення, які проводять на ендемічних та ензоотичних територіях і за епідемічними показаннями

1. **Ендемічна територія** – територія, у межах якої протягом тривалого часу реєструються непоодинокі випадки захворювання населення на певну інфекційну хворобу (табл. 1.8).

2. **Ензоотична територія** – територія, у межах якої протягом тривалого часу реєструються непоодинокі випадки захворювання населення на певну інфекційну хворобу, переносником якої є тварина.

3. **Епідемічні показання** – показання до проведення активної імунопрофілактики, що не передбачено вакцинацією за віком, у разі виникнення несприятливої епідемічної ситуації або загрози її виникнення, а також при можливому ризику інфікування у випадку контакту особи із джерелом інфекції.

Таблиця 1.8. Особливості проведення щеплень

Щеплення для профілактики	Терміни початку вакцинації	Терміни ревакцинації	Примітки
туляремії ¹	починаючи з 7 років	через кожні 5 років	Планову імунопрофілактику проводять окремим професійним групам й особам, які мешкають на ендемічних та ензоотичних територіях
бруцельозу ²	починаючи з 18 років	через 1 рік	

Щеплення для профілактики	Терміни початку вакцинації	Терміни ревакцинації	Примітки
гарячки Ку	починаючи з 14 років	згідно з інструкцією із застосування вакцини	Імунопрофілактику проводять за епідпоказаннями
кліщового енцефаліту	починаючи з 4 років	щороку протягом 3 років	
чуми ³	починаючи з 2 років	згідно з інструкцією про застосування вакцини	Імунопрофілактику проводять за епідпоказаннями
черевного тифу ⁴	починаючи з 7 років	через 2 роки	Імунізація проводиться у разі визначення території неблагополучною за 2–3 місяці до епіпідйому за рішенням головного державного санітарного лікаря відповідної території
грипу ⁵	згідно з інструкцією із застосування вакцини	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
жовтої гарячки	починаючи з 9 місяців. Згідно з інструкцією із застосування вакцини	не проводиться	Імунізація проводиться за 10 днів до виїзду особам, які виїжджають у країни, ендемічні з цієї інфекції
сказу ⁶	при зверненні по медичну допомогу з приводу укусів, подряпин, ослизнення хворими або підозрілими щодо захворювання на сказ тваринами	згідно з інструкцією із застосування вакцини	Планову імунопрофілактику проводять особам з групи ризику захворювання на сказ. Проводиться курс щеплень вакциною і антирабійним імуноглобуліном

Щеплення для профілактики	Терміни початку вакцинації	Терміни ревакцинації	Примітки
дифтерії ⁷	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
правця	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
гепатиту А ⁸	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
поліомієліту ⁹	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
кору ¹⁰	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
епідемічного паротиту ¹⁰	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
краснухи ¹⁰	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
менінгокової інфекції ¹¹	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
гепатиту В ¹²	за епідпоказаннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	

сибірської виразки ³	за епідока- заннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
вітряної віспи	за епідока- заннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	
кашлюку	за епідока- заннями	згідно з інструкцією із застосування вакцини	

¹ Для профілактики туляремії щепленню підлягають: персонал пунктів, підприємств із заготівлі шкур промислових тварин, їх первинної обробки; працівники овоче-, зерносховищ, цукрових заводів, елеваторів; мисливці, лісники, меліоратори; медичний персонал відділів і лабораторій особливо небезпечних інфекцій, протичумних установ, які працюють з живими культурами туляремії або зараженим матеріалом; працівники млинів, комбикормових заводів, льонозаводів, підприємств з переробки сільськогосподарської продукції та сировини тваринного походження, працівники, які працюють з фуражем, пастухи, рільники, меліоратори, геологи, будівельники, які працюють у природних осередках туляремії.

² Для профілактики бруцельозу щепленню підлягають: працівники тваринницьких господарств, неблагополучних щодо бруцельозу, незалежно від форми власності; працівники м'ясокомбінатів, забійних пунктів та інших підприємств з переробки сировини й продуктів тваринництва, до яких надходять сільськогосподарські тварини або сировина тваринного походження з господарств, неблагополучних щодо бруцельозу; спеціалісти ветеринарної медицини, які працюють з живими культурами бруцел або зараженим матеріалом, а також обслуговують господарства, неблагополучні щодо бруцельозу; інші категорії населення у разі стійкого неблагополуччя територій згідно з рішенням територіальних закладів Державної санітарно-епідеміологічної служби, надзвичайних протиепідемічних та протиєпізоотичних комісій.

³ Для профілактики чуми та сибірської виразки щепленню підлягають: працівники лабораторій відділів особливо небезпечних інфекцій лабораторних центрів та працівники лабораторій ветеринарної медицини, які працюють з живими культурами чуми/сибірської виразки або зараженим матеріалом.

⁴ Для профілактики черевного тифу щепленню підлягають: працівники водогінних та каналізаційних мереж, станцій очистки.

⁵ Для профілактики грипу щепленню підлягають: групи медичного ризику (високий ризик клінічних ускладнень грипу): особи з хро-

нічними захворюваннями дихальної та серцево-судинної систем, нирок, порушенням обміну речовин; особи віком понад 60 років; особи, які перебувають у спеціалізованих колективах (інтернатах, будинках для осіб похилого віку, будинках дитини тощо); групи епідемічного ризику (висока можливість інфікування грипом): діти загальноосвітніх закладів; персонал медичних закладів; персонал дошкільних, середніх та інших навчальних закладів, інтернатів, будинків дитини та будинків для громадян похилого віку тощо; робітники сфери послуг, торгівлі, транспорту, військові, а також особи, які перебувають у контакті з великою кількістю людей; персонал підприємств, установ, організацій (з метою запобігання спалахам інфекційних хвороб); особи, які доглядають хворих на грип удома; особи віком понад 60 років; жінки, які планують вагітність, під час епідемії грипу, вагітні.

⁶ Для профілактики сказу щепленню підлягають: працівники ветеринарних лабораторій, клінік та інших лабораторій, які працюють із вуличним вірусом сказу, мисливці, лісники, спеціалісти ветеринарної медицини, працівники боень, таксидермісти; особи, які виконують роботи з відлову й утримання бездомних тварин; працівники притулків для утримання тварин; особи при зверненні по медичну допомогу з приводу укусів, подряпин, ослизнення хворими або підозрюваними щодо захворювання на сказ тваринами.

⁷ Для профілактики дифтерії при виникненні осередку інфекції контактні особи залежно від їхнього вакцинального статусу підлягають негайній імунізації: нещеплені особи повинні одержати первинний вакцинальний комплекс (вакцинація та перша ревакцинація) препаратами згідно з віком; особи, які підлягають ревакцинації згідно з цим календарем у поточному році, повинні негайно отримати чергову ревакцинацію; особи, імунізовані згідно з цим календарем, повинні отримати додаткову дозу АД або АД-М анатоксину залежно від віку, якщо після останнього щеплення проти дифтерії пройшло не менше року.

⁸ Для профілактики гепатиту А при епідемічному підйомі захворювання щепленню підлягають: діти від 2 до 10 років, які мешкають на ендемічних територіях (середні показники захворюваності на гепатит А за останні 5 років перевищують аналогічні середні показники захворюваності по Україні більше ніж у 2 рази); персонал з обслуговування водоочисних споруд, водогінних мереж, каналізаційних систем та каналізаційних очисних споруд; особи, які беруть участь у миротворчих заходах, наданні гуманітарної допомоги тощо; особи, які подорожують до регіонів з високою ендемічністю щодо гепатиту А. При виникненні осередку захворювання на гепатит А вакцинацію контактним особам проводять протягом першого тижня.

⁹ Для профілактики поліомієліту у разі завезення чи створення загрози завезення дикого поліовірусу на територію України або виявлення дериватів його вакцинних штамів.

- ¹⁰ Для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи при виникненні осередку (наявність контактних осіб) цих інфекцій проводять вакцинацію в перші три дні від моменту контакту. Якщо минуло більше трьох днів від моменту контакту, особам, у яких відсутні клінічні прояви захворювання, з метою забезпечення імунітету на майбутнє у разі неінфікування проводять вакцинацію негайно (якомога раніше). Рішення про проведення щеплення за таких обставин приймають лікуючий лікар та пацієнт на підставі оцінки ризиків та переваг. За наявності епідемічних показань, пов'язаних із можливим ризиком інфікування у випадку контакту дитини з джерелом інфекції, дозволяється введення дози вакцини у віці від 6 місяців. У такому випадку введена доза (нульова) не зараховується як перша доза вакцинації за віком. Подальші планові щеплення проводяться згідно з календарем профілактичних щеплень дотриманням інтервалу між нульовою дозою та подальшими плановими щепленнями не менше одного місяця. Дорослим за відсутності протипоказань, що наведені в інструкції із застосування вакцини, роблять щеплення без обмежень за віком, якщо вони не хворіли на зазначені інфекції та/або не мають зазначеного в медичній документації підтвердження введення двох доз вакцини або мають негативні результати лабораторного обстеження щодо наявності специфічних антитіл IgG.
- ¹¹ Для профілактики менінгокової інфекції при епідемічному підйомі захворюваності з генералізованими формами щепленню підлягають: особи, які мешкають на ендемічних територіях; особи, які перебувають у вогнищах інфекції, спричиненої менінгококом відповідної серогрупи.
- ¹² Для профілактики гепатиту В щепленню підлягають: медичні працівники, студенти навчальних закладів, які відповідно до професійних обов'язків мають контакт з кров'ю, її препаратами та здійснюють парентеральні маніпуляції; особи, які контактували з хворими на гепатит В; реципієнти донорської крові та її препаратів; діти в дитячих будинках та будинках дитини; члени родин, у яких є хворі на гепатит В та носії вірусу гепатиту В; пацієнти з хронічними захворюваннями печінки; пацієнти, які підлягають плановому оперативному втручанням.

Рішення про проведення обов'язкових профілактичних щеплень за епідемічними показаннями на ендемічних та ензоотичних територіях приймають головний державний санітарний лікар України, головні державні санітарні лікарі Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя.

Щеплення осіб, які виїжджають за межі України, проводяться з урахуванням епідемічної ситуації в країні виїзду відповідно до рекомендацій ВООЗ.

1.4.5. Протипоказання до вакцинації

Протипоказання до вакцинації – це ситуація, за якої щеплення певною вакциною є недоцільним з декількох причин: 1) виникнення серйозної побічної реакції; 2) відсутність імунної відповіді; 3) недостатня кількість даних щодо використання певної вакцини або відсутні дослідження в даній віковій групі при даному патологічному стані. Одним із завдань медичного працівника перед вакцинацією є визначитися з наявністю протипоказань до вакцинації.

В Україні, відповідно до прийнятої практики, перелік протипоказань, застережень до вакцинації, особливостей вакцинації при різних клінічних станах розробляються НТГЕІ і після ухвалення протокольним рішенням засідання НТГЕІ надаються до МОЗ України, яке, своєю чергою, бере до уваги надані пропозиції та ухвалює рішення відповідно до процедури – наказом.

Єдиним абсолютним протипоказанням, яке можливо застосувати до всіх вакцин, є наявність в анамнезі тяжкої алергічної реакції (анафілаксії) після введення попередньої дози відповідної вакцини або до складових компонентів вакцини.

Протипоказання можуть бути постійними, такими як відома алергія на компонент вакцини, або тимчасовими, такими як гостра фебрильна хвороба. Протипоказання – рідкісний стан реципієнта. Більшість протипоказань носять тимчасовий характер, а щеплення можна провести пізніше.

При вирішенні питання наявності протипоказань до щеплень необхідно оперувати наступними термінами та поняттями в таких значеннях:

- абсолютні протипоказання – протипоказання, за яких щеплення не проводиться за жодних умов; абсолютні протипоказання можуть бути постійними та тимчасовими. Абсолютні протипоказання до введення вакцини: 1) наявність в анамнезі анафілактичної реакції на попередню дозу вакцини; 2) вагітність – протипоказане введення живих вакцин; 3) тяжка імуносупресія/імунодефіцит – протипоказане введення живих вакцин; 4) гострі захворювання з підвищенням температури тіла понад 38,00 °С – протипоказання для рутинної вакцинації; 5) гостра енцефалопатія, що розвинулася протягом 7 діб після щеплення вакциною з кашлюковим компонентом і без виявлення іншої причини енцефалопатії. Разом з тим є винятки, що визначаються ситуативно, – застереження, або вакцинація з пересторогою;
- застереження (вакцинація з пересторогою) – ситуація при якій остаточне рішення щодо щеплення приймається лікарем з урахуванням переваг над ризиками від проведення чи не проведення щеплення залежно від ситуації, що склалася, та потребує врахування додаткових критеріїв. Застереження не є протипоказанням;
- тимчасові протипоказання – протипоказання, що безпосередньо наявні в момент вирішення питання щодо проведення щеплення, мають тимчасовий характер та зникають з часом;

- постійні протипоказання – протипоказання до щеплень, що мають постійний, позитивний характер та, ймовірно, не будуть зняті впродовж життя.

При проведенні імунізації в Україні щодо застосування вакцини, протипоказань до її введення та взаємодії з іншими лікарськими засобами слід керуватися чинними наказами МОЗ України у сфері імунoproфілактики.

Протипоказання до вакцинації встановлюються лікарем, який вирішує питання щодо проведення вакцинації в момент звернення по медичну допомогу відповідно до рекомендацій, викладених в даному наказі та інших національних настановах. У разі необхідності для отримання додаткової інформації щодо верифікації діагнозу, перебігу захворювання, необхідності додаткових обстежень, лікар скеровує пацієнта до профільного спеціаліста для отримання відповідного висновку, на підставі якого згодом приймає остаточне рішення щодо проведення вакцинації.

Варто також зазначити, що іноді мають місце так звані псевдопротипоказання до вакцинації – стани, що часто сприймаються медичними працівниками як справжні протипоказання до вакцинації. Часто це неіснуючі хвороби або стани, які спростовані на сьогодні як протипоказання до вакцинації, або певні дані сімейного анамнезу. До псевдопротипоказань слід віднести такі стани, як:

- перинатальна енцефалопатія;
- стабільна неврологічна патологія, епілепсія;
- збільшення розмірів тимуса/тимомегалія;
- вроджені вади;
- дисбактеріоз;
- замісна терапія або місцеве застосування глюкокортикостероїдів;
- алергія, бронхіальна астма, алергія в сімейному анамнезі;
- атопічний дерматит;
- недоношеність, низька маса тіла при народженні;
- побічні реакції в сімейному анамнезі;
- прорізування зубів;
- хірургічне втручання, анестезія;
- жовтяниця у новонароджених;
- застуда, відтермінування вакцинації на 1-2 тижні після гострої респіраторної інфекції;
- необхідність проведення дегельментизації перед вакцинацією тощо.

Особливості вакцинації при різних клінічних станах, протипоказання та застереження приводяться в розділі 1.6. «Імунопрофілактика інфекційних хвороб в осіб із порушеннями стану здоров'я та при особливих станах» даного посібника.

1.5. Побічні реакції вакцинації, їх профілактика. Несприятливі події після імунізації

Імунізація має велику історію. Було доведено, що нічого більш надійного для профілактики інфекційних хвороб, ніж вакцинація, не розроблено. Проте за вакцинацією закріпилася слава небезпечного способу запобігання розвитку інфекційних хвороб.

Щеплення почали проводити тоді, коли ще не знали про асептику й антисептики, не надавали великого значення зберіганню і транспортуванню вакцин. Разом із вакцинами в організм потрапляла велика кількість антигенів та різноманітних допоміжних речовин. Це призводило до виникнення ускладнень, нерідко тяжких. Під час епідемій, наприклад натуральної віспи, страх перед смертельно небезпечною інфекцією переборював страх перед щепленням, і люди йшли вакцинуватися. Спад інфекційної захворюваності породжував антивакцинальну кампанію, що, своєю чергою, призводило до масових відмов від щеплення, збільшення серед населення кількості осіб, неімунних до конкретної інфекції (*зниження колективного імунітету*) і виникнення чергової епідемії. В Україні з 2009 р. збільшилася кількість відмов від щеплень. При цьому за останні роки чимало лікарів необгрунтовано розширили перелік протипоказань до вакцинації. Частина медичних працівників не проводить щеплення своїм рідним. Аналіз причин цього показує, що в користі імунопрофілактики, особливо планових щеплень, майже ніхто не сумнівається але водночас сама лише згадка про вакцинацію одразу асоціюється з побічними реакціями та ускладненнями. Страх перед щепленням існує переважно у спеціалістів різного профілю, які ніколи не займалися імунопрофілактикою ні в практичній діяльності, ні в теоретично. Багато поколінь медиків навчалися за підручниками, в яких причинами захворювань із нез'ясованою етіологією, як правило, вважалися різні фактори і часто на першому місці – гіпотетично вакцинація.

Перед впровадженням нової вакцини проводять багато досліджень й обов'язкові доклінічні (експериментальні) та клінічні випробування. У клінічних дослідженнях бере участь велика кількість вакцинованих осіб, фіксуються всі порушення стану здоров'я після вакцинації. Обов'язково контролюють процес виробництва вакцин та їх імпортування. Щеплення дозволяється проводити тільки зареєстрованими в Україні вакцинами відповідно до показань і протипоказань щодо їх проведення згідно з календарем профілактичних щеплень в Україні та Інструкцією про застосування вакцин, затвердженими в установленому порядку. За рекомендацією ВООЗ, у багатьох країнах розроблено систему постмаркетингових досліджень та моніторингу ефективності й безпечності вакцин. Моніторинг після впровадження вакцини показує, що **більшість станів, які спостерігаються в період після вакцинації, лише збіглися за часом з імунізацією.** В Україні такий моніторинг проводить Центр контролю за імунобіологічними препаратами МОЗ.

Розвиток імунології дав можливість створювати вакцини з мінімальною реактогенністю та високою ефективністю. Показано,

що для формування протективного імунітету можна вводити лише окремі антигени, а не цілі клітини мікроорганізмів.

Сучасні комбіновані вакцини дають змогу на 95% зменшити кількість антигенів, які вводять під час імунізації, що знизило частоту несприятливих ефектів. Впровадження вакцини з ацелюлярним кашлюковим компонентом суттєво зменшило кількість місцевих та загальних реакцій. Наприклад, гарячка понад 38 °С виникала у багатьох дітей після введення АКДП, через що існувала рекомендація одразу призначати жарознижувальні засоби. З уведенням ацелюлярних вакцин гарячка виникає значно рідше. Слід наголосити, що місцеві реакції не потребують доказів щодо зв'язку зі щепленням, натомість гарячка не завжди буває зумовлена вакцинацією. Гарячка, як і судоми, не має будь-яких особливостей, пов'язаних зі щепленням. Тому важливо не пропустити інші можливі причини цих чи інших змін у стані здоров'я. Причин судом у віці, в якому проводять щеплення, може бути багато. Це й інфантильні спазми – епілептичний синдром, що спостерігається у дітей віком 3–7 міс. і характеризується флексорними, екстензорними або флексорно-екстензорними спазмами, затримкою нервово-психічного розвитку, і вроджені розлади метаболізму: фенілкетонурія, гістидинурія, некетотична гіпергліцинемія, гіперорнітинемія, гемоцитрулінемія, спонгіозна дистрофія Ван Богарта (хвороба Канавана), метахроматична лейкодистрофія (хвороба Грінфілда–Шольца), глобально-клітинна лейкодистрофія (хвороба Краббе), неонатальна адренолейкодистрофія, суданогільна лейкодистрофія (хвороба Пеліцеуса–Мерцбахера), дефіцит піридоксину, дефіцит біотинідази, хвороба Лафори, церебροгепаторенальний синдром (синдром Цельвегера), органічна ацидурія, мітохондріальні енцефалопатії.

У разі застосування живих вакцин можуть розвиватися деякі симптоми тих інфекцій, проти яких проводили щеплення (наприклад, вакциноасоційований поліомієліт). Однак не можна тільки за клінічними проявами виключити поліомієліт, спричинений диким штамом поліовірусу; для цього потрібне генотипування вірусів.

Будь-яка вакцина, як і будь-який медикаментозний препарат, може зумовити тяжку алергічну реакцію. Таке трапляється дуже рідко. У разі виникнення шоку пізніше ніж через 2–3 год після щеплення слід подумати про інші види шоку, крім анафілактичного. Окрім протишовкових заходів, які майже однакові при всіх видах шоку, необхідною може бути специфічна терапія (наприклад, лікування блискавичних форм менінгококової інфекції). Характерних патологоанатомічних змін для поствакцинальних ускладнень не існує! Немає макроскопічних змін (наприклад, шоківі органи однакові при всіх видах шоку), не описано гістологічних змін, немає доказів, що інтеркурентні захворювання впливають на імунну відповідь після щеплення, і не доведено, що при цьому підвищуються ризики вакцинації.

Що в сучасних умовах можна очікувати після імунізації? Наприклад, гарячка після введення комбінованих вакцин з ацелюлярним кашлюковим компонентом, згідно з інструкцією для їх застосування, трапляється

в менше ніж 0,01% дітей. Водночас, за даними статистичного управління МОЗ України, у дітей раннього віку (період, коли проводять основні щеплення) захворювання органів дихання (ГРВІ, пневмонії), при яких гарячка виникає дуже часто, реєструють у 60–90% випадків. Згідно з інструкцією, у період після імунізації судоми з гарячкою або без неї описано в менше ніж 0,01% дітей. Хвороби нервової системи в дітей раннього віку реєструють у 8,9% випадків; частота судом при них, безперечно, вища, ніж 0,01%. Зрозуміло, що вакцина не захищає від інших інфекцій, окрім тієї, проти якої вона розроблена. Гостра респіраторна чи кишкова інфекція або інші інфекції можуть виникати у будь-який час після щеплення. Отже, у період після введення вакцини можна швидше очікувати збіг за часом інтеркурентних захворювань і різноманітних патологічних станів, ніж реакцій та ускладнень, спричинених вакцинацією.

Несприятливі події після імунізації

З метою моніторингу можливих побічних ефектів вакцин, а також порушень стану здоров'я, що можуть бути пов'язані не лише з вакциною як препаратом, а й з помилками техніки вакцинації, у світі використовують термін *adverse event following immunization* (AEFI), що українською перекладається як «несприятлива подія після імунізації» (НППІ). Відповідно до визначення ВООЗ, НППІ – будь-який несприятливий медичний прояв, який виникає після імунізації і **не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням вакцини**. Несприятливий прояв може бути будь-якою несприятливою або небажаною ознакою, змінами лабораторних показників, симптомом або захворюванням.

Виділяють п'ять основних типів НППІ:

- 1) реакція на вакцину – властивість вакцини;
- 2) помилки під час імунізації (програмні помилки) – порушення техніки підготовки і проведення вакцинації;
- 3) випадкові НППІ – випадково пов'язані з вакцинацією;
- 4) реакція на ін'єкцію (укол) – безпосередньо на введення голки (страх, біль);
- 5) невстановлені НППІ – причину визначити неможливо.

Реакція на вакцину. Лікар, який проводить імунопрофілактику, повинен ознайомитися з реакціями, яких можна очікувати після щеплення тією чи іншою вакциною. Реакція в місці ін'єкції може виникати при застосуванні будь-якої вакцини.

Місцеві реакції на вакцину можуть бути частими й незначними (наприклад, дифузний набряк навколо місця введення вакцинного препарату) та рідкісними, але тяжкими (наприклад, регіонарний лімфаденіт після введення вакцини БЦЖ). Додаткові компоненти вакцини (ад'юванти на основі алюмінію, антибіотики і консерванти) здатні зумовити деякі з таких реакцій.

Загальна незначна реакція (гарячка, збудження, нездужання, діарея, головний біль, біль у м'язах) також може спостерігатися після введення будь-якої вакцини, але з різною частотою.

У разі виникнення рідкісних тяжких реакцій слід звірити терміни можливої їх появи залежно від виду вакцини з інструкцією для її застосування або з таблицею очікуваних реакцій, наведеною в наказі МОЗ України № 595 (табл. 1.9).

Таблиця 1.9. Рідкісні тяжкі реакції на вакцинацію

Вакцина	Реакція	Інтервал до її виникнення	Частота, на 1 млн доз вакцини
БЦЖ	Лімфаденіт	2–6 міс.	100–1000
	Абсцес	1–12 міс.	–
	Гнійний лімфаденіт	1–12 міс.	–
	БЦЖ-остит	–	–
	Дисемінована БЦЖ-інфекція	–	–
<i>Hib</i> -вакцина	Невідома	–	–
Проти гепатиту В	<i>Анафілактична реакція</i>	0–1 год	1–2
Проти кору (КПК)	Фебрильні судоми	5–12 днів	330
	Тромбоцитопенія	15–35 днів	30
	<i>Анафілактична реакція</i>	0–1 год	1
ОПВ	Вакциноасоційований паралітичний поліомієліт	2–30 днів	До 0,4
Протиправцева	Неврит плечового нерва	2–28 днів	5–10
	<i>Анафілактична реакція</i>	0–1 год	1–6
	Холодний абсцес	1–6 тиж.	6–10
АКДП	Безперервний (понад 3 год) плач	0–24 год	1000–50 000
	Судоми	0–3 дні	600
	Гіпотонічний гіпореспонсивний епізод	0–24 год	30–990
	<i>Анафілактична реакція/шок</i>	0–1 год	1–6

Гіпотонічний гіпореспонсивний епізод (ГГЕ) починається раптово з гіпотонії; дитина «зависає», змінюється колір шкіри (блідість або ціаноз). Може виникати протягом 48 год після імунізації. Переважно пов'язаний з уведенням вакцини проти кашлюку в дітей віком до 2 років, виникає 1 раз на 1750 доз вакцини АКДП. Перебіг зазвичай доброякісний, самообмежувальний, короткочасний.

Проте навіть у разі збігу термінів виникнення симптомів із вакцинацією насамперед необхідно надати невідкладну допомогу (призначити симптоматичну або синдромальну терапію), подумати про інші причини патологічних станів, провести ретельне обстеження для уточнення діагнозу і направити повідомлення про НППІ у відповідні інстанції (згідно з наказом МОЗ України № 595 від 16.09.2011).

Програмні помилки. *Неналежна техніка імунізації та пов'язані з цим НППІ наведені нижче.*

Програмні помилки

Помилки під час вакцинації	Можливі НППІ
<p>Нестерильні ін'єкції:</p> <ul style="list-style-type: none"> - повторне використання одноразових шприців або голочок, що призводить до контамінації вмісту флакона, особливо багатодозового; - неправильна стерилізація шприців або голочок; - контамінація вакцини або розчинника 	<p>Місцева реакція в місці ін'єкції (наприклад, абсцес, набряк) Сепсис Синдром токсичного шоку Інфікування через кров (наприклад, гепатит В, ВІЛ-інфекція з можливим летальним наслідком)</p>
<p>Помилки під час розведення:</p> <ul style="list-style-type: none"> - недостатнє струшування вакцини; - розведення невідповідним розчинником; - помилкове використання лікарського препарату замість вакцини або розчину для розведення; - повторне застосування розведеної вакцини під час наступної вакцинальної сесії 	<p>Місцевий абсцес Неефективність вакцинації Дія лікарських препаратів, уведених помилково Синдром токсичного шоку, летальний наслідок</p>
<p>Неправильний спосіб уведення:</p> <ul style="list-style-type: none"> - підшкірне введення вакцини БЦЖ; - недостатньо глибоке введення АКДП/АП/АДП; - уведення вакцини в сідничні м'язи 	<p>Місцева реакція, або абсцес, або інші місцеві реакції Ушкодження сідничного нерва</p>

Помилки під час вакцинації	Можливі НППІ
Неналежні умови транспортування або зберігання вакцини	Більш виражена місцева реакція в разі введення замороженої вакцини Неефективність вакцинації
Невраховані протипоказання	Тяжка реакція, розвитку якої можна було запобігти

Правильна техніка вакцинації – значимий фактор запобігання розвитку місцевих реакцій. Дітям перших років життя вакцину вводять у середню третину передньозовнішньої поверхні стегна, старшим – у дельтоподібний м'яз.

Випадкові НППІ – несприятливі події, включаючи смерть, не пов'язані з імунізацією (випадкова асоціація). Зазвичай щеплення проводять у грудному та ранньому дитячому віці; якраз у цьому віці часто розвиваються захворювання, проявляються вроджені або ранні набуті неврологічні стани. Випадковий збіг є неминучим при вакцинації дітей цього віку, особливо під час масової імунізації.

Батьки та громадськість можуть звинувачувати в усьому вакцину. Такі випадки розслідує група швидкого реагування, в яку входять дільничні педіатри і лікарі вузьких педіатричних спеціальностей, які добре знають патологію дітей різних вікових груп. Аналіз показників фонові захворюваності та смертності в цих вікових групах дає змогу оцінити очікувані рівні випадкових НППІ.

Важливо знати частоту синдрому раптової дитячої смерті (СРДС), яка також може збігатися за часом із проведенням щеплень. У лікарській практиці траплялися випадки раптової смерті дитини, який не здійснили щеплення через відсутність вакцини. Зрозуміло, що якби цій дитині все-таки провели вакцинацію, довести батькам, що летальний наслідок не пов'язаний зі щепленням, було б дуже складно.

У ході досліджень, проведених у різних країнах, не було виявлено причинно-наслідкового зв'язку між СРДС та вакцинацією (рис. 1.8).

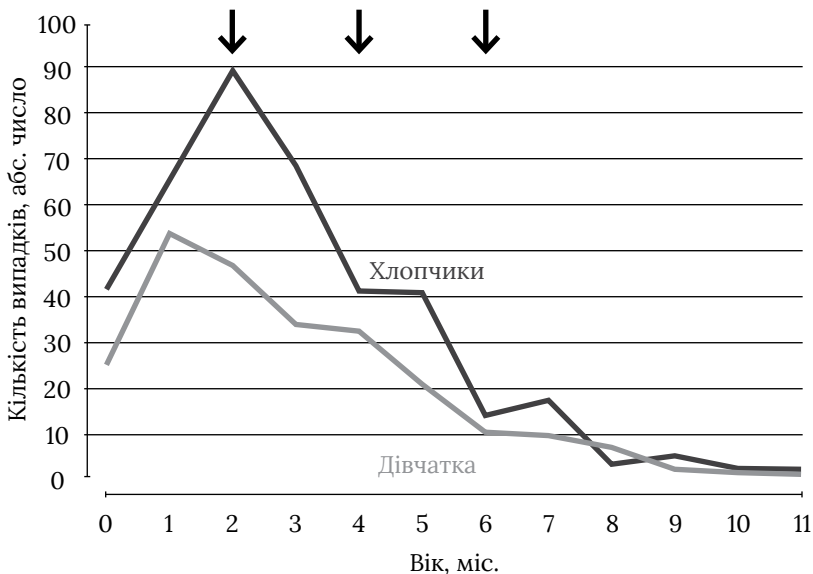


Рис. 1.8. Аналіз імовірності збігу за часом вакцинації і синдрому раптової дитячої смерті (Австралія, 1997–2001)

Незважаючи на збільшення кількості вакцинацій за віком (позначено стрілками), кількість випадків СРДС різко зменшувалася.

У Німеччині визначили частоту СРДС за період із 1991 по 2002 р. На тлі щорічного збільшення кількості щеплень частота СРДС, навпаки, знижувалася (табл. 1.10).

Таблиця 1.10. Постійне зниження частоти синдрому раптової дитячої смерті в Німеччині

Рік	Кількість випадків СРДС (на 1000 дітей)	Вакцини
1991	1,55	АКДП
1994		АаКДП
1996		АаКДП/НіВ
1998		АаКДП-ІПВ/НіВ
2000		АаКДП-Геп В-ІПВ/НіВ
2002	0,46	

Реакція на ін'єкцію. У деяких осіб спостерігаються реакції, пов'язані з очікуванням або введенням будь-якого препарату. Ці реакції зумовлені не вакциною, а страхом ін'єкцій. Нерідко виникають у дітей віком 11–18 років. Можливі чотири види подібних реакцій:

- неприємність – трапляється доволі часто, зазвичай тільки серед дітей більш старшого віку і дорослих. Не потребує будь-яких втручань, за винятком того, що ін'єкції слід робити в положенні сидячи (це дасть змогу запобігти травмі в разі неприємності). Крім того, після ін'єкції пацієнт повинен трохи полежати;
- гіпервентиляція – є наслідком тривожного стану у зв'язку з імунізацією, може спричинити запаморочення, оніміння нижньої частини обличчя та верхніх кінцівок;
- блювання – діти молодшого віку зазвичай реагують по-іншому, і найчастішим симптомом при тривожному стані буває блювання. Крім того, можлива затримка дихання, яка призводить до короткочасної неприємності, протягом якої дихання відновлюється. Такі діти можуть кричати, пручатися або тікати;
- судом – у рідкісних випадках тривожний стан у зв'язку з ін'єкцією може спричинити виникнення судом. У додатковому обстеженні немає потреби, дитину просто слід заспокоїти. Щеплення таким дітям рекомендується проводити в положенні сидячи або лежачи. Щоб запобігти тяжким травмам після імунізації, необхідне спостереження протягом 15 хв.

Важливим компонентом імунопрофілактики є **безпе́чність вакцинації**. На відміну від інших лікарських препаратів, використання вакцин супроводжується більшим ризиком виникнення кризових ситуацій (наприклад, недовіра, страхи, комунікаційні проблеми), що пов'язано з іншими умовами застосування вакцин, ніж призначення лікарських препаратів із терапевтичною метою. Так, вакцини зазвичай вводять особам без видимих ознак порушення загального стану та симптомів хвороби, у тому числі немовлятам.

- Визначення причинно-наслідкового зв'язку між НППІ й конкретною вакциною – складний процес, що передбачає оцінювання багатьох факторів та певних критеріїв. Варто зазначити, що під причинно-наслідковим зв'язком розуміють взаємозв'язок двох явищ – причини і наслідку (ефекту), де друге явище є наслідком першого. Пряма причина – фактор, за відсутності якого ефект не виникає (*необхідна причина*). Іноді існує кілька факторів, які можуть спровокувати ефект (явище) або можуть відігравати роль супутніх факторів, що зумовлюють виникнення ефекту (явища). Визначення зв'язку між побічним явищем і вакцинацією потребує врахування багатьох факторів.

Як уже зазначалося, дітям вакцини часто вводять у тому віці, коли можуть розвинути численні патологічні стани, незалежно від того, була проведена вакцинація чи ні. У дорослих уведення вакцини також може збігатися з абсолютно різними факторами ризику виникнення явища. Той факт, що введення вакцини передуватиме його виникненню,

ще не свідчить про те, що саме вакцина спричинила або зумовила розвиток цього явища, адже при масовій вакцинації населення деякі тяжкі порушення стану здоров'я, що трапляються рідко (як на тлі вакцинації, так і без неї), можуть випадково збігатися з періодом після вакцинації серед щеплених осіб.

Часто дітей з ознаками хвороби в поствакцинальний період госпіталізують у стаціонари інфекційного профілю. Цей факт потребує від лікаря стаціонару знань щодо алгоритму дій у такій ситуації. У разі госпіталізації або летального наслідку важливим є своєчасний початок розслідування такого випадку з метою встановлення причинно-наслідкового зв'язку з вакцинацією. Відповідно до чинного наказу МОЗ України № 595 від 16.09.2011, виявлення НППІ на всіх рівнях медичного обслуговування і спостереження здійснюють: медичні працівники, які проводять щеплення; медичні працівники, які проводять лікування в закладах охорони здоров'я; батьки або опікуни дитини, інші законні представники, попередньо поінформовані про можливі реакції або ускладнення після застосування певної вакцини, анатоксину, алергену туберкульозного.

Лікарі всіх закладів охорони здоров'я, незалежно від підпорядкування та форм власності, зобов'язані фіксувати таку інформацію в картці-повідомленні про побічну реакцію чи відсутність ефективності лікарського засобу при медичному застосуванні за формою № 137/о, затвердженою наказом МОЗ України № 898 від 27.12.2006, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 29.01.2007 за № 73/13340, а також заповнювати інші форми, передбачені наказом МОЗ України № 595 від 16.09.2011.

До форм первинної медичної документації належать:

- історія розвитку дитини (форма № 112/о), затверджена наказом МОЗ України № 302 від 27.12.1999;
- медична картка амбулаторного хворого (форма № 025/о, затверджена наказом МОЗ України № 302 від 27.12.1999);
- медична картка стаціонарного хворого (форма № 003/о, затверджена наказом МОЗ України № 184 від 26.07.1999);
- картка профілактичних щеплень (форма № 063/о, затверджена наказом МОЗ України № 1 від 10.01.2006, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 08.06.2006 за № 686/12560).

Реєстрації підлягають усі випадки реакцій та ускладнень відповідно до Переліку можливих несприятливих подій після імунізації, що потребують подальшого розслідування та наведені в наказі МОЗ України № 595.

Сам пацієнт або батьки дитини можуть самостійно повідомити про НППІ, заповнивши в режимі онлайн відповідну форму, розміщену на сайті Державної служби України з лікарських засобів, – Картку-повідомлення для надання пацієнтом та/або його представником, організаціями, які представляють інтереси пацієнтів, інформації про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу (вакцини) при його медичному застосуванні (<http://drlz.kiev.ua>). Такий

підхід підвищує чутливість системи моніторингу до виявлення можливих побічних ефектів, хоча й зрозуміло, що специфічність їх виявлення є низькою.

Оцінювання причинно-наслідкового зв'язку, як правило, не підтверджує і не спростовує зв'язок між НППІ та вакцинацією. Воно має на меті визначити ступінь достовірності цього зв'язку. Конкретний причинно-наслідковий зв'язок або відсутність такого часто неможливо встановити для окремого явища.

Оцінювання причинно-наслідкового зв'язку НППІ проводять на кількох рівнях. *Перший рівень* – популяційний, на якому необхідно визначити, чи існує причинно-наслідковий зв'язок між використанням вакцини й окремим випадком НППІ в певній групі пацієнтів (популяції). *Другий рівень* – опис окремих випадків НППІ, при якому враховують раніше отримані дані і роблять логічний висновок для визначення того, чи існує причинно-наслідковий зв'язок НППІ в окремого пацієнта після застосування вакцини. *Третій рівень* – оцінювання в контексті розслідування сигналів.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ (Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2018), класифікація НППІ ґрунтується на доступності достатньої інформації для визначення причинно-наслідкового зв'язку між НППІ та проведеним щепленням.

I. Випадок із достатньою інформацією для того, щоб зробити висновок про причинно-наслідковий зв'язок

Цей випадок може бути класифікований так:

A. Стійкий причинно-наслідковий зв'язок з імунізацією:

A1. Реакція, пов'язана з вакцинним препаратом (продуктом); або

A2. Реакція, пов'язана з дефектом якості вакцини; або

A3. Реакція, пов'язана з помилками під час імунізації; або

A4. Реакція, пов'язана із психологічним стресом під час імунізації.

B. Невизначений причинно-наслідковий зв'язок з імунізацією:

B1. Часовий зв'язок стійкий, однак недостатньо даних, які підтверджують, що саме вакцина спричинила явище (зазвичай таке явище пов'язане з новою вакциною). Це потенційний сигнал, який необхідно врахувати при подальшому аналізі.

B2. Аналіз факторів продемонстрував суперечливість тенденції стійкості і нестійкості причинно-наслідкового зв'язку з імунізацією (тобто явище може бути пов'язане з уведенням вакцини, а може бути випадковим, тому неможливо однозначно зробити висновок на користь того чи іншого твердження).

C. Нестійкий причинно-наслідковий зв'язок з імунізацією (випадковий): може виникати в результаті попереднього (-ix) або нового (-их) стану (-ів), спричиненого (-их) впливом інших факторів, крім вакцини.

II. Випадок із недостатньою інформацією для того, щоб зробити висновок про причинно-наслідковий зв'язок

Як було зазначено вище, у випадку достатньої інформації та вста-

новленого причинно-наслідкового зв'язку виділяють такі типи реакцій.

- **Реакція, пов'язана з вакцинним продуктом:** НППІ, що спричинена або спровокована вакциною, зважаючи на властивості одного чи кількох складників вакцинного продукту.
- **Реакція, пов'язана з дефектом якості вакцини:** НППІ, що спричинена або спровокована вакциною і виникла внаслідок одного чи кількох дефектів якості вакцинного продукту, включаючи пристрій для її введення, наданий виробником.
- **Реакція, пов'язана з помилками під час імунізації:** НППІ, що зумовлена неналежним використанням, призначенням або введенням вакцини, а отже, є такою, якій можна запобігти.
- **Реакція, пов'язана із психологічним стресом під час імунізації:** НППІ, що виникає внаслідок психологічного стресу, пов'язаного зі щепленням.
- **Випадкове явище:** НППІ, що спричинене іншим фактором, а не вакцинним продуктом, помилкою під час імунізації або психологічним стресом.

Розслідування НППІ має ґрунтуватися на результатах наукових досліджень. Якщо наукові дані отримано без належного методологічного рівня дослідження, у кращому випадку вони можуть стати приводом до необґрунтованого вилучення цінної вакцини з клінічної практики, а в гіршому – призвести до ризику введення населенню небезпечної вакцини.

Таким чином, реєстрація і розслідування НППІ підвищують безпечність вакцин та довіру населення до імунізації.

Моніторинг безпечності вакцин

Згідно з чинним законодавством України, кожен випадок тяжкої НППІ в дітей і дорослих після проведення щеплення або проби Манту підлягає розслідуванню. У разі госпіталізації або летального наслідку насамперед з'ясовують, чи проводили пацієнту протягом останніх 30 днів вакцинацію або туберкулінодіагностику. За підтвердження цього факту головний лікар лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ) протягом 24 год подає стисло (оперативну) інформацію про випадок (див. додаток 1 «Положення про оперативне реагування на несприятливі події після імунізації при застосуванні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного у разі госпіталізації або летального випадку», затверджене наказом МОЗ України № 595 від 16.09.2011) до Департаменту імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (далі – Департамент імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики).

Протягом 24 год створюється група оперативного реагування зі спеціалістів різного профілю (склад групи формується із фахівців профільних спеціальностей залежно від патологічного стану, який виник у поствакцинальний період) для проведення ретельного та все-

бічного розслідування.

На період розслідування Державна служба України з лікарських засобів (далі – Держлікслужба), згідно з чинним законодавством, може тимчасово заборонити реалізацію (торгівлю) та застосування відповідної серії вакцини, анатоксину або алергену туберкульозного, які підпадають під карантин. До закінчення розслідування і встановлення причинно-наслідкового зв'язку вакцина/анатоксин/алерген туберкульозний вважається підозрюваним лікарським засобом. Остаточне рішення щодо подальшого обігу тимчасово заборонених лікарських засобів приймає Держлікслужба на підставі заключного висновку групи оперативного реагування або висновків щодо відповідності якості лікарських засобів. Контроль якості серій вакцин, які знаходяться в умовах карантину, здійснюють лише в разі встановлення причинно-наслідкового зв'язку між клінічною ситуацією та застосуванням вакцини. Ті серії вакцин/анатоксинів/алергену туберкульозного, термін придатності яких вичерпався під час перебування в умовах карантину, знищують. Інколи летальні наслідки виникають при одночасному застосуванні кількох вакцин/анатоксинів/алергену туберкульозного; у цьому разі застосування всіх вакцинних продуктів заборонене до встановлення причини смерті.

Реєстрації з відповідним записом у формах первинної медичної документації (див. с. 102–103) підлягають:

- усі випадки побічних ефектів, НППІ, відповідно до регламентуючих чинних документів, що потребують подальшого розслідування, а також;
- летальні випадки, що трапляються протягом 30 діб після щеплення;
- випадки госпіталізації протягом 30 діб після щеплення.

ЛПЗ, що проводять щеплення, здійснюють облік реакцій, ускладнень та 1 раз на місяць подають узагальнені дані до уповноважених органів. У разі відсутності за звітний період реакцій та ускладнень у відповідних графах ставлять цифру 0.

Подача узагальнених даних відбувається в такі строки:

- із ЛПЗ до уповноваженого органу міського та районного рівнів – за 1 міс.;
- до органу обласного й республіканського рівнів, міст Києва, Севастополя – за 1 міс.;
- із органів обласного й республіканського рівнів, міст Києва, Севастополя до Департаменту імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики – за 6 міс. і за 1 рік.

Повідомлення про групові реакції або ускладнення мають бути передані із ЛПЗ до зазначених органів (міського або районного рівня), потім – до органу обласного й республіканського рівнів, міст Києва і Севастополя протягом 24 год після їх виявлення.

Для розслідування групових реакцій або ускладнень (крім госпіталізації та летальних випадків) обласними і міськими управліннями охорони здоров'я або Міністерством охорони здоров'я Автономної Республіки Крим створюється комісія, до складу якої входять: педіатр, терапевт, епідеміолог, імунолог, невролог дитячий/дорослий (за зго-

дою), алерголог дитячий/дорослий (за згодою), фтизіопедіатр (за згодою). Комісія не пізніше ніж протягом 48 год від моменту виникнення групових реакцій або ускладнень (крім госпіталізації та летальних випадків) розпочинає розслідування (епідеміологічне й клінічне).

У разі госпіталізації або летального наслідку в поствакцинальний період розслідування проводять групи оперативного реагування, відповідно до чинного Положення про групу оперативного реагування на несприятливі події після імунізації при застосуванні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, у разі госпіталізації або летального випадку.

Хоча деякі стани, що спостерігаються в окремих осіб після імунізації, не є суттєвим доказом наявності зв'язку між захворюванням і введенням вакцини, про них необхідно повідомляти. Це разом з іншими повідомленнями може дати ключ до розуміння нових та неочікуваних реакцій.

1.6. Імунопрофілактика інфекційних хвороб в осіб із порушеннями стану здоров'я та при особливих станах

1.6.1. Вакцинація осіб з алергійними реакціями

Алергія на компоненти вакцин білкового походження

Курячий білок може бути наявним у вакцинах, промислово виробництво яких відбувається з використанням курячих ембріонів (наприклад, вакцин проти грипу та жовтої гарячки).

У рідкісних випадках гіперчутливість до білка курячих яєць може призвести до розвитку анафілактичної реакції. Тому вакцини, для виготовлення яких використовують курячі ембріони, можуть бути протипоказані особам, в анамнезі яких є анафілактична реакція після споживання курячих яєць.

Особам із симптомами системної анафілактичної реакції в разі споживання курячих яєць в анамнезі, які потребують вакцинації проти жовтої гарячки, можна виконати шкірну пробу з вакциною перед щепленням та в разі потреби провести десенсибілізацію – дробне введення вакцини (методом Безредько) при позитивній шкірній пробі.

Консультативний комітет з практики імунізації (США) – ACIP CDC – нещодавно рекомендував проводити вакцинацію проти грипу особам з алергією на білок курячих яєць в анамнезі.

Зазвичай вакцини проти кору та епідемічного паротиту виготовляють із використанням культури фібробластів курячих ембріонів. Особи з гіперчутливістю в разі споживання курячих яєць мають низький ризик анафілактичних реакцій до цих вакцин, тому виконання шкірних проб із вакциною не є інформативним щодо прогнозування розвитку алергійної реакції під час проведення вакцинації. Тому ні шкірні проби, ні дробне введення вакцини із поступовим наростанням дози не належать до необхідних заходів перед проведенням щеплення такими вакцинами пацієнтам з алергією на білок курячих яєць.

Вакцини для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи, жовтої гарячки, вітряної віспи можуть містити желатин як стабілізатор. Уведення таких вакцин особам з алергією на желатин в анамнезі хоча й рідко, але може призвести до розвитку анафілактичної реакції.

Виконання шкірних проб особам із системними проявами в анамнезі, подібними до анафілактичних симптомів у результаті вживання желатину, може допомогти виявити осіб із ризиком розвитку тяжкої алергійної реакції на введення таких вакцин. Оскільки желатин, використовуваний як стабілізатор у вакцинах, може бути отриманий від свиней, споживання желатину коров'ячого походження без ознак алергійної реакції в анамнезі, який часто входить до складу продуктів харчування, не виключає розвитку алергійної реакції при введенні желатиновмісних вакцин.

Орієнтовно у 6% осіб, котрі отримали ревакцинацію антирабічною вакциною, виготовленою з використанням культури диплоїдних клітин людини, можуть з'являтися симптоми, подібні до ознак сироваткової хвороби. Виникнення таких реакцій пов'язане із сенсифікацією до людського альбуміну, ушкодженого хімічними препаратами для інактивації вірусу в процесі виготовлення вакцини.

Анафілактична реакція в разі використання рекомбінантної вакцини проти гепатиту В є рідкісною і зумовлена гіперчутливістю до білків дріжджів, що у слідовій кількості можуть входити до складу вакцини.

Алергія на латекс

Латекс на основі натурального каучуку містить сполуки природного походження (наприклад, рослинні білки та пептиди), які можуть бути причиною алергійної реакції.

Висушений природний латекс може містити рослинні домішки, але в меншій кількості. Природний латекс раніше використовували у виробництві медичних рукавичок, катетерів та інших продуктів медичного призначення (поршнів шприців, пробок для флаконів, ін'єкційних портів для внутрішньовенних катетерів).

Синтетичну гуму та синтетичний латекс (латекс на основі синтетичних каучуків) також використовують для виготовлення медичних рукавичок, поршнів шприців, пробок флаконів; вони не містять природного латексу або домішок, що можуть слугувати причиною алергійних реакцій.

Найпоширенішим типом гіперчутливості до латексу є контактна алергія (тип 4) як результат тривалого контакту із природною гумою (наприклад, тією, із якої зроблені медичні рукавички).

Хоча описано випадки алергії на латекс у результаті ін'єкцій серед пацієнтів із цукровим діабетом, алергійні реакції під час вакцинації, у тому числі анафілаксія, є рідкістю.

Якщо пацієнт повідомляє про наявність у нього анафілактичної алергії на латекс, вакцини у флаконах із латексними пробками або шприци, що містять природну гуму, не слід використовувати,

поки цінність вакцинації не перевищує ризику виникнення алергійної реакції після щеплення.

При інших алергійних реакціях на латекс (за винятком анафілактичної) за наявності в анамнезі контактної алергії в разі застосування латексних рукавичок можливе введення вакцин, що зберігаються у флаконах із латексною пробкою, або використання шприців, що містять суху природну гуму чи природний латекс.

Алергійні реакції в разі застосування антибактеріальних препаратів

Живі вірусні вакцини можуть містити слідову кількість одного або кількох антибактеріальних препаратів, таких як неоміцин, стрептоміцин та поліміксин В.

Найпоширенішою алергійною реакцією на неоміцин є гіперчутливість сповільненого типу (клітинно-опосередкована) – контактний дерматит, який проявляється почервонінням і сверблячою папулою, що утворюється через 48–96 год після введення вакцини.

Реакція гіперчутливості сповільненого типу не є протипоказанням до вакцинації. Разом із тим особам з анафілактичною реакцією на неоміцин або інші компоненти вакцини в анамнезі не потрібно вводити вакцини, до складу яких входять антибактеріальні препарати.

У процесі виготовлення вакцин не використовують β-лактамі антибактеріальні препарати, що пов'язано зі значним поширенням гіперчутливості до цієї групи антибіотиків. Алергія на β-лактамі антибактеріальні препарати в анамнезі не є протипоказанням до вакцинації за наявності гіперчутливості до антибактеріальних препаратів інших груп.

Алергійні реакції на тимеросал (мертіолят)

Тимеросал є органічною сіллю ртуті, що використовується починаючи із 30-х років ХХ ст. як консервант у деяких імунобіологічних препаратах.

Уведення тимеросаловмісних вакцин може бути причиною алергійних реакцій у деяких осіб. Алергія на тимеросал зазвичай полягає в розвитку місцевої реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Хоча наукові докази негативного впливу на організм низьких концентрацій тимеросалу в складі вакцин відсутні або недостатні і такий ризик є лише теоретичним, у США в 1999 р. було прийнято рішення щодо вилучення цього консерванту з вакцин, які використовують для планової імунізації немовлят.

Починаючи із середини 2001 р. вакцини, що виробляються в США та використовуються для рутинної вакцинації дітей раннього віку, не повинні містити тимеросал як консервант або містити його у слідовій кількості.

У переважної більшості пацієнтів не виникають симптоми алергії на тимеросал як компонент вакцини, навіть якщо шкірна проба продемонструвала наявність гіперчутливості до цього лікарського засобу.

Місцева реакція або реакція гіперчутливості сповільненого типу на тимеросал не є протипоказанням до введення вакцин, що його містять.

Вакцинація при тяжких алергійних реакціях на компоненти вакцини

Ситуація	Тип вакцини	
	Інактивовані	Живі
Наявність в анамнезі тяжкої алергійної реакції (анафілаксії) на попередню дозу вакцини	Постійні протипоказання	Постійні протипоказання
<p>Постійне протипоказання до подальших щеплень стосується лише вакцини, на яку виникла тяжка алергійна реакція (анафілаксія). Вирішення питання щодо введення інших вакцин залежить від складових компонентів даних вакцин (див. підрозділ «Рекомендований підхід до вакцинації осіб з можливою алергією на компоненти вакцин»).</p> <p>Виняток: введення вакцини за життєвими показаннями (вакцина проти сказу).</p>		

Рекомендований підхід до вакцинації осіб з можливою алергією на компоненти вакцини, що зазначені у її складі (адаптовано з Міжнародного консенсусу (ICON): алергійні реакції на вакцини, 2016)

Компоненти вакцин як потенційний алерген	Вакцини	Тактика вакцинації
Яечний білок	Для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи	Вводити вакцину звичайним способом без застосування спеціальних запобіжних заходів. Залишкова кількість яечного білка, що може бути присутня в цих вакцинах, є недостатньою для ініціації алергійної реакції. Особи в анамнезі з анафілактичною реакцією до яечного білка можуть бути щеплені вакцинами для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи, вакциною проти вітряної віспи. Реципієнти вакцини не повинні проходити скринінгові обстеження щодо алергії до яечного білка

Компоненти вакцин, як потенційний алерген	Вакцини для профілактики	Тактика вакцинації
	Для профілактики грипу	Вводити вакцину звичайним способом без застосування спеціальних запобіжних заходів. Особи з алергією на яєчний білок (в тому числі й ті, у кого розвивалися анафілактичні реакції після вживання яєць) можуть бути щеплені інактивованою вакциною проти грипу без додаткових заходів застереження, відповідно до стандартної практики введення вакцин
	Для профілактики жовтої гарячки	Шкірна проба з вакциною; якщо результат позитивний, вводити малими дозами під наглядом. Вакцини, що були виготовлені з використанням курячого ембріона, з більшою ймовірністю можуть містити яєчний білок або білки ембріона, що, своєю чергою підвищує ризик розвитку алергійної реакції в осіб з алергією на яйця. Таким чином, вакцина проти жовтої гарячки не повинна рутинно використовуватися в осіб з відомою алергією на яєчний білок
Желатин	Відповідно до вакцини	Шкірна проба з вакциною; і якщо результат позитивний, вводити дробними дозами під наглядом.
Лактоза	АКДП/АаКДП	Вводити вакцину звичайним способом, без застосування спеціальних запобіжних заходів
Дріжджі	Для профілактики гепатиту В	Шкірна проба з вакциною; і якщо результат позитивний, вводити малими дозами під наглядом
Латекс	Відповідно до вакцини	Вводити вакцину звичайним способом без застосування спеціальних запобіжних заходів

Вакцинація осіб з обтяженим алергійним анамнезом, за винятком тяжкої алергії на вакцину чи до компонентів вакцини, що зазначені у її складі

Ситуація	Тип вакцини	
	Інактивовані	Живі
Наявність в анамнезі анафілаксії до компонентів вакцини	Застереження для конкретних вакцин	Застереження для конкретних вакцин
<p>Вакцинація не повинна відкладатися при:</p> <ul style="list-style-type: none"> • алергії на побутові алергени; • алергії на алергени рослинного походження; • алергії в сімейному анамнезі; • проведенні алергенспецифічної імунотерапії; • алергії на антибактеріальні препарати, що використовуються рутинно. <p>Виняток: вакцини, що містять неоміцин та/або поліміксин, проти-показані особам, що в анамнезі мали анафілактичні реакції до вказаних антибактеріальних препаратів.</p>		

1.6.2. Вакцинація недоношених дітей і дітей із малою масою тіла при народженні

Недоношені діти (< 37 тиж. гестації) є менш захищеними від інфекцій через нижчий рівень трансплацентарних антитіл та незрілість імунної системи. Наявність супутніх патологічних станів при недоношеності може стати приводом для відстрочення вакцинації за віком. Однак вакцинація таких дітей згідно з календарем профілактичних щеплень дасть змогу не лише захистити їх, а й надалі здійснювати щеплення без порушення календаря щеплень, що матиме позитивний вплив на рівень охоплення щепленнями та колективного імунітету. У зв'язку з цим передчасно народжені діти і діти із малою масою тіла (< 2500 г) при народженні, які є стабільними в медичному розумінні, повинні отримувати щеплення в тому порядку, як і немовлята, народжені в термін, якщо маса дитини не є протипоказанням до проведення вакцинації дитини (для вакцини БЦЖ). При цьому, незалежно від гестаційного віку, доза вакцин не зменшується. Місцем вакцинації для передчасно народжених дітей є передня поверхня стегна. Вибір голки залежить від м'язової маси у місці введення вакцини.

Якщо дитина до моменту початку вакцинації проти дифтерії, правця, кашлюку та поліомієліту все ще перебуває в стаціонарі, вакцинація проводиться за віком згідно з чинним календарем профілактичних щеплень. Для щеплення проти поліомієліту на час перебування дитини в стаціонарі використовується лише ІПВ.

Ризик виникнення апное після вакцинації зростає в немовлят, які народжені передчасно (гестаційний вік ≤ 28 тижнів вагітності) та мають нестабільний кардіореспіраторний статус або супутню бронхолегеневу патологію. Таким дітям необхідно забезпечити респіраторний моніторинг протягом 48–72 годин після введення першої дози. Якщо у дитини відмічалися епізоди апное, брадикардія або десатурація після першої вакцинації, наступні щеплення рекомендовано також проводити в умовах стаціонару з респіраторним моніторингом протягом 48–72 годин.

Вакцинація передчасно народжених дітей залежно від вакцини

Вакцина/ збудник	Тактика вакцинації
АКДП/АаКДП, поліо, Hib	Три дози починаючи від віку 6 тижнів
Пневмокок	Діти народжені < 32 тижнів гестації або мають хронічну хворобу легень: <ul style="list-style-type: none"> • ПКВ за схемою 3+1, в іншому випадку – за календарем щеплень. • Дві дози ППВ (23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина), перша доза ≥ 2 років; друга доза вводиться через 5 років після першої
Ротавірус	Стабільні в медичному розумінні передчасно народжені немовлята мають бути вакциновані в тому ж віці, що й доношені немовлята. Існує теоретичний ризик виникнення захворювання в результаті трансмісії вакцинного вірусу. Якщо немовля у віці 6 тижнів усе ще перебуває в стаціонарі, перша доза вакцини вводиться: <ul style="list-style-type: none"> • в день виписки, якщо на момент виписки дитині ще не виповниться 15 тижнів або • під час перебування немовляти в лікарні, якщо виписка не відбудеться до виповнення дитині 15 тижнів

Особливості вакцинації проти гепатиту В передчасно народжених дітей та дітей з низькою масою тіла при народженні

Перша доза вакцини проти гепатиту В вводиться в перші 12 годин життя дитини незалежно від маси тіла та від статусу матері щодо гепатиту В.

Новонародженим з масою тіла < 2000 г вакцинація проти гепатиту В проводиться незалежно від статусу матері щодо гепатиту В.

В даному випадку доза вакцини проти гепатиту В, що введена новонародженій дитині з масою < 2000 г, не зараховується як доза первинної імунізації. Після досягнення дитиною хронологічного віку 1 місяць вакцинація має бути проведена серією щонайменше із трьох введень вакцин, що можуть бути поєднанні з проведенням вакцинації для профілактики кашлюку, правця, дифтерії за віком. За умов використання моновакцини проти гепатиту введення другої та третьої дози здійснюється у віці 2 та 6 місяців життя.

Якщо мати новонародженого має статус HBsAg «+», вакцинація проти гепатиту В проводиться в перші 12 годин життя дитини незалежно від маси її тіла. Разом з вакцинацією, але не пізніше 1-го тижня життя, в іншу ділянку тіла рекомендовано ввести специфічний імуноглобулін проти гепатиту В. Після досягнення дитиною хронологічного віку 1 місяць вакцинація має бути проведена серією щонайменше із трьох введень вакцин, що можуть бути поєднанні з проведенням вакцинації для профілактики кашлюку, правця, дифтерії за віком. За умов використання моновакцини проти гепатиту введення другої та третьої доз здійснюється у віці 2 та 6 місяців життя.

Дитині, яка народилася від матері з невідомим статусом від HBsAg, щеплення проводиться обов'язково в перші 12 годин життя з одночасним дослідженням статусу матері за HBsAg. У разі отримання позитивного результату в матері для профілактики гепатиту В дитині вводиться специфічний імуноглобулін проти гепатиту В аналогічно до його використання у дитини, народженої від HBsAg «+» (позитивної) матері.

Особливості вакцинації проти туберкульозу передчасно народжених дітей та дітей з низькою масою тіла при народженні

Діти, які народилися на ≥ 34 -му тижні гестації, можуть бути щеплені БЦЖ незабаром після народження.

Діти, які народилися раніше 34-го тижня гестації, не повинні отримувати щеплення БЦЖ, поки не настане 34-й тиждень гестації.

Щеплення БЦЖ дітей з низькою масою тіла при народженні проводиться після досягнення дитиною маси тіла ≥ 2000 г.

1.6.3. Вакцинація вагітних

На сьогодні відсутні докази щодо ризику для плода від вакцинації вагітної інактивованими вакцинами. Вагітність є протипоказанням до проведення вакцинації живими вакцинами. Оскільки живі вакцини, що вводяться вагітній жінці, представляють теоретичний ризик для плода, вакцини, що містять живі атенуйовані віруси та живі атенуйовані бактерії, протипоказані. Переваги вакцинації вагітних жінок, як правило, перевищують теоретичні ризики, коли ймовірність виникнення захворювання є високою, коли інфекція представляє ризик для матері або плода. Бажано відкладати вакцинацію вагітних до II

або III триместру з метою мінімізації суперечок щодо її тератогенного впливу, хоча докази такого впливу відсутні.

Винятком є інактивована вакцина проти грипу, яку слід вводити незалежно від триместру, якщо вагітність припадає на період епідемії. Вагітні жінки мають підвищений ризик тяжкого перебігу грипу, госпіталізації з приводу грипу, смерті внаслідок. Вакцинація проти грипу рекомендується всім жінкам, які перебувають в будь-якому триместрі вагітності або планують завагітніти протягом сезону грипу. Також вакцинація проти грипу вагітних дає змогу на 90% знизити кількість госпіталізацій дітей віком до 6 міс. унаслідок захворювання на грип. Вагітні жінки, які отримали останню дозу вакцини, що містить правцевий анатоксин >10 років тому, повинні бути щеплені проти правця і дифтерії під час вагітності. Вакцинація під час вагітності забезпечує формування адекватного імунітету до правця у матері та запобігає захворюванню як у матері, так і в дитини. Якщо є лабораторні підтвердження захисту від правця, введення дози АДП-М може бути відтерміновано.

На особливу увагу заслуговує вакцинація вагітних проти кашлюку. Найбільша частота кашлюку, пов'язаних з ним ускладнень і більшість смертей, пов'язаних з кашлюком, зустрічається у дітей, які за віком не підлягають щепленню за календарем (віком < 2 місяці) або були не повністю імунізовані (віком < 6 місяців). Немовлята, які за віком не можуть бути щеплені, щоб отримати первинну серію вакцинації проти дифтерії, правця, кашлюку, як рекомендується, залежать від пасивно набутих материнських антитіл для захисту від кашлюку; проте вагітні жінки мають дуже низькі концентрації антитіл до кашлюку. Імунна відповідь на введення вакцини АаКДП-М подібна до такої у вакцинованих невагітних жінок.

Жінка має утримуватися від вагітності щонайменше протягом 1 місяця після вакцинації КПК. Існує лише теоретичний ризик ураження плода через наявність вірусу краснухи у комбінованій вакцині КПК. В іншому випадку вакцинація проводиться після закінчення вагітності. Випадкова вакцинація КПК вагітної не є підставою для переривання вагітності.

Якщо лікар запланував щеплення вагітної, потрібно обов'язково взяти до уваги, що близько 2% усіх новонароджених мають вроджені вади розвитку. Звідси випливає, що жінки, вакциновані під час вагітності, можуть народити дітей із вадами розвитку. Хоча насправді немає взаємозв'язку між вадами розвитку та вакцинацією, завжди існуватимуть спроби їх пов'язати. Те саме стосується й аутизму. Деякі діти жінок, яким вводили вакцини, що містять тіомерсал, страждатимуть на аутизм, однак доведено, що зв'язок між розвитком аутизму та застосуванням тіомерсалу відсутній.

Лише невелику кількість вакцин було досліджено на предмет безпечності й ефективності у вагітних. Із цієї причини FDA більшість вакцин класифікує як категорію «С» (тобто дослідження на тваринах демонструють побічні ефекти або дослідження не проводили,

а також відсутні належні дослідження у вагітних). Однак на практиці така класифікація мало впливає на застосування вакцин. Наприклад, АДП рекомендований під час вагітності за наявності показань, хоча належить до категорії «С». Інактивовані вакцини проти грипу незалежно від фірми-виробника рекомендують уводити під час вагітності, хоча деякі з них належать до категорії «В», а деякі – до категорії «С». Категорія «В» означає: дослідження на тваринах не демонструють побічних ефектів, проте належні дослідження у вагітних не проводили; або під час досліджень на тваринах виявлено побічні ефекти, а під час дослідження у вагітних таких побічних ефектів не було. З іншого боку, вакцина проти ВПЛ не рекомендована під час вагітності (однак і не протипоказана), хоча обидві вакцини (HPV2 та HPV4) належать до категорії «В». Єдиними вакцинами із категорії «D» (можливий ризик для плода, але користь може перевищувати негативний вплив) є вакцини проти сибірки та натуральної віспи.

Уведення живих вакцин протипоказане під час вагітності, за винятком перерахованих у табл. 1.11. Однак випадкова вакцинація живими вакцинами зовсім не означає, що слід переривати вагітність. Якщо після помилкового введення вакцини проти вітряної віспи у вагітної з'явився висип на шкірі, їй не слід контактувати із хворими на вітряну віспу, доки елементи висипу не вкриються кірками. Деякі виробники живих вакцин ведуть реєстри жінок, які випадково отримали щеплення не знаючи, що вагітні.

Таблиця 1.11. Використання вакцин під час вагітності

Вагітність є показанням^A	Вакцинація показана за наявності деяких інших причин^B	Вакцинація можлива при деяких окремих станах^C	Вакцинація протипоказана чи не рекомендована^D
Інактивована вакцина проти грипу АДП АаКДП	Вакцина проти гепатиту В Полісахаридна вакцина проти менингококової інфекції Антирабічна вакцина	Протисибіркова вакцина Вакцина проти гепатиту А Інактивована поліомієлітна вакцина Вакцина проти японсько-го енцефаліту Кон'югована вакцина проти менингококової інфекції Пневмококова полісахаридна вакцина (ППВ23) Вакцина проти натуральної віспи ^F Вакцина проти тифу Вакцина проти жовтої гарячки	Аденовірусна вакцина Вакцина проти вірусу папіломи людини ^E Жива атенуйована вакцина проти грипу Вакцина КПК Вакцина проти вітряної віспи та оперізувального герпесу

- ^A Вагітність є особливим станом, коли необхідна вакцинація. Під час вагітності ризик ускладнень унаслідок грипу підвищується. Інактивовану вакцину проти грипу вагітній слід вводити незалежно від триместру, якщо вагітність припадає на період епідемії. До того ж вакцинація захищає немовля протягом перших місяців життя. АаКДП призначають вагітним, за винятком випадків, коли вакцинація здійснюється належним чином згідно з календарем профілактичних щеплень. Таке щеплення захищає не тільки дитину від правця новонароджених, а й матір від захворювання на кашлюк та від передачі *B. pertussis* своїй дитині.
- ^B У випадках, коли не вакцинована проти гепатиту В вагітна є споживачем ін'єкційних наркотичних препаратів. Антирабічну вакцину вводять, якщо вагітну вкусив кажан. Менінгококова полісахаридна вакцина показана вагітним, які раніше не були щеплені цією вакциною, якщо в них діагностовано дефіцит пізніх компонентів системи комплементу.
- ^C Формулювання тверджень щодо цих захворювань мають дозвільний характер. Наприклад, стосовно інактивованої поліомієлітної вакцини: «Незважаючи на те що побічні ефекти на ИПВ були відсутні у вагітної чи плода, вакцинації слід уникати, ґрунтуючись на теоретичних припущеннях. Водночас, якщо вагітна має високий ризик інфекції та потребує негайного захисту проти поліовірусу, ИПВ може бути введена...». Інший приклад – рекомендації, що стосуються менінгококової кон'югованої вакцини: «Менінгококова кон'югована вакцина є безпечною та імуногенною в невагітних осіб віком від 11 до 55 років, проте дані про безпечність цієї вакцини у вагітних відсутні» (рекомендації не заперечують використання вакцини у вагітних). Лікарі, які надають медичну допомогу вагітним із приводу захворювань, перерахованих у цьому стовпчику, повинні зважувати користь та ризики вакцинації.
- ^D Усі вакцини із цього стовпчика, окрім вакцини проти вірусу папіломи людини, є живими, унаслідок чого існує теоретичний ризик їх негативного впливу на плід. Помилкове введення цих вакцин під час вагітності не є підставою для її переривання. Однак вагітність не слід планувати протягом 1 міс. після введення вакцини КПК чи вакцини проти вітряної віспи, а також протягом 6 тиж. після щеплення аденівірусною вакциною. Вакцинація проти оперізувального герпесу рекомендована особам віком понад 60 років, а отже, імовірність вагітності в такому віці низька.
- ^E Консультативний комітет з практики імунізації (США) – АСІР CDC – не рекомендує щеплення вагітних вакциною проти вірусу папіломи людини, хоча вона є інактивованою. Існує лише теоретично низький ризик негативного впливу на плід.
- ^F Вакцина проти натуральної віспи – єдина, що призводить до ураження плода. Її можна застосовувати лише у вагітних, які мають високий ризик захворювання на натуральну віспу.

Контакт неімунної вагітної з реципієнтом живої вакцини

Трансмісія вакцинних вірусів не відбувається від реципієнтів вакцини КПК. Вакцини КПК та проти вітряної віспи слід вводити дітям та іншим особам, які перебувають в сімейному контакті з вагітними. Утім, у разі виникнення везикулярного висипу після вакцинації проти вітряної віспи варто виключити контактування вагітної з реципієнтом вакцини до розрешення висипу. Немовлята, які мають сімейний контакт з вагітними, повинні бути щеплені ротавірусною вакциною згідно з тим самим графіком, що й діти, які не перебувають в сімейному контакті з вагітними. **Єдиною живою вакциною, яку протипоказано вводити членам родини вагітної, є вакцина проти натуральної віспи.**

Теоретичні застереження щодо вакцинації вагітних:

- імунна система вагітної не може забезпечити адекватну імунну відповідь;
- трансплацентарні антитіла можуть перешкоджати імунній системі дитини формувати адекватну відповідь на дію вакцини;
- контакт з антигенами in utero може призводити до імунної толерантності в малюка.

Пасивна імунізація під час вагітності є безпечною. Жінкам, які схильні до VZV-інфекції, показано застосування внутрішньовенного імуноглобуліну проти вітряної віспи через високий ризик виникнення ускладнень (проте невідомо, чи пасивна імунізація захищає плід).

1.6.4. Вакцинація осіб із серцево-судинними захворюваннями

В осіб із хронічними захворюваннями серця вірусні та бактеріальні інфекції можуть призводити до розвитку серцевої недостатності й госпіталізації. На сьогодні є досить багато даних про те, що вакцинація пацієнтів з ішемічною хворобою серця запобігає розвитку інших серцевих ускладнень.

Діти, які страждають на серцево-судинні захворювання, повинні отримувати і планову імунізацію, і додаткову. Додаткові щеплення – це щорічна вакцинація проти грипу (оскільки такі пацієнти належать до групи високого ризику щодо ускладнень унаслідок грипу), а також проти пневмококової інфекції. Схеми та способи вакцинації проти цих захворювань детально розглянуто у відповідних розділах. У випадку респіраторно-синцитіальної інфекції показано введення моноклональних антитіл проти респіраторно-синцитіального вірусу.

Вакцинація дітей після перенесеної **хвороби Кавасакі** має певні особливості, що пояснюються функціонуванням імунної системи (особливе реагування на антигенні стимуляції), лікуванням захворювання імуномодуючими засобами (препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну) та ацетилсаліциловою кислотою. Стандартом терапії хвороби Кавасакі, який попереджає формування аневризм судин, є введення препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) в імуносупресивній дозі (2 г/кг за 10 годин) відразу після постановки

клінічного діагнозу, оптимально у перші 10 днів захворювання; може знадобитись повторне введення. Оскільки не існує взаємодії між ВВІГ та інактивованими вакцинами, живими пероральними вакцинами (проти ротавірусу та поліомієліту), живими інтраназальними вакцинами, вакциною БЦЖ та вакциною проти жовтої гарячки, їх можна застосовувати одночасно або з будь-яким інтервалом після введення ВВІГ. Проте існує вплив на ефективність вакцини проти кору, краснухи та паротиту (КПК), а також проти вітряної віспи, тому інтервал між останнім введенням ВВІГ та вакцинацією зазначеними вакцинами має складати не менше 9 місяців, а оптимально – понад 11 місяців.

Діти з хворобою Кавасакі, які отримують аспірин, вважаються особами з високими ризиком виникнення ускладнень, пов'язаних з грипом, через синдром Рея, тому мають бути вакциновані проти грипу. Можна вводити будь-який тип інактивованої вакцини проти грипу. Ці рекомендації особливо важливі в країнах, де вакцинація проти грипу не є універсальною.

Вітряна віспа у пацієнтів, які отримують аспірин, може ускладнитись синдромом Рея. Проте і сама вакцинація проти вітряної віспи осіб, які отримують аспірин, може ускладнитись синдромом Рея. Тому дітям, які отримують низькі дози аспірину (3–5 мг/кг/добу), мінімум за 2 дні до вакцинації аспірин слід замінити на клопідогрель в дозі 1 мг/кг/добу (до дози для дорослих 75 мг/добу). Терапію слід продовжувати мінімум 6 тижнів після вакцинації. Далі можна відновити прийом аспірину без ризику.

Приблизно 15–20% дітей з хворобою Кавасакі резистентні до ВВІГ. Тому даним пацієнтам може бути призначена імуносупресивна терапія: пульс-терапія метилпреднізолоном, метотрексат, циклоспорин, циклофосфамід та анти-TNF α агенти (інфліксимаб, етанерцепт), ритуксимаб. Усі ці способи лікування можуть істотно перешкоджати імунній відповіді на введення вакцин. Тому неживі вакцини дозволені відразу після завершення терапії згідно з ем профілактичних щеплень, а живі вакцини – через 1 місяць після відміни високодозових стероїдів та через 3 місяці після відміни біологічних препаратів.

1.6.5. Вакцинація осіб із захворюваннями органів дихання

Активну імунопрофілактику осіб, які мають в анамнезі хронічні й рецидивні захворювання органів дихання (включаючи бронхіальну астму, хронічний бронхіт, туберкульоз, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, вади розвитку легень тощо), здійснюють у повному обсязі згідно з Національним календарем щеплень. У разі загострення хронічного захворювання вакцинацію проводять у стадії ремісії або часткової ремісії. Щеплення хворих на бронхіальну астму здійснюють при контрольованому перебігу захворювання. Вакцинація можлива й на тлі підтримувальної терапії. Вакцинацію за епідемічними показаннями можна проводити і за відсутності ремісії основного захворювання на тлі адекватної терапії.

Запалення слизової оболонки дихальних шляхів і збільшення в'язкості бронхіального секрету створюють сприятливі умови для колонізації мікроорганізмами. Тому особи із хронічним запаленням дихальних шляхів мають підвищений ризик виникнення ускладнень, зокрема пневмонії, у разі захворювання на ГРВІ та грип. Найчастішими причинами пневмонії в дитячому віці є *S. pneumoniae* і *Hib*. У зв'язку з цим при хронічних респіраторних захворюваннях, включаючи муковісцидоз і бронхіальну астму, особливо важлива вакцинація проти *S. pneumoniae*, *Hib* і грипу. У чинному календарі профілактичних щеплень в Україні передбачена вакцинація проти гемофільної інфекції, тоді як щеплення проти грипу та пневмококової інфекції належать до додаткових, рекомендованих за станом здоров'я.

Отже, пацієнти із хронічними захворюваннями органів дихання крім обов'язкових щеплень підлягають додатковій щорічній вакцинації проти грипу та пневмококової інфекції залежно від віку із застосуванням кон'югованої або некон'югованої полісахаридної вакцини, зареєстрованої в Україні, відповідно до інструкції для застосування вакцин.

Пацієнти із муковісцидозом також мають підвищений ризик ускладнень унаслідок вітряної віспи (зокрема, транзиторне погіршення функції легень), тому за відсутності в анамнезі даних щодо перенесеного захворювання їм рекомендується вводити вакцину проти вітряної віспи.

Загалом для пацієнтів із захворюваннями органів дихання набагато небезпечніша інфекція, ніж можливі побічні ефекти після вакцинації.

1.6.6. Вакцинація осіб із порушеннями обміну речовин

Вакцинація осіб з порушеннями обміну речовин (амінокислот, вуглеводів, ліпідів) проводиться за віком відповідно до календаря щеплень, якщо іншого не вказано в протипоказаннях в інструкції до вакцини. Необхідно оцінити потребу в додаткових щепленнях, що не передбачені за віком в календарі профілактичних щеплень. Так, у пацієнтів, які страждають на цукровий діабет, наявні дефекти фагоцитозу і порушення функції нейтрофілів. Крім того, такі хворі часто мають супутні захворювання (серцево-судинні, патологія нервової системи, нирок й інші розлади) та вищий ризик виникнення ускладнень у результаті інфекцій. Для осіб з іншими метаболічними розладами, такими як захворювання щитоподібної залози або патологічне ожиріння (індекс маси тіла – ≥ 40 кг/м²), також характерний високий ризик пов'язаних із грипом ускладнень.

Планова імунізація, у тому числі щорічна вакцинація проти грипу, рекомендована для осіб з ендокринною патологією і метаболічними розладами. На додаток до планової імунізації хворим на цукровий діабет необхідно вводити вакцину проти пневмококової інфекції.

1.6.7. Вакцинація осіб із захворюваннями нервової системи

Неврологічні розлади можуть дебютувати в різному віці різноманітними проявами. Такі захворювання, як церебральний параліч, spina bifida, можна діагностувати до початку вакцинації за віком. Частина захворювань, що супроводжуються судомми, нервово-м'язова патологія або вроджені порушення метаболізму, можуть проявитися в період проведення вакцинації за віком та збігтися з нею в часі. Такі захворювання, як розлади аутистичного спектра, гострий демієлінізуювальний енцефаломієліт, синдром Гієна-Барре, поперечний мієліт і розсіяний склероз, як відомо, можуть дебютувати на другому році життя та в більш пізньому віці.

Діти з неврологічними або психомоторними розладами повинні отримувати всі щеплення за віком, що передбачені календарем профілактичних щеплень, у тому числі проти грипу. Вакцинацію проти грипу проводять із застереженням, якщо протягом 6 тиж. після попереднього щеплення з'явилися ознаки синдрому Гієна-Барре. Дітям із неврологічною патологією також рекомендована додаткова вакцинація проти пневмококової інфекції.

1.6.8. Вакцинація осіб із захворюваннями нирок

Бактеріальні й вірусні інфекції є однією з основних причин захворюваності та смертності пацієнтів із хворобами нирок й осіб, які перебувають на постійному діалізі (гемодіалізі або перитонеальному діалізі). При хронічних захворюваннях нирок можливі незначні дефекти функціонування Т-клітин, а при нефротичному синдромі – втрата антитіл. Такі хворі потребують частих госпіталізацій та інтенсивного лікування, що підвищує ризик інфікування.

Пацієнти із хронічними захворюваннями нирок й особи, які перебувають на постійному діалізі або перенесли трансплантацію нирок, повинні отримувати всі щеплення згідно з календарем профілактичних щеплень, у тому числі щорічну вакцинацію проти грипу. На додаток до планової імунізації рекомендується проводити щеплення проти гепатитів А і В, пневмококової інфекції та вітряної віспи. Оскільки пацієнти з порушеною функцією нирок гірше відповідають на вакцинацію, можуть знадобитися вищі дозування вакцини й повторне введення бустерних доз.

Відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 11.08.2014 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні», діти з патологією нирок – хронічною нирковою недостатністю або нефротичним синдромом – потребують проведення додаткових щеплень (табл. 1.12).

Таблиця 1.12. Додаткові щеплення в осіб із патологією нирок

Щеплення	Схема щеплення, вакцини/ анатоксини	Примітка
Проти грипу	Щороку. Дозволена для щеплення дітям із 6-місячного віку	–
Проти пневмококової інфекції	Щеплення кон'югованою вакциною або некон'югованою полісахаридною вакциною проводять відповідно до інструкції для застосування вакцин	–
Проти гепатиту В	Щеплення проводять дітям, не вакцинованим раніше	Діти, які перебувають на гемодіалізі

Пацієнтів із гострою інфекцією сечових шляхів, у тому числі гострим з пієлонефритом, вакцинують після одужання; пацієнтів із хронічною інфекцією сечової системи, у тому числі з пієлонефритом, – на тлі профілактичного вживання антибіотиків (хіміопротекції) у стадії клініко-лабораторної ремісії. Транзиторні зміни в аналізах сечі після щеплення і навіть розвиток нефропатії в поствакцинальний період не слід розглядати як абсолютне протипоказання до подальшої імунопрофілактики.

Вакцинацію інактивованими препаратами можна здійснювати на тлі імуносупресивної терапії в підтримувальних дозах (1–2 мг/кг у перерахунку на преднізолон). Живі вакцини проти кору, краснухи, епідемічного паротиту, вітряної віспи вводять через 3 міс. після закінчення імуносупресивної терапії.

Пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, вакцинують у день, вільний від процедури гемодіалізу. Вакцини вводять у кінцівку, вільну від фістули.

Члени родини пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок також мають бути щеплені проти кору, краснухи, епідемічного паротиту, вітряної віспи, грипу, гепатитів А і В.

Вакцинацію проти гепатиту В здійснюють за схемою 0–1–6 міс.; вакцину вводять внутрішньом'язово у дельтоподібний м'яз у дозі 0,5 мл для пацієнтів, які не перебувають на гемодіалізі, або 1,0 мл для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі чи отримують імуносупресивну терапію (у підтримувальних дозах). У разі проведення імуносупресивної терапії через 1–2 міс. після завершення повного курсу вакцинації здійснюють серологічний моніторинг її ефективності. Якщо титр анти-HBs антитіл менше ніж 10 МО/мл, рекомендують додаткове введення вакцини (до 6 разів) і щорічний серологічний контроль за наявності високого ризику інфікування вірусом гепатиту В.

Ефективність імунопрофілактики гепатиту В вища на ранніх стадіях хронічної ниркової недостатності – до початку гемодіалізу. Щомісячне обстеження на HBsAg необхідне в тому випадку, коли вакцинація проти гепатиту В пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, із будь-яких причин не може бути проведена або курс щеплень проти гепатиту В не завершений, а також якщо після повного курсу щеплень рівень серопротекції не досягнутий.

1.6.9. Вакцинація осіб із гематологічними хворобами, аспленією

Незлоякісні гематологічні захворювання включають різні типи анемії та гемоглобінопатії, а також посилену кровоточивість. При анемії можливий підвищений ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з інфекціями. Пацієнти з різними типами анемії або гемоглобінопатії на додаток до планової імунізації повинні щорічно отримувати щеплення проти грипу, а за необхідності повторних переливань крові – проти гепатитів А і В.

У разі посиленої кровоточивості ризик утворення гематом після парентеральних ін'єкцій підвищений. Перед початком імунізації слід переконатися у відсутності порушень згортання крові. Імунопрофілактиці підлягають лише пацієнти із визначеною причиною посиленої кровоточивості, тобто ті, яким встановлено діагноз. Наприклад, у дитини чоловічої статі, яка має в анамнезі гематому після внутрішньом'язової ін'єкції, слід виключити гемофілію. За наявності порушень згортання крові їх потрібно компенсувати, щоб під час імунізації звести до мінімуму ризик кровотечі.

В осіб, які отримують антикоагулянтну терапію, можуть утворюватися гематоми в місцях внутрішньом'язових ін'єкцій. Слід чітко визначити тривалість лікування; у разі його короткочасності вакцинацію потрібно розпочати після закінчення курсу лікування. Таких пацієнтів необхідно обстежити перед проведенням вакцинації, незважаючи на те, що вони отримують адекватні дози варфарину або низькомолекулярного гепарину. Внутрішньом'язові ін'єкції слід відкласти, якщо міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) $> 3,0$ (варфарин) або якщо рівень анти-Ха (низькомолекулярний гепарин, LMWH) через 4 год після введення дози перевищує 0,5 ОД/мл.

Через ризик утворення гематоми в результаті внутрішньом'язової ін'єкції в осіб з порушеннями згортання крові необхідно розглянути підшкірне або внутрішньшкірне введення вакцин. Якщо пацієнту з порушенням згортання крові показана вакцинація проти гепатиту В або інша вакцина, що потребує внутрішньом'язового введення, її слід вводити внутрішньом'язово лише в тому випадку, якщо лікарю відомо про ризик виникнення кровотечі у даного пацієнта та можливо оцінити, чи буде внутрішньом'язове введення вакцини достатньо безпечним. Однак внутрішньом'язові ін'єкції є кращим способом введення для вакцин, щодо яких передбачений саме цей спосіб. У разі підшкірного введення вакцини можлива субоптимальна імунна відповідь

з необхідністю її перевірки (наприклад, визначення анти-НВs антитіл) та застосування додаткових доз вакцини.

Якщо дитина хворіє на гемофілію та отримує замісну терапію препаратами, які поліпшують згортання крові, або подібне лікування з приводу іншої патології, вакцинацію здійснюють якомога швидше після введення дози препарату. Місце введення вакцини не слід розтирати. Для введення вакцин необхідно використовувати тонку голку (розмір 23G або менший), після введення вакцини слід чинити легку компресію на ділянку введення, без тертя, протягом щонайменше 2 хв.

Реципієнтів вакцини та/або батьків дитини необхідно поінформувати про можливість утворення гематоми. Прикладання льоду чи іммобілізацію можна використовувати в разі невеликого розміру гематоми.

Підшкірне введення вакцини може бути альтернативою для осіб, хворих на гемофілію, або тих, котрі отримують антикоагулянти.

Окрім планової імунізації пацієнти з порушеннями згортання крові повинні щорічно отримувати щеплення проти грипу і, якщо є потреба в повторних переливаннях крові або її препаратів, щеплення проти гепатитів А і В (табл. 1.13).

Аспленія, або дисфункція селезінки (функціональна аспленія, гіпоспленізм), незалежно від віку пацієнта, характеризується високим ризиком тяжких, потенційно летальних, інфекцій (блискавичної бактеріємії), особливо пневмококової, гемофільної та менінгококової, через високу чутливість до капсульних бактерій. Ризик є найвищим упродовж перших 2 років після спленектомії, утім, він залишається підвищеним протягом усього подальшого життя. Дисфункція селезінки відзначається при серпоподібноклітинній анемії (таласемії) та інших гемоглобінопатіях, целіакії (близько 30% дорослих хворих, рідко трапляється в дітей).

Основний метод профілактики бактеріальних інфекцій у пацієнтів з аспленією/гіпоспленізмом – це вакцинація згідно з календарем профілактичних щеплень. З огляду на високий ризик вторинної бактеріальної інфекції також рекомендують проводити щорічні щеплення проти грипу (окрім застосування живої вакцини). Особливу увагу слід приділити вакцинації проти пневмококової, менінгококової (серогрупи В, А, С, W135, Y) та *Hib*-інфекції.

Якщо спленектомія є плановою, вакцинацію краще здійснити за 4–6 тиж., але не пізніше ніж за 14 днів до операції. Після спленектомії, виконаної за ургентними показаннями, першу дозу вакцини можна вводити вже через 14 днів. У разі планового оперативного втручання чи після ургентного втручання додаткову вакцинацію планують з урахуванням віку та попереднього вакцинального анамнезу.

В Україні вакцинація проти *Hib*-інфекції входить у календар профілактичних щеплень та виконується відповідно до рекомендацій фірми-виробника з урахуванням віку пацієнта. Хворим із дисфункцією селезінки (дорослим і дітям віком понад 2 роки) вводять одну

додаткову бустерну дозу кон'югованої вакцини. Деякі літературні джерела рекомендують вводити ще одну бустерну дозу через 3 роки (для дітей віком до 10 років) або через 5 років (для дітей віком понад 10 років) після останньої вакцинації.

**Рекомендації щодо вакцинації пацієнтів
із функціональною або анатомічною аспленією**
(адаптовано ВООЗ згідно з даними CDC, 2016)

Вік	Рекомендовані вакцини
Новонароджений	Hib-вакцина* Вакцина проти менінгокока серогруп А, С, W135, Y Вакцина проти менінгокока серогрупи В Вакцина для профілактики пневмококової інфекції (кон'югована, 13-валентна)**
4 тиж.	Вакцина проти менінгокока серогрупи В
8 тиж.	Вакцина проти менінгокока серогруп А, С, W135, Y Вакцина для профілактики пневмококової інфекції (некон'югована, 23-валентна)

* Уводять пацієнтам, які раніше не отримували Hib-вакцину.

** Уводять пацієнтам, раніше не щепленим будь-якою пневмококовою вакциною.

Відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 11.08.2014 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні», діти із захворюваннями крові та кровотворних органів потребують додаткових щеплень від перерахованих нижче захворювань.

Таблиця 1.13. Додаткові щеплення в осіб із захворюваннями крові та кровотворних органів

Щеплення	Перелік захворювань, які мають високий ризик виникнення ускладнень і тяжкого перебігу інфекцій	Схема щеплення, вакцини / анатоксини	Примітка
Проти грипу	Лімфома Множинна міелома Лейкемія	Щороку. Дозволена для щеплення дітям із 6-місячного віку	Щеплення проводять не раніше ніж через 4 тиж. після закінчення імуносупресивної терапії (хіміотерапії) та в разі збільшення кількості гранулоцитів і лімфоцитів у периферичній крові (>1000 клітин/мкл)
Проти пневмокової інфекції	Функціональна чи анатомічна аспленія (у тому числі серпоподібноклітинна анемія)	Щеплення кон'югованою вакциною або некон'югованою полісахаридною вакциною	Щеплення проводять за 2 тиж. до планової спленектомії або якомога швидше після спленектомії
	Лімфома Множинна міелома Лейкемія Хвороба Ходжкіна	проводять відповідно до інструкції для застосування вакцин	Щеплення проводять за 2 тиж. до початку імуносупресивної терапії або через 3 міс. після її закінчення
Проти Hib-інфекції	Лімфома Множинна міелома Лейкемія Хвороба Ходжкіна	Щеплення проводять не вакцинованим раніше особам	Щеплення проводять за 2 тиж. до початку імуносупресивної терапії або через 3 міс. після її закінчення

Щеплення	Перелік захворювань, які мають високий ризик виникнення ускладнень і тяжкого перебігу інфекцій	Схема щеплення, вакцини / анатоксини	Примітка
Проти менінгокової інфекції	Функціональна чи анатомічна аспленія (у тому числі серпоподібноклітинна анемія)	Щеплення полісахаридною вакциною проводять дітям віком понад 2 роки одноразово. Щеплення кон'югованою вакциною проводять дітям віком до 2 років	-
Проти гепатиту В	Особи, яким необхідні багаторазові тривалі переливання донорської крові або її препаратів	Щеплення проводять не вакцинованим раніше особам	-

Тривале вживання саліцилатів. Особи, які отримують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти й не досягли 18-річного віку, не мають ризику кровотечі після вакцинації. Проте в таких дітей можливий розвиток синдрому Рея при контакті з дикими вірусами грипу та вітряної віспи. Синдром Рея характеризується ураженням головного мозку й печінки, є рідкісним ускладненням, яке найчастіше трапляється в дітей, які вживають ацетилсаліцилову кислоту в момент контакту з дикими типами цих вірусних інфекцій. Діти і підлітки із захворюваннями, при яких показана тривала терапія саліцилатами, повинні щорічно отримувати щеплення інактивованою вакциною проти грипу та вакциною проти вітряної віспи.

1.6.10. Вакцинація осіб з онкологічною патологією

Ризик розвитку інфекційних хвороб у пацієнтів з онкологічними захворюваннями залежить від оточення, вакцинального анамнезу та рівня імуносупресії. Ймовірність оптимальної імунної відповіді на вакцинацію варіює залежно від стадії захворювання та рівня іму-

носупресії. За можливості, вакцини, передбачені календарем профілактичних щеплень, потрібно вводити до початку лікування.

Як правило, пацієнти онкогематологічного профілю отримують терапію, що зумовлює посилену імуносупресію, порівняно з відповідним показником у пацієнтів, у яких діагностовано солідні пухлини.

Загалом онкохворих можна без ризику виникнення побічних реакцій вакцинувати неживими вакцинами; щеплення живими вакцинами не застосовують або відкладають на більш пізні терміни. Варто уникати проведення вакцинації в період інтенсивної хіміотерапії через високу ймовірність субоптимальної імунної відповіді.

В окремих випадках користь від вакцинації живими вакцинами може перевищувати будь-які потенційні ризики виникнення побічних реакцій. Наприклад, вітряна віспа є небезпечною для хворих з лейкемією в період ремісії або після завершення хіміотерапії.

Щеплення інактивованими вакцинами/анатоксинами проводяться через 3 місяці після завершення курсу хіміотерапії. Інактивовані вакцини для імуннокомпетентних, які отримують підтримувальну хіміотерапію, вводяться за віком відповідно до календаря профілактичних щеплень. Разом з тим імунна відповідь на проведену вакцинацію на тлі хіміотерапії може бути недостатньою для забезпечення захисту без отримання лабораторного підтвердження.

Живі вакцини не призначаються на період проведення хіміотерапії. Щеплення для профілактики вітряної віспи проводиться через 3 місяці після завершення курсу хіміотерапії. Щеплення для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи проводиться з урахуванням використання в терапії препаратів, що могли містити антитіла до відповідних збудників інфекційних хвороб – кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи. В даному випадку необхідно керуватися рекомендаціями щодо вакцинації проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та введення препаратів крові.

Повторне введення вакцин, застосованих перед хіміотерапією, зазвичай необов'язкове, за винятком випадків трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

1.6.11. Вакцинація осіб із первинними імунodefіцитами

Захист від інфекцій осіб із вродженими порушеннями імунної системи є важливим критерієм їх успішного лікування. Вроджені імунodefіцити характеризуються кількісними та/або якісними порушеннями в різних ланках імунної системи і, як наслідок, нездатністю організму протистояти агресії мікробів. Перебіг інфекцій у цих хворих може бути тяжчим, ніж в імуннокомпетентних осіб, і супроводжуватися високою летальністю. Протимікробна терапія не завжди ефективна в осіб із порушеннями функції імунної системи; часто потрібні тривалі й інтенсивні курси лікування, призначення засобів протимікробної профілактики. З огляду на це вакцинація – один із важливих засобів захисту від інфекційних хвороб. Проводячи вакцинацію осіб із пер-

винними імунodefіцитами, слід враховувати ймовірний ризик розвитку тяжких ускладнень, зокрема в разі застосування живих атену-йованих вакцин, які містять активні мікроорганізми. Водночас ускладнення після щеплень виникають значно рідше, ніж трагічні наслідки інфекцій.

На сьогодні описано понад 350 нозологічних форм первинних імунodefіцитів, для більшості з яких підтверджено генетичну етіологію. Первинні імунodefіцити різняться за характером порушення функцій імунної системи та ступенем імуносупресії, від яких залежить схильність до інфекцій, а також відповідь на імунізацію. Ці особливості враховують при визначенні показань і протипоказань до вакцинації імуноскомпрометованого пацієнта. Рішення про можливість проведення щеплень приймають індивідуально з урахуванням безпечності вакцинації та її ефективності (табл. 1.14), а також переваг додаткової імунізації при окремих імунodefіцитних станах.

Таблиця 1.14. Ефективність і безпечність вакцин при первинних імунodefіцитах

Вакцини, анатоксини	Безпечність	Ефективність
Анатоксини Правцевий Дифтерійний Полісахаридні вакцини Пневмококова Менінгококова Інактивовані бактеріальні вакцини Проти кашлюку Інактивовані субдиничні вакцини Проти поліомієліту Проти грипу Рекомбінантні вірусні вакцини Проти гепатиту В	Безпечні у використанні	Неефективні в осіб із тяжкими дефектами імунної системи (агаммаглобулінемія, загальний варіабельний імунodefіцит, тяжкий комбінований імунodefіцит). Немає потреби у вакцинації пацієнтів на тлі регулярної замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну, що забезпечує їх пасивну імунізацію
Живі вірусні вакцини Оральна поліовірусна вакцина Проти кору Проти епідемічного паротиту Проти краснухи Проти вітряної віспи Проти грипу	Небезпечні для використання в осіб із тяжкими дефектами гуморальної та клітинної ланок імунітету (тяжкий комбінований імунodefіцит, агаммаглобулінемія)	–

Вакцини, анатоксини	Безпечність	Ефективність
Живі бактеріальні вакцини БЦЖ Проти черевного тифу	Небезпечні для використання в осіб із тяжкими дефектами клітинної ланки імунітету та фагоцитозу	-

Визначення характеру порушень імунної системи важливе під час проведення імунопрофілактики (табл. 1.15), оскільки частота і тяжкість керованих інфекцій вищі в імуноскомпрометованих осіб, тому додаткова імунізація (наприклад, проти грипу та пневмококової інфекції) рекомендована для захисту осіб з окремими імунодефіцитними станами.

Таблиця 1.15. Вакцинація осіб із первинними імунодефіцитами

Дефект ланки імунітету	Нозологічні форми	Проти-показані вакцини	Рекомендовані вакцини	Ефективність
В-лімфоцити (гуморальні)	Тяжкі форми гіпогаммаглобулінемій (спадкова гіпогаммаглобулінемія, загальний варіабельний імунодефіцит)	ОПВ, БЦЖ, жива вакцина проти тифу	-	Ефективність сумнівна
	Парціальні дефіцити антитілоутворення (селективний дефіцит IgA, дефіцит субкласів IgG)	ОПВ (інші живі вакцини безпечні)	Пневмококова, проти грипу	Вакцини ефективні
Т-лімфоцити (клітинні та комбіновані)	Повні дефекти (ТКІД)	Усі живі вакцини	-	Вакцини можуть бути не ефективними
	Часткові дефекти (синдром Ді Джорджі, синдром Віскотта-Олдріча, атаксія-телеангіектазія)	Усі живі вакцини	Пневмококова, менінгококова, Hib, проти грипу	Ефективність залежить від ступеня імуносупресії

Дефект ланки імунітету	Нозологічні форми	Проти-показані вакцини	Рекомендовані вакцини	Ефективність
Система комплекменту	Дефіцит ранніх або пізніх компонентів	Протипоказань немає	Пневмококова, менінгококова, проти грипу	Усі вакцини ефективні
Фагоцитоз	Хронічна гранульоматозна хвороба, дефект адгезії лейкоцитів	Живі бактеріальні вакцини	Пневмококова, <i>Hib</i> , проти грипу	Усі інактивовані та живі вірусні вакцини ефективні

Безпечність та ефективність вакцинації. Додаткова імунізація

Безпечність вакцинації при первинних імунодефіцитах корелює зі ступенем імуносупресії, спектр якої може бути різноманітним – від незначних обмежених дефектів імунної системи до тяжких аномалій багатьох ланок імунітету. Вакцини, до складу яких не входять живі віруси або бактерії, загалом безпечні для імуноскомпрометованих осіб. До безпечних вакцин належать анатоксини, полісахаридні вакцини, інактивовані бактеріальні й вірусні вакцини, субодичні та рекомбінантні вакцини.

Вакцини, які містять живі мікроорганізми (вакцина проти вітряної віспи, вакцина КПК, вакцина БЦЖ), в імуноскомпрометованих осіб можуть спричинити неконтрольовану реплікацію вірусів або бактерій. Тому пацієнтам із тяжкими імунодефіцитами не потрібно вводити живі атенуйовані вакцини через ризик розвитку інфекції, зумовленої вакцинним штамом.

Ефективність вакцинації при первинних імунодефіцитах залежить від характеру ураження імунної системи та ступеня імуносупресії. Визначити ефективність щеплення в імуноскомпрометованих осіб досить складно, оскільки при порушенні ефекторних функцій імунної системи не завжди вдається адекватно оцінити імунну відповідь на різні вакцини. Для визначення імуногенності вакцин найчастіше аналізують інтенсивність продукування антитіл, проте антитілоопосередкована відповідь може бути недостатньою при ураженні клітинної ланки імунітету. Тому імуноскомпрометовані особи потребують ретельнішого контролю імунної відповіді на щеплення, а в деяких випадках – застосування додаткових бустерних доз для досягнення надійнішого захисту від інфекційних захворювань.

У пацієнтів із тяжкими імунодефіцитами імунна відповідь може не сформуватися. Так, при агаммаглобулінемії після будь-яких щеплень

антитіла не утворюються. У таких випадках ефективна пасивна імунізація, яка забезпечується регулярним проведенням замісної терапії препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну.

Додаткова імунізація (за станом здоров'я) у зв'язку з ризиком підвищеної захворюваності. Переваги додаткової імунізації для пацієнтів з імунодефіцитами враховують під час визначення ризику виникнення інфекцій, спричинених окремими збудниками. Проведення імунізації за станом здоров'я дає змогу захистити від тяжких інфекцій осіб з імунодефіцитами, у яких схильність до цих захворювань вища порівняно з імунокомпетентними пацієнтами.

Характер ураження імунної системи

Вроджені імунодефіцити супроводжуються різноманітними порушеннями імунної відповіді, в основі яких лежать генетичні аномалії. За характером ураження імунної системи вроджені імунодефіцити розподіляють на чотири основні категорії:

- 1) розлади антитілоутворення;
- 2) дефіцити з переважним ураженням клітинної ланки імунітету, комбіновані імунодефіцити;
- 3) порушення фагоцитозу;
- 4) дефект системи комплементу.

Для кожної групи первинних імунодефіцитів характерні певні особливості проведення профілактичних щеплень.

Первинні дефекти антитілоутворення характеризуються широким спектром порушень – від повної агаммаглобулінемії до часткового або транзитного дефіциту окремих класів або субкласів імуноглобулінів. У пацієнтів із тяжкими формами гіпогаммаглобулінемії (агаммаглобулінемія, зчеплена з Х-хромосою, загальний варіабельний імунодефіцит, імунодефіцит із підвищеним рівнем IgM) майже повністю відсутня здатність синтезувати антитіла у відповідь на дію вакцин та патогенних мікроорганізмів. У них відзначаються надмірна схильність до рецидивних бактеріальних інфекцій, насамперед спричинених капсульними бактеріями. Загрозливими для цих хворих є ентеровірусні інфекції, збудниками яких у тому числі слугують віруси поліомієліту та Коксакі. Постійна замісна терапія препаратами імуноглобулінів досить ефективна щодо запобігання розвитку тяжких бактеріальних інфекцій (сепсису, пневмонії, менінгіту) у хворих на гіпогаммаглобулінемію. Регулярне введення препаратів імуноглобуліну виконує роль пасивної імунізації і дає змогу захистити хворих від збудників керованих інфекцій.

Проведення вакцинації вважають недоцільним у пацієнтів із **тяжкими формами гіпогаммаглобулінемії** у зв'язку з відсутністю гуморальної відповіді на всі вакцини, хоча імунізація інактивованими вакцинами для них повністю безпечна. Оскільки антигеноспецифічні антитіла не продукуються, користь імунізації є сумнівною. Окрім того, використання живих вірусних вакцин небезпечно в таких пацієнтів. Унаслідок відсутності нейтралізуючих антитіл імунізація живими

вакцинами (наприклад, ОПВ) може призвести до тривалої персистенції вакцинного штаму збудника. Атенуйований поліовірус може мутувати в дикий штам і спричинити вакциноасоційований поліомієліт або хронічний менінгоенцефаліт. З огляду на можливі тяжкі ускладнення вакцинація ОПВ та іншими живими вірусними вакцинами абсолютно протипоказана при тяжких вроджених дефектах антитілоутворення.

До парціальних дефіцитів антитілоутворення належать **селективний дефіцит IgA** та **селективний дефіцит субкласів IgG**. Прояви інфекційного синдрому при зазначених імунодефіцитах виражені помірно, переважають рецидивні респіраторні інфекції (отит, синусит, бронхіт), рідко трапляються тяжкі бактеріальні інфекції. У пацієнтів із селективним дефіцитом IgA антитіла цього класу не утворюються, проте збережена нормальна здатність до продукування антитіл класу IgG та IgM у відповідь на інфекційних збудників і вакцини. Протипоказань до застосування всіх інактивованих вакцин немає. Окрім того, для пацієнтів із селективним дефіцитом IgA, які страждають на рецидивні синопульмонарні інфекції, корисною є додаткова імунізація пневмококовою вакциною (кон'югованою або полісахаридною) і вакциною проти грипу. У цих хворих не спостерігали жодних ускладнень після щеплення живими вірусними вакцинами, тому вакцинація проти кору, краснухи, епідемічного паротиту, вітряної віспи вважається безпечною для осіб із парціальними дефіцитами антитілоутворення. Вакцинацію проти поліомієліту розпочинають за допомогою ІПВ, що дає змогу виробити достатній рівень специфічних антитіл IgG, на тлі якого застосування ОПВ вважається абсолютно безпечним.

В осіб із **транзитornoю гіпогаммаглобулінемією** відзначено здатність формувати адекватну імунну відповідь на вакцинацію, незважаючи на недостатнє продукування антитіл. Щеплення інактивованими і живими вакцинами для них безпечно. Зважаючи на більшу частоту респіраторних інфекцій та їх ускладнень, таким дітям рекомендована додаткова вакцинація проти пневмокової інфекції та щорічна імунізація проти грипу.

Комбіновані імунодефіцити включають різні форми тяжкого комбінованого імунодефіциту, а також часткові дефекти клітинного імунітету (синдром Ді Джорджі, синдром Віскотта–Олдріча, атаксія-телеангіектазія). У пацієнтів із тяжким комбінованим імунодефіцитом відзначається надзвичайна схильність до інфекцій, спричинених усіма бактеріями, грибами (*Candida albicans*, *Pneumocystis jiroveci*), вірусами та іншими представниками збудників опортуністичних інфекцій. У цих пацієнтів відсутні продукування антитіл і клітинно-опосередкована імунна відповідь як на природні патогени, так і на антигени вакцин. Незважаючи на нормальну кількість фагоцитів, бактерицидна активність в них порушена внаслідок недостатнього продукування цитокінів Т-лімфоцитами.

Тяжкий комбінований імунодефіцит характеризується високим ризиком розвитку тяжких інфекцій після застосування ОПВ, вакцин проти вітряної віспи, КПК, ротавірусної інфекції. Крім того, наслід-

ком порушення функції Т-лімфоцитів і відсутності продукування ними IFN- γ є вторинний дефіцит бактерицидної функції макрофагів. У цих хворих можливий розвиток дисемінованої БЦЖ-інфекції. Пацієнтам із комбінованим імунodefіцитом повністю протипоказана вакцинація живими вірусними та бактеріальними вакцинами, а також рекомендована ізоляція від імунокomпетентних осіб, які отримали щеплення зазначеними вакцинами. Вакцинація інактивованими вакцинами в таких хворих неефективна внаслідок порушення формування адекватної імунної відповіді. Їм призначають замісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном як варіант пасивної імунізації, що забезпечує захист від інфекційних збудників до проведення трансплантації кісткового мозку.

Для часткових дефектів клітинного імунітету (**синдром Ді Джорджі, синдром Віскотта-Олдріча, атаксія-телеангіектазія, синдром гіперімуноглобулінемії Е**) характерна субоптимальна відповідь на щеплення. Таким пацієнтам протипоказана вакцинація живими вакцинами у зв'язку із ризиком виникнення інфекцій, спричинених живими атенуйованими збудниками. Імунізація інактивованими вакцинами й анатоксинами для них безпечна; вони здатні сформувати частковий протективний імунітет проти антигенів, що входять до складу інактивованих вакцин. Оскільки пацієнти з частковими дефектами клітинного імунітету схильні до частих рецидивних інфекцій, спричинених капсульними бактеріями, їм рекомендована додаткова імунізація проти пневмококової та менінгококової інфекцій, а також щорічна вакцинація проти грипу.

Дефекти фагоцитозу. Найхарактернішими формами функціональних дефектів системи фагоцитозу є хронічна гранульоматозна хвороба, дефект адгезії лейкоцитів та дефект шляху IFN- γ /IL-12. У таких пацієнтів відзначається схильність до бактеріальних і грибкових інфекцій. Внутрішньоклітинні збудники (мікобактерії, гриби) можуть спричинювати появу абсцесів селезінки та печінки, розвиток рецидивних лімфаденітів і хронічного гранульоматозного ураження легень.

Хронічна гранульоматозна хвороба характеризується нормальною гуморальною і клітинно-опосередкованою відповіддю на вакцини. Клітини системи фагоцитозу – макрофаги та поліморфноядерні нейтрофіли – не відіграють особливої ролі в захисті організму від вірусних інфекцій. Отже, живі вірусні вакцини, як і всі інактивовані вакцини, абсолютно безпечні для пацієнтів із функціональними дефектами фагоцитозу. Крім того, вакцинація проти вітряної віспи може запобігати розвитку тяжких інфекцій шкіри, які виникають при інфікуванні диким штамом вірусу вітряної віспи. Водночас живі бактеріальні вакцини (БЦЖ) можуть бути небезпечними в разі застосування у хворих із дефектами фагоцитозу. За відсутності нормальної функції Т-лімфоцитів і макрофагів існує ризик розвитку хронічної дисемінованої БЦЖ-інфекції.

Дефекти системи комплементу. У пацієнтів із дефіцитом ранніх компонентів системи комплементу (C1–C4) відзначається схильність

до розвитку сепсису, спричиненого грампозитивними бактеріями. Пацієнтам із дефіцитом пізніх компонентів (С5–С9) властиві інфекції, зумовлені *N. meningitidis*. Для вродженого дефіциту зазначених компонентів характерні рецидивні пневмококові та менінгококові менінгіти, менінгококцемія.

Інактивовані вакцини абсолютно безпечні й ефективні в таких пацієнтів. Вірусні інфекції для них не загрозливі, а застосування живих вірусних вакцин не протипоказане.

Враховуючи суттєвий ризик пневмококових і менінгококових інфекцій у пацієнтів із дефіцитом ранніх і пізніх компонентів системи комплементу, їм рекомендують додаткову імунізацію за станом здоров'я проти зазначених збудників. Продукування антитіл до антигенів полісахаридної капсули пневмокока й менінгокока дає змогу компенсувати дефект системи комплементу в захисті від капсульних бактерій.

Особливості вакцинації осіб із первинними імунодефіцитами

Вакцинація інактивованими вакцинами. Усі інактивовані вакцини (цільноклітинні, цільновіріонні, субодичні, рекомбінантні, полісахаридні, анатоксини) можна призначати особам із первинними імунодефіцитами. Інактивовані вакцини в імуноскомпрометованих пацієнтів зазвичай застосовують так само, як і в здорових осіб – у звичайних дозах і за загальноприйнятим графіком вакцинації. Однак імунна відповідь у цих пацієнтів може бути субоптимальною, унаслідок чого виникає потреба у введенні додаткових доз вакцин, хоча це не гарантує достатньої відповіді.

Вакцинація живими атенуйованими вакцинами. Застосування живих атенуйованих вірусних і бактеріальних вакцин небезпечно в імуноскомпрометованих осіб у зв'язку з можливістю реплікації вакцинних штамів збудників інфекцій та розвитку тяжких ускладнень. Особам із тяжким комбінованим імунодефіцитом протипоказане введення живих вакцин (КПК, проти вітряної віспи, ротавірусної інфекції, жовтої гарячки, БЦЖ).

Жива атенуйована вакцина проти поліомієліту (ОПВ) може спричинити розвиток вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП) у пацієнтів із вираженими дефектами гуморальної та клітинної ланок імунітету. Ризик ВАПП у 10 000 разів вищий у хворих із гіпогаммаглобулінемією порівняно зі здоровими людьми. Трансформація атенуйованих штамів у вірулентні форми можлива в умовах тривалого пасажу через кишку. Віруси зі зміненими властивостями здатні спричинити ВАПП, який може бути першим проявом вродженого імунодефіциту. Враховуючи, що у вакцинованих пацієнтів виділяється вірус, ОПВ не вводять особам, які контактують із хворими на тяжкий імунодефіцит. Для вакцинації таких пацієнтів і їхнього оточення застосовують ІПВ.

Хворим із тяжкими комбінованими імунодефіцитами не слід рекомендувати живу вакцину КПК у зв'язку з ризиком розвитку поствакцинального енцефаліту, пневмонії, дисемінованої інфекції. Для спе-

цифічного захисту від кору, краснухи, епідемічного паротиту можна застосовувати імуноглобулін, який необхідно ввести дітям з імунодефіцитом після контакту з хворими. На відміну від поліовакцини імунізацію проти зазначених інфекцій можна проводити сибсам і близькому оточенню, оскільки ці віруси не виділяються вакцинованою особою в навколишнє середовище.

Осіб із дефектами функції фагоцитів (хронічна гранульоматозна хвороба, дефект адгезії лейкоцитів, дефект шляху IFN- γ /IL-12) можна вакцинувати як живими вірусними вакцинами, так й іншими календарними вакцинами, за винятком живих бактеріальних вакцин (БЦЖ). Дітям із дефектами системи комплементу або аспленією дозволяється вводити живі вірусні та бактеріальні вакцини.

Вакцинація осіб, які перебувають у контакті з особою, яка має тяжку імуносупресію, імунодефіцит (за винятком ВІЛ-інфікованих).

В імуноскомпрометованих осіб ризик інфікування від членів сім'ї і медичних працівників підвищений, тому імунізація представників цих контингентів проти збудників керованих інфекцій забезпечує додатковий захист. Імунокомпетентні особи, які перебувають в тісному сімейному контакті з імуноскомпрометованими особами (отримують імуносупресивну терапію, особи з імунодефіцитом) можуть безпечно бути щеплені інактивованими вакцинами за віком відповідно до календаря щеплень та грипу (інактивована вакцина).

Здорові імунокомпетентні особи, які перебувають в тісному сімейному контакті з імуноскомпрометованими особами, повинні бути щеплені живими вакцинами (проти кору, епідемічного паротиту та краснухи) відповідно до календаря щеплень.

Вакцинація проти вітряної віспи може бути рекомендована медичним працівникам і членам сім'ї імуноскомпрометованого пацієнта. Надзвичайно рідко спостерігається трансмісія вакцинного вірусу вітряної віспи. Запобіжні заходи не застосовують за відсутності висипу в реципієнта цієї вакцини. Імуноскомпрометованим особам слід уникати контакту з особами, у яких розвинулися висипання на шкірі в результаті вакцинації проти вітряної віспи, до моменту розрешення цих висипань.

Також контактним особам за потреби може бути проведена вакцинація проти жовтої гарячки та проти черевного тифу (живою вакциною).

Вакцинація проти поліомієліту проводиться ІПВ (за винятком безсимптомних ВІЛ-інфікованих, котрим вакцинація може проводитися як ІПВ, так і ОПВ відповідно порядку до вакцинації за віком чинного календаря щеплень).

Особа з тяжким імунодефіцитом повинні уникати контакту з підгузками немовлят та дотримувати посилені гігієнічних заходів, які були вакциновані ротавірусною вакциною протягом 4 тижнів після вакцинації.

Члени сім'ї імуноскомпрометованого пацієнта повинні щорічно отримувати щеплення проти грипу.

Вакцинація пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію

Терапія цитостатиками. За можливості, необхідну пацієнту вакцинацію здійснюють перед початком хіміотерапії або лікування іншими імуносупресивними препаратами, перед початком променевої терапії. Хоча інактивовані вакцини можна застосовувати у будь-який час до імуносупресивної терапії, під час її проведення або після її закінчення, з метою досягнення оптимальної імуногенності їх потрібно вводити щонайменше за 14 днів до початку лікування. Живі вакцини рекомендують застосовувати принаймні за 4 тиж. до початку імуносупресивної терапії для зниження ризику захворювання, спричиненого вакцинним штамом.

Пацієнти, які отримують хіміотерапію або променеву терапію в комплексному лікуванні лейкозу та інших злоякісних новоутворень, вважаються імуноскомпрометованими. Найбільший вплив ця терапія має на клітинний імунітет, хоча порушене також тимусозалежне продукування антитіл.

Живі атенуйовані вакцини не слід призначати протягом 3 міс. після проведення імуносупресивної терапії. Вважають, що в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, вакцинованих перед початком хіміотерапії або променевої терапії, відновлюється імунна відповідь на проведену вакцинацію після закінчення курсу лікування. У разі закінчення курсу вакцинації до початку лікування імуносупресивними препаратами введення додаткових доз вакцини таким пацієнтам не рекомендується.

Інактивовані вакцини можна застосовувати під час лікування низькими дозами імуносупресивних препаратів. Безпечність й ефективність імунізації живими атенуйованими вакцинами на тлі такого лікування не визначено. Лікар повинен врахувати всі переваги та ризики введення живих атенуйованих вакцин під час лікування аутоімунних захворювань низькими дозами імуносупресивних препаратів.

Моноклональні антитіла, які зв'язуються з В-лімфоцитами (ритуксимаб) або TNF (наприклад, інфліксимаб й адалімумаб), зумовлюють терапевтичну імуносупресію. Їх застосовують для лікування злоякісних пухлин, з метою профілактики відторгнення трансплантата, а також для лікування аутоімунних (таких, як хвороба Крона або ревматоїдний артрит) й інфекційних (респіраторно-синцитіальна інфекція) захворювань.

Моноклональні антитіла, призначені під час вагітності для лікування аутоімунних захворювань або злоякісних пухлин, можуть передаватися плоду і призводити до небажаних наслідків після народження дитини. У разі застосування наприкінці вагітності моноклональні антитіла визначали в дітей віком 6–8 міс. Дітям, які зазнали впливу моноклональних антитіл під час вагітності або грудного вигодовування, рекомендують відкласти щеплення вакциною БЦЖ і проти ротавірусної інфекції до проведення імунологічного обстеження та консультації імунолога.

Рекомендації щодо вакцинації пацієнтів, які отримують терапію моноклональними антитілами, аналогічні лікуванню іншими імуносупресивними препаратами. Вакцинацію, за можливості, здійснюють до початку лікування. Якщо пацієнт не отримав щеплення перед лікуванням, імунопрофілактику проводять не раніше ніж через 3 міс. після закінчення курсу лікування моноклональними антитілами з метою забезпечення імуногенності інактивованих вакцин і зниження ризику захворювання, спричиненого живим ослабленим вакцинним штамом.

Загалом, живі атенуйовані вакцини протипоказані під час лікування моноклональними антитілами або в немовлят, які зазнали впливу моноклональних антитіл під час вагітності.

Кортикостероїдна терапія. Дозу кортикостероїдів, що здатні спричинювати імуносупресію, і тривалість лікування на сьогодні до кінця не визначено. Більшість експертів вважають імуносупресивною дозу, еквівалентну 2 мг/кг або 20 мг/добу за преднізолоном у пацієнтів із масою тіла понад 10 кг, якщо вони отримують лікування протягом 2 тиж. і довше. Таким хворим не рекомендують вводити живі вірусні вакцини, оскільки є сумніви щодо їхньої безпечності. Кортикостероїди, які призначають у дозах, вищих за фізіологічні, також можуть пригнічувати імунну відповідь на вакцини.

Вакцинація живими вірусними вакцинами може бути рекомендована через 1 міс. після закінчення імуносупресивного курсу лікування кортикостероїдами (у високих дозах і тривалістю понад 2 тиж.).

Кортикостероїдна терапія не дає імуносупресивного ефекту і не слугує протипоказанням до проведення вакцинації, у тому числі живими вірусними вакцинами, у таких випадках:

- короткий курс лікування – до 2 тиж.;
- низькі дози препаратів (до 20 мг преднізолону на добу або еквівалентні дози інших кортикостероїдів);
- тривалий курс лікування з отриманням кортикостероїдів в альтернативні дні;
- замісна терапія кортикостероїдами (фізіологічні дози);
- місцеве застосування кортикостероїдів (при ураженні шкіри, очей);
- внутрішньосуглобове введення препаратів;
- аерозольне введення препаратів.

Вакцинація осіб при проведенні імуносупресивної терапії залежно від рівня імуносупресії.

1. Вакцинація осіб з високим рівнем імуносупресії. Пацієнтам з високим рівнем імуносупресії (отримують протиракову терапію; період 2 міс. після трансплантації солідного органа; CD4 Т-лімфоцити < 200 кл/мм³ (підлітки та дорослі) або < 15% (діти); щоденна терапевтична доза кортикостероїдів ≥ 20 мг (або > 2 мг/кг/добу для пацієнтів вагою < 10 кг) за преднізолоном ≥ 14 днів; терапія певними імуномодуляторами, такими як анти-TNF-α) планові щеплення інактивовани-

ми вакцинами та анатоксинами проводяться після закінчення терапії, щеплення живими вакцинами – не раніше ніж через 1 місяць після припинення терапії.

Вакцинація проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи має бути проведена за 4 тижні до отримання імуносупресивної терапії. Введення живих вакцин протипоказане під час отримання імуносупресивної терапії.

2. Вакцинація осіб з низьким рівнем імуносупресії. Якщо тривалість терапії кортикостероїдами становить менше 14 днів незалежно від дози або більше 14 днів при дозі за преднізолоном < 2 мг/кг/добу, або використовується як замісна терапія, або використовується місцево, то така терапія не визнається імуносупресивною та не є протипоказанням до проведення планового щеплення.

Пацієнтам з низьким рівнем імуносупресії (безсимптомний перебіг ВІЛ-інфекції з рівнем CD4 Т-лімфоцитів 200–499 кл/мм³ (підлітки та дорослі) та 15–24% (діти); щоденний прийом кортикостероїдів в низьких дозах тривалістю ≥ 14 днів або за альтернуючою схемою; метотрексат ≤ 0,4 мг/кг/тиждень, азатиоприн ≤ 3 мг/кг/добу або 6-меркаптопурин ≤ 1,5 мг/кг/добу) щеплення інактивованими та живими вакцинами проводиться відповідно до календаря профілактичних щеплень.

1.6.12. Вакцинація ВІЛ-інфікованих осіб

Активна імунопрофілактика є важливим компонентом захисту від інфекційних захворювань ВІЛ-інфікованих пацієнтів, дуже схильних до таких інфекцій, як туберкульоз, кір, дифтерія, правець, тяжкі бактеріальні інфекції, спричинені пневмококом, менінгококом, *Hib*. Однак наявні на сьогодні дані свідчать про недостатній рівень охоплення щепленнями цієї вразливої групи, вплив ВІЛ-асоційованої імуносупресії на відповідь при первинній імунізації, зниження рівня і тривалості імунної відповіді на вакцинацію. Під час вакцинації ВІЛ-інфікованих осіб, як й інших імунокомпрометованих осіб, необхідно враховувати питання безпечності вакцин, їхньої імуногенності й ефективності.

Безпечність вакцин залежить від структури вакцини та ступеня імуносупресії в дитини. Найчастіше сумніви виникають при введенні вакцин, які містять живих ослаблених збудників. Щеплення живими вірусними та бактеріальними вакцинами ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжкою імуносупресією може призвести до неконтрольованої реплікації та розвитку дисемінованих захворювань.

Інактивовані вакцини безпечні для ВІЛ-інфікованих осіб. Нижча їх імуногенність порівняно із живими вакцинами потребує введення повторних доз, застосування ад'ювантів для отримання адекватної імунної відповіді. Ад'ювантні вакцини вважаються безпечними для цієї категорії хворих, оскільки не спричиняють суттєвих змін вірусного навантаження ВІЛ та кількості CD4+ Т-лімфоцитів. Частота поствак-

цинальних ускладнень у відповідь на введення інактивованих вакцин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не вища, ніж у здорових осіб.

Імуногенність вакцин. ВІЛ безпосередньо уражає CD4+ Т-лімфоцити, а також порушує гуморальну і клітинну відповідь на дію вакцини. Порушення імунної відповіді корелює зі ступенем імунодефіциту; він найбільше виражений у пацієнтів, кількість CD4+ Т-лімфоцитів у яких < 200/мм³ (у дорослих) або < 15% (у дітей).

У разі прогресуванні ВІЛ-інфекції та розвитку тяжкої імуносупресії знижується частка осіб, у яких відбувається сероконверсія у відповідь на вакцинацію. В осіб із клінічними проявами ВІЛ-інфекції формується тільки субоптимальна імунна відповідь на вакцинацію. Крім того, знижується відповідь як на живі, так і на інактивовані вакцини.

Відновлення імунної системи після початку високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) суттєво поліпшує відповідь на вакцинацію і дає змогу частково відновити імунну пам'ять на попередні щеплення. У переважній більшості пацієнтів, які отримують лікування протягом не менше 1 року, спостерігається задовільний рівень продукування специфічних антитіл та проліферації лімфоцитів на первинну імунізацію і ревакцинацію.

Початок ВААРТ у ранньому віці дає змогу зберегти функцію імунологічної пам'яті, утримати сформований поствакцинальний імунітет та досягти стійкої адекватної відповіді на вакцинацію.

Особливості формування імунної відповіді у ВІЛ-інфікованих осіб

Вакцинація проти туберкульозу. Існує кілька підходів щодо вакцинації БЦЖ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями. Для країн зі значною поширеністю туберкульозу ВООЗ рекомендує проводити в пологовому будинку вакцинацію БЦЖ дітей, народжених матерями, які отримали трьохетапну профілактику антиретровірусними (АРВ) препаратами – під час вагітності, пологів і в період новонародженості. Такий підхід забезпечує найбільший рівень охоплення щепленням проти туберкульозу та найменший ризик тяжких форм інфекції, але можливе виникнення ускладнень у ВІЛ-інфікованих дітей при низькій прихильності матері до АРВ-профілактики під час вагітності. У багатьох країнах вакцину БЦЖ уводять дітям у разі отримання другого негативного результату ПЛР на ДНК ВІЛ у віці 3–4 міс. або зникнення материнських антитіл у віці 12–18 міс. При такому підході ризик розвитку в малюків тяжких форм туберкульозу залишається високим.

Вакцинація проти дифтерії, правця, кашлюку. Вакцина проти дифтерії, правця та кашлюку інактивована, тому безпечна для імуноскомпрометованих пацієнтів. Імунна відповідь на введення АаКДП (АКДП) у ВІЛ-інфікованих дітей нижча порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ, і залежить від кількості CD4+ Т-лімфоцитів. Гуморальна відповідь на дифтерійний та правцевий анатоксини у ВІЛ-інфікованих

дітей знижується швидше, ніж у дітей, не інфікованих ВІЛ, тому необхідний моніторинг імунної відповіді. Зважаючи на суттєве зростання захворюваності на кашлюк серед дорослих і підлітків, розглядається питання ревакцинації проти кашлюку ВІЛ-інфікованих підлітків.

Вакцинація проти поліомієліту. У пацієнтів з імуносупресією існує ризик виникнення ВАПП після введення ОПВ, тому ВІЛ-інфікованим дітям, залежно від наявності або відсутності симптомів ВІЛ-інфекції, може бути проведено щеплення інактивованою чи оральною поліовірусною вакциною.

Вакцинація проти гемофільної інфекції. ВІЛ-інфікованих дітей раннього віку необхідно захищати від інвазивних бактеріальних інфекцій. *Hib* – один з основних збудників пневмоній та менінгітів у дітей. У ВІЛ-позитивних дітей ризик інвазивних *Hib*-інфекцій підвищений. Вакцина проти гемофільної інфекції – субодична кон'югована вакцина, вона є безпечною для осіб з імуносупресією. У 75% ВІЛ-інфікованих дітей, які отримують ВААПТ, зареєстрована гарна імунна відповідь на щеплення проти *Hib*-інфекції. З часом титр антитіл швидко сягає рівня, що нижчий від захисного, однак після введення бустерної дози вакцини відзначено його зростання.

Вакцинація проти пневмококової інфекції. Пневмококова інфекція залишається важливою причиною захворюваності та смерті у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Частота інвазивних пневмококових захворювань (менінгіт, пневмонія, бактеріємія, сепсис) доволі висока навіть після впровадження ВААПТ. Нині для імунізації проти пневмокока застосовують два види вакцин – кон'юговану та полісахаридну. Імунна відповідь на ці вакцини у ВІЛ-інфікованих дітей задовільна, але нижча, ніж в осіб, не інфікованих ВІЛ. Пневмококова кон'югована вакцина більш імуногенна у ВІЛ-інфікованих дітей порівняно із пневмококовою полісахаридною вакциною. Імунна відповідь залишається стабільною впродовж тривалого часу, хоча титр антитіл знижується швидше, ніж у здорових дітей.

Вакцинація проти гепатиту В. Інфікування вірусом гепатиту В нерідко відбувається в дітей, народжених від матерів із коінфекцією вірусного гепатиту В та ВІЛ-інфекції. Уведення вакцини проти гепатиту В та специфічного імуноглобуліну дає змогу майже повністю запобігти передачі вірусу гепатиту В від матері до дитини. Діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів, повинні отримати першу дозу вакцини в пологовому будинку. Щеплення проти гепатиту В безпечне для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хоча імуногенність нижча, ніж в осіб, не інфікованих ВІЛ. Часта недостатня ефективність первинної імунізації зумовлює необхідність визначення наявності анти-НВs антитіл після введення останньої дози вакцини. За відсутності антитіл повторюють 3-дозову схему вакцинації, що дає змогу досягти сероконверсії у 75% ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не відреагували на первинну імунізацію. Утім, титр антитіл швидко знижується навіть у випадку повторного щеплення вакциною із більшим умістом антигена. Застосування подвійної дози вакцини (40 мкг) значно підвищує рівень сероконверсії.

Вакцинація проти грипу. Активна імунопрофілактика грипу рекомендується ВІЛ-інфікованим дітям у зв'язку з тяжким перебігом захворювання та розвитком ускладнень. Частота сероконверсії у відповідь на вакцину проти грипу подібна до такої в неінфікованих ровесників, хоча титр антитіл у них трохи нижчий.

Вакцинація проти кору, краснухи, епідемічного паротиту. Даних щодо тяжкого перебігу краснухи та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей немає, але кір може бути потенційно небезпечним для їхнього життя, оскільки інколи має атиповий перебіг без висипу й ускладнюється розвитком пневмонії або енцефаліту навіть через кілька місяців після перенесеного захворювання. Також можливий розвиток тяжких бактеріальних ускладнень після захворювання на кір.

Вакцина КПК містить живі ослаблені віруси й індукує імунну відповідь клітинного імунітету із формуванням популяції специфічних до вірусу кору CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів. Ця вакцина безпечна для ВІЛ-інфікованих осіб за відсутності в них тяжкої імуносупресії (CD4+ Т-лімфоцити > 15% або > 200 клітин/мм³ у дітей віком понад 5 років). Результати досліджень свідчать про високий рівень сероконверсії після вакцинації проти кору в дітей з ВІЛ-інфекцією на тлі проведення ВААРТ, однак у них відзначено швидше зниження титру антитіл порівняно зі здоровими дітьми. ВІЛ-інфіковані діти, які отримали щеплення проти кору до призначення ВААРТ, можуть повністю втрачати імунний захист після попередньої імунізації.

Вакцинація проти вітряної віспи. За наявності ВІЛ-інфекції існує ризик розвитку тяжких форм вітряної віспи й оперізувального герпесу. Вітряна віспа характеризується дисемінованим ураженням шкіри, затяжним або рецидивним перебігом, вторинними бактеріальними ураженнями шкіри, залученням у патологічний процес внутрішніх органів. Прогресування захворювання з постійною появою нових елементів та вісцеральною дисемінацією небезпечно для життя ВІЛ-інфікованих дітей. До появи ВААРТ у 25% таких пацієнтів розвивалися тяжкі ускладнення у вигляді геморагічних форм вітряної віспи із ДВЗ-синдромом, пневмонії, енцефаліту. У ВІЛ-інфікованих осіб відзначається вища частота оперізувального герпесу, ніж загалом у популяції; можливий розвиток гострого некрозу сітківки, неврологічних ускладнень (енцефаліт, мієліт, менінгіт), зумовлених вірусом вітряної віспи. У частини хворих виникають дисеміновані та хронічні атипові ураження шкіри. Навіть в епоху ВААРТ оперізувальний герпес досить поширений у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, нерідко виникає як прояв синдрому відновлення імунної системи.

Жива атенуйована вакцина проти вітряної віспи безпечна й імуногенна у ВІЛ-інфікованих осіб без тяжкої імуносупресії (CD4+ Т-лімфоцити > 15%). Ефективність вакцинації проти вітряної віспи сягає 82%, проти оперізувального герпесу – 100%.

Вакцинація проти папіломавірусної інфекції. Персистентна інфекція, спричинена онкогенними штамми ВПЛ, призводить до розвитку раку шийки матки, анусу, прямої кишки. Рак шийки матки за-

лишається однією з провідних причин смерті і другим за частотою злоякісним новоутворенням у жінок. У пацієнтів, інфікованих ВІЛ, коінфекція з ВПЛ є суттєвою причиною захворюваності та смері. Рак шийки матки належить до СНІД-індикаторних захворювань. Майже 70% злоякісних новоутворень спричинені двома серотипами вірусу – 16 і 18. Менш вірулентні штами (серотипи 6 і 11) асоціюються із менш злоякісними змінами клітин шийки матки й 90% бородавок. На сьогодні розроблено два типи вакцин проти ВПЛ – двовалентна проти серотипів 16 і 18 та чотиривалентна проти серотипів 6, 11, 16, 18. Американський консультативний комітет з практики імунізації (ACIP) та Європейська асоціація з лікування ВІЛ-інфекції у дітей (PENTA) рекомендують вакцинацію всіх ВІЛ-інфікованих дівчаток віком 11–12 років трьома дозами чотиривалентної вакцини. Також вона рекомендована дівчаткам і жінкам віком 13–26 років, не щепленим раніше, або якщо курс вакцинації не був завершений. Оскільки вакцина не містить живого вірусу, побічні ефекти мінімальні. Ризик раку, асоційованого з ВПЛ, також високий у чоловіків, інфікованих ВІЛ. На сьогодні вакцинація двовалентною вакциною рекомендована ВІЛ-інфікованим особам чоловічої статі.

Вакцинація проти гепатиту А. Вакцина проти гепатиту А належить до інактивованих, актуальна для ВІЛ-інфікованих дітей із хронічними захворюваннями печінки, насамперед для дітей з коінфекцією (ВІЛ-інфекція/вірусний гепатит В або ВІЛ-інфекція/вірусний гепатит С). Ця вакцина безпечна й достатньо імуногенна при ВІЛ-інфекції. Сероконверсія відзначається майже у 100% ВІЛ-інфікованих дітей, які отримали щеплення на тлі ВААРТ із часткою CD4+ Т-лімфоцитів 20–25%. У 10% ВІЛ-інфікованих вакцинованих серореверсія відбувається протягом 2 років, але третя доза вакцини проти гепатиту А генерує високі титри специфічних антитіл. У 85% ВІЛ-інфікованих дорослих захисний рівень антитіл утримувався 6–10 років після введення двох доз вакцини.

Вакцинація проти ротавірусної інфекції. Ротавірус є важливою причиною захворюваності й смерті ВІЛ-інфікованих дітей, призводить до розвитку мальабсорбції та значного виснаження. На сьогодні ліцензовано дві живі атенуйовані вакцини проти ротавірусної інфекції – моновакцина та п'ятивалентна вакцина. Результати клінічних випробувань цих вакцин у ВІЛ-інфікованих дітей не виявили побічних ефектів. Імунопрофілактика ротавірусної інфекції рекомендована ВІЛ-інфікованим дітям без клінічних ознак імуносупресії.

Рекомендації щодо імунізації ВІЛ-інфікованих осіб і дітей із ризиком інфікування ВІЛ наведено в табл. 1.16.

Таблиця 1.16. Рекомендації щодо проведення щеплень у ВІЛ-інфікованих осіб і дітей із ризиком інфікування ВІЛ

Вакцина/ щеплення для профілактики інфекції	Особі з безсимптомним перебігом ВІЛ-інфекції	Особі із симптомами ВІЛ-інфекції
БЦЖ	Вакцинація проводиться (новонародженим)	Протипоказано
АКДП/АаКДП/АП/ АДП-М/АДП	Так, відповідно до календаря щеплень за віком	
НіВ	Так, відповідно до календаря щеплень за віком	
Поліомієліт	Вакцинація за віком відповідно до календаря щеплень	Залежить рівня CD4+ Т-лімфоцитів ОПВ протипоказана за наявності клінічних проявів ВІЛ-інфекції або зниженні рівня CD4+ Т-лімфоцитів < 15% (або < 750 клітин/мм ³ для немовлят віком < 12 місяців, < 500 клітин/мм ³ для дітей від 1 року до 5 років включно та < 200 клітин/мм ³ для дітей ≥ 6 років та дорослих)
КПК	Так	Так, якщо рівень CD4+ > 200 клітин/мм ³ (> 15%)
Грип (інактивована)	Так, рекомендовано	
Ротавірус	Недостатньо даних	
Гепатит В	Так	Так, чотири дози, подвійна доза, необхідно визначити факт сероконверсії, повторне введення
Гепатит А	Так	Так, необхідно визначити факт сероконверсії, повторне введення
Вітряна віспа	Так	Так, якщо рівень CD4+ > 200 клітин/мм ³ (> 15%)

Вакцина/ щеплення для профілактики інфекції	Особи з безсимптомним перебігом ВІЛ інфекції	Особи з симптомами ВІЛ інфекції
Черевний тиф (інактивована)	Так	Так, якщо рівень CD4+ > 200 клітин/мм ³
ВПЛ	Схема вакцинації передбачає введення трьох доз	
Пневмококова ін- фекція	Так, рекомендовано	
Менінгококова інфекція (Мен ABCWY)	Так, рекомендовано	

Діти з ВІЛ-інфекцією/СНІДом підлягають додатковій імунізації за станом здоров'я, яка є обов'язковою в медичному супроводі пацієнтів із високим ризиком виникнення інфекції та тяжкого її перебігу. Їм рекомендована додаткова імунізація проти грипу і пневмококової інфекції. Розглядається питання щодо проведення щеплень проти вітряної віспи, папіломавірусної інфекції, гепатиту А, ротавірусної інфекції.

Пасивну імунізацію препаратами імуноглобулінів за епідемічними показаннями обов'язково проводять в осіб з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, незалежно від попередньої активної імунізації.

Щеплення проти гепатиту В рекомендоване всім дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, у зв'язку з високим ризиком інфікування вірусом гепатиту В.

З метою оцінювання імунної відповіді у ВІЛ-інфікованих осіб через 1–2 міс. після закінчення вакцинації проти гепатиту В визначають рівень анти-НВs антитіл, від якого залежить подальша тактика вакцинації.

Рівень анти-НВs антитіл < 10 МО/мл свідчить про відсутність імунітету проти гепатиту В. Таким дітям рекомендований повторний курс вакцинації трьома дозами вакцини.

Рівень анти-НВs антитіл 10–100 МО/мл характеризує частковий захист проти гепатиту В. ВІЛ-інфікованим пацієнтам без імуносупресії або з повним відновленням імунної відповіді на тлі ВААРТ рекомендоване введення однієї бустерної дози вакцини проти гепатиту В. За наявності ознак імуносупресії введення додаткової дози вакцини потрібно відкласти на 6 міс. до відновлення імунної відповіді на тлі ВААРТ.

Рівень анти-НВs антитіл ≥ 100 МО/мл підтверджує наявність тривалого протективного імунітету проти гепатиту В. ВІЛ-інфікованим дітям рекомендоване повторне визначення рівня анти-НВs антитіл кожні 5 років, за наявності імуносупресії – щорічний контроль їх рівня.

Імунопрофілактика поліомієліту. Вибір вакцини для щеплення залежить від ступеня імуносупресії. Так, ОПВ протипоказана за наявності клінічних проявів ВІЛ-інфекції або зниженні рівня CD4+ Т-лімфоцитів < 15% (або < 750 клітин/мм³ для немовлят віком < 12 місяців, < 500 клітин/мм³ для дітей від 1 року до 5 років включно та < 200 клітин/мм³ для дітей ≥ 6 років та дорослих). В іншому випадку вакцинація проти поліомієліту проводиться за календарем щеплень, як і осіб, не інфікованих ВІЛ.

Вакцинація ОПВ залежить від наявності протипоказань до вакцинації ОПВ у ВІЛ-інфікованих: за відсутності симптомів ВІЛ-інфекції особа підлягає вакцинації за віком відповідно до календаря щеплень.

Імунопрофілактика дифтерії, правця, кашлюку у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, а також ВІЛ-інфікованих дітей проводиться згідно з календарем профілактичних щеплень. Дітям віком понад 11 років рекомендоване введення однієї бустерної дози анатоксину проти дифтерії та правця (АДП-М) або, за можливості, вакцини зі зниженим умістом кашлюкового компонента (АаКДП) з обов'язковою ревакцинацією кожні 10 років.

Імунопрофілактика Ніб-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, а також ВІЛ-інфікованих дітей проводиться згідно з календарем профілактичних щеплень. Якщо ВІЛ-інфікована дитина не отримала щеплення до 5-річного віку, рекомендоване введення однієї дози вакцини.

Імунопрофілактика кору, краснухи й епідемічного паротиту у осіб з ВІЛ-інфекцією залежить від наявності симптомів та/або рівня імуносупресії: їх вакцинують згідно з календарем профілактичних щеплень за відсутності проявів ВІЛ-інфекції або в разі належного рівня CD4+ Т-лімфоцитів.

Важливо пам'ятати, що постконтактна профілактика кору осіб, які живуть з ВІЛ, шляхом введення загального імуноглобуліну людського проводиться за епідемічними показаннями обов'язково, незалежно від попередньо проведеної вакцинації.

Враховуючи низький рівень серопротекції щодо кору у ВІЛ-інфікованих дітей, які отримали щеплення перед початком лікування, АСІР рекомендує введення однієї бустерної дози вакцини КПК дітям зі стабільною імунологічною ефективністю ВААРТ, які були щеплені проти кору до початку лікування і не мають підтверджень щодо формування протективного імунітету (антитіла проти вірусу кору відсутні).

Додаткова вакцинація ВІЛ-інфікованих осіб за станом здоров'я

Імунопрофілактика грипу щорічно рекомендована всім ВІЛ-інфікованим дітям, починаючи з віку 6 міс. Першу імунізацію ВІЛ-інфікованих дітей віком до 13 років здійснюють шляхом уведення двох доз вакцини проти грипу з інтервалом 3–4 тиж.

Імунопрофілактика пневмококової інфекції за допомогою ПКВ13 чи ПКВ10 рекомендована всім ВІЛ-інфікованим дітям. Діти

першого року життя отримують три або дві дози вакцини (з інтервалом 2 міс.) та одну бустерну дозу на другому році життя (3+1 або 2+1). Якщо ВІЛ-інфікована дитина не була щеплена до 2 років або курс вакцинації не був завершений, рекомендоване введення двох доз ПКВ з інтервалом 2 міс. дітям віком 2–6 років. ВІЛ-інфіковані діти віком 6–18 років, не щеплені раніше, повинні отримати одну дозу ПКВ.

Згідно з рекомендаціями АСІР, додаткове щеплення ППВ23 може бути рекомендоване ВІЛ-інфікованим дітям віком понад 2 роки, які отримали вакцинацію ПКВ; ППВ23 вводять через 2 міс. після останньої дози ПКВ одноразово з необхідною ревакцинацією через 5 років.

Імунопрофілактика вітряної віспи може бути рекомендована ВІЛ-інфікованим дітям віком 1–18 років за відсутності тяжкої або середньотяжкої імуносупресії, згідно з рекомендаціями PENTA та АСІР – за відсутності тяжкої імуносупресії ($CD4+$ Т-лімфоцити $< 25\%$, для дітей віком понад 5 років – > 200 клітин/ mm^3). Щеплення проводять двома дозами вакцини з найменшим інтервалом 3 міс.

У разі контакту неімунних ВІЛ-інфікованих осіб із хворим на вітряну віспу або оперізувальний герпес показана пасивна імунопрофілактика специфічним імуноглобуліном упродовж 96 год після контакту (при пізньому повідомленні – до 10 днів.) За відсутності специфічного імуноглобуліну можна застосовувати людський нормальний імуноглобулін для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення.

Імунопрофілактика папіломавірусної інфекції рекомендована всім ВІЛ-інфікованим дітям віком понад 11 років, незалежно від кількості $CD4+$ Т-лімфоцитів. Щеплення проводять за схемою 0–1–6 міс. (усього три дози). Згідно з рекомендаціями PENTA й АСІР, таким пацієнтам показане введення чотиривалентної вакцини проти папіломавірусної інфекції.

Імунопрофілактика гепатиту А рекомендована всім дітям із коінфекцією ВІЛ-інфекція/вірусний гепатит В або ВІЛ-інфекція/вірусний гепатит С. Схема вакцинації включає дві дози вакцини з інтервалом 6–12 міс.

Імунопрофілактика ротавірусної інфекції. Діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, і ВІЛ-інфіковані діти можуть бути щеплені проти ротавірусної інфекції. Вакцинацію дітей без ознак тяжкої імуносупресії розпочинають у віці 6–12 тиж. – вводять дві дози вакцини з інтервалом не менше ніж 4 тиж.

Додаткова вакцинація ВІЛ-інфікованих осіб за епідемічними показаннями (для подорожуючих в ендемічні регіони)

Щеплення проти жовтої гарячки рекомендоване ВІЛ-інфікованим дітям без імуносупресії, якщо планується подорож в ендемічні регіони.

Щеплення проти черевного тифу інактивованою вакциною ВІЛ-інфікованим дітям проводять незалежно від кількості $CD4+$ Т-лімфоцитів, якщо планується подорож в ендемічні регіони.

Щеплення проти кліщового енцефаліту рекомендоване в разі подорожі в країни Центральної і Східної Європи, насамперед у весняний та осінній періоди року. Вакцинацію проти кліщового енцефаліту ВІЛ-інфікованих осіб проводять перед поїздкою в табори відпочинку, що знаходяться в лісистій місцевості ендемічних регіонів.

Щеплення проти японського енцефаліту рекомендують дітям віком понад 1 рік перед подорожжю в ендемічні регіони.

Щеплення проти сказу як первинну профілактику інфекції за необхідності проводять за схемою 0–7–28 днів (усього три дози) інактивованою антирабічною вакциною.

Визначення адаптивної імунної відповіді у ВІЛ-інфікованих осіб

Ефективність вакцинації ВІЛ-інфікованих дітей вивчено недостатньо, тому вважають обґрунтованим визначення у них напруженості протективного імунітету і, в разі потреби, введення додаткових доз вакцини. Окрім того, застосування бустерних доз комбінованих вакцин дасть змогу підвищити протективний імунітет стосовно всіх антигенів вакцини. Загалом у дітей, які були повністю щеплені до виявлення ознак імуносупресії, потрібно визначити наявність антитіл після закінчення первинної вакцинації та введення бустерних доз (наприклад, у віці 6–7 років). У дітей, щеплених на тлі помірної імуносупресії, рівень антитіл рекомендують контролювати кожні 5 років (у віці 10–11 років і 15–16 років). Враховуючи доказові дані, на сьогодні встановлено граничні значення захисного рівня антитіл проти вакциноконтрольованих інфекцій.

Захисний рівень антитіл після вакцинації

Специфічні антитіла	Граничний захисний рівень антитіл
Антитіла до правцевого анатоксину	> 0,1 МО/мл
Антитіла до дифтерійного анатоксину	> 0,1 МО/мл
Антитіла до вірусу кору	> 0,12–0,32 МО/мл
Антитіла до вірусу краснухи	> 10–15 МО/мл
Анти-НВs антитіла	> 10 МО/мл – мінімальний захисний рівень > 100 МО/мл – оптимальний захисний рівень
Антитіла до менінгокока групи С (визначення бактерицидної активності)	1 : 8
Антитіла до Hib	> 0,15–1,0 мкг/мл
Антитіла до пневмокока (специфічні для певного серотипу)	> 0,35 мкг/мл

Визначення рівня індивідуального захисту ВІЛ-інфікованих осіб проти керованих інфекцій застосовують у клінічній практиці в разі потреби.

Особливості ревакцинації ВІЛ-інфікованих осіб з імуносупресією

Імунна відповідь на введення вакцини у ВІЛ-інфікованих осіб може бути недостатньою навіть після нормалізації кількості CD4+ Т-лімфоцитів на тлі ВААРТ, враховуючи попереднє або наявне ураження імунної системи. Крім того, порушення функції В-клітин пам'яті у таких осіб зберігаються навіть на тлі лікування. У них слід прогнозувати субоптимальну відповідь на первинну вакцинацію і потребу в додаткових бустерних дозах вакцини. Згідно з рекомендаціями PENTA, якщо первинну вакцинацію проводили на тлі імуносупресії до початку ВААРТ, то стандартом імунопрофілактики має бути повний курс вакцинації після відновлення функції імунної системи на тлі лікування. Це може стати необхідною умовою для формування тривалого протективного імунітету на дію деяких вакцин.

У рекомендаціях PENTA запропоновано кілька варіантів імунізації ВІЛ-інфікованих осіб залежно від їхнього імунного статусу та рівня специфічних антитіл.

1. За відсутності імуносупресії при збереженому захисному рівні специфічних антитіл слід дотримуватися стандартної схеми імунізації.

2. Якщо захисний рівень специфічних антитіл не визначається в осіб без імуносупресії або з легкою імуносупресією, слід увести одну бустерну дозу і визначити титр антитіл. У разі субоптимальної імунної відповіді рекомендована повторна вакцинація з подальшим контролем рівня специфічних антитіл.

3. Якщо захисний рівень специфічних антитіл не визначається в осіб із середньотяжкою або тяжкою імуносупресією, вакцинацію необхідно відкласти до відновлення імунної відповіді на тлі ВААРТ не менше ніж на 6 міс. після нормалізації кількості CD4+ Т-лімфоцитів (відповідно до рекомендації щодо припинення профілактики пневмоцистної пневмонії). Надалі рекомендоване застосування бустерних доз або проведення повторного курсу вакцинації.

1.6.13. Вакцинація та оперативні втручання, застосування анестезії

Відсутні будь-які наукові докази, що імунізація впливає на наслідки оперативних втручань та ефективність анестезії.

Відстрочення вакцинації підвищує ризик розвитку інфекцій, яким запобігає щеплення, а також ускладнює проведення повного курсу вакцини згідно з календарем профілактичних щеплень у дітей.

Імунопрофілактика має значні переваги як для дитини, так і для суспільства в цілому порівняно з будь-якими побоюваннями щодо негативного впливу вакцинації на перебіг оперативного втручання.

Ризик підвищення температури тіла після щеплення живими атенуйованими вакцинами не перевищує ризик виникнення будь-

якої хвороби із фебрильною гарячкою і тому його не слід розглядати як причину для відстрочення вакцинації або оперативного втручання.

Разом із тим, зважаючи на ймовірність підвищення температури тіла після щеплення інактивованими вакцинами протягом перших 2 днів, що може ускладнити діагностику в післяопераційний період, необхідно здійснити вакцинацію за 48 год до оперативного втручання або відкласти операцію на 48 год. Ця рекомендація стосується лише значних оперативних втручань.

Ургентні оперативні втручання ніколи не слід відкладати через нещодавно проведене щеплення.

Необхідно оцінити потребу в додаткових щепленнях, що не передбачені за віком в календарі профілактичних щеплень.

Вакцинація, проведена напередодні, не впливає на прийняття рішення щодо анестезії, за винятком ситуацій, що вказані вище та стосуються хірургічних втручань.

1.6.14. Вакцинація при лактації

Лактація не є протипоказанням щодо імунізації матері, яка має лактацію.

Ні інактивовані, ні живі вірусні вакцини, що вводяться жінці, яка годує груддю, не впливають на безпеку жінок або дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні. Хоча живі вакцинні віруси можуть реплікуватися у реципієнтів вакцини (тобто в матері), більшість живих вірусів у вакцинах, включаючи віруси вакцини проти вітряної віспи, не виділяються з людського молока. Хоча вірус вакцини проти краснухи може виділятися з організму реципієнта вакцини, він зазвичай не призводить до виникнення інфекції у немовляти. Якщо інфекція реалізується, вона має легкий перебіг, оскільки вірус є атенуованим.

Інактивовані, рекомбінантні, субодичні, полісахаридні та кон'юговані вакцини, а також анатоксини не створюють ризику для матерів, які годують груддю, або для дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні.

Грудне вигодовування є тимчасовим протипоказанням для вакцинації проти натуральної віспи матері через теоретичну небезпеку передачі вірусу від матері до немовляти.

Вакцину проти жовтої гарячки не слід вводити жінкам, які годують груддю; однак, як і жінка, яка вигодовує дитину груддю, не може уникнути або відкласти подорож до районів, що є ендемічними для жовтої гарячки, у яких ризик для зараження високий, вона повинна бути вакцинована.

Діти, які перебувають на грудному вигодовуванні, повинні бути вакциновані згідно з календарем щеплень.

1.6.15. Вакцинація осіб з гострою хворобою підвищенням температури тіла або без такого, в період реконвалесценції гострої інфекційної хвороби

Вакцинація під час гострого захворювання не знижує імунної відповіді на введення вакцин і не впливає на зростання ризику виникнення побічних реакцій. Також відсутній вплив на формування імунної відповіді на вакцинацію осіб з гострою хворобою з легким перебігом як без лихоманки, так і з підвищенням температури тіла до 38,0 °С. Такі стани не є протипоказанням до проведення як планової, так і екстреної вакцинації.

Особи з гострими захворюваннями з гарячкою понад 38,0 °С можуть бути вакциновані, як тільки вони одужають та не матимуть ознак гострої хвороби. Виняток в даний ситуації існує для реконвалесцентів кору та вітряної віспи:

а) реконвалесцент кору: необхідно відкласти щеплення живими вакцинами принаймні на 4 тижні від початку захворювання, що пов'язано з тимчасовим зниженням клітинно-опосередкованого імунітету;

б) реконвалесцент вітряної інфекції: необхідно відкласти введення живих вакцин щонайменше на 4 тижні від початку захворювання.

Незначні порушення стану здоров'я, такі як прорізування зубів, диспепсія, застуда з підвищеною температурою тіла або без, які часто зустрічаються у дітей перших років життя, не є протипоказанням до вакцинації.

1.6.16. Вакцинація при проведенні терапії антибактеріальними, антимікотичними, протипаразитарними та противірусними препаратами

Прийом антибактеріальних та противірусних препаратів не впливає на формування імунної відповіді при проведенні щеплення інактивованими вакцинами та більшістю живих вакцин. Але існує виняток щодо окремих живих вакцин. Так, прийом ацикловіру, валацикловіру, фамцикловіру та інших лікарських засобів з доведеною дією на вірус вітряної віспи може призвести до субоптимальної імунної відповіді при вакцинації проти вітряної віспи. Особи, які перебувають на тривалій терапії вказаними препаратами, повинні припинити, за можливості, їх прийом принаймні за 24 години до введення вакцини проти вітряної віспи та не повинні відновлювати противірусну терапію до 14 днів після вакцинації. Інший виняток – це застосування оральної вакцини проти черевного тифу: щеплення має бути відкладене щонайменше на 24 години після припинення прийому антибактеріальних препаратів, що активні проти *Salmonella typhi*.

1.6.17. Вакцинація при трансплантації солідних органів

При вирішенні питання вакцинації осіб, які потребують трансплантації солідних органів, важливо пам'ятати про необхідність вакцинації донора органа, якщо є така можливість, та про особливості вакцинації ре-

ципієнта залежно від рівня імуносупресії. Також є особливості вакцинації реципієнта органа до та після проведення трансплантації органа.

1. Вакцинація осіб до проведення трансплантації солідних органів. Щеплення реципієнтів солідних органів проводиться відповідно до календаря профілактичних щеплень за віком з урахуванням рекомендацій вакцинації осіб з імуносупресією, проведення імуносупресивної терапії, введення препаратів крові.

Вакцинація реципієнта органа проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи має бути проведена за 4 тижні до проведення трансплантації.

Донор органа має бути щеплений відповідно до календаря щеплень. Важливою є вакцинація донора проти гепатиту В. Існують особливості щодо вакцинації КПК, VZV донора: вона має бути проведена з інтервалом більш ніж за 4 тижні до забору органа.

2. Вакцинація осіб після трансплантації солідних органів. Щеплення інактивованими вакцинами проводиться не раніше ніж через 2 місяці після проведення трансплантації солідного органа. У разі необхідності (несприятлива епідемічна ситуація щодо захворюваності на грип) вакцинація проти грипу може бути проведена щонайменше через 4 тижні від часу проведення трансплантації.

Введення живих вакцин протипоказане через недостатність даних щодо безпечності та ефективності.

1.6.18. Вакцинація при нещодавньому введенні препаратів крові, що містять антитіла

Інактивовані вакцини можуть бути введені одночасно, але в різні ділянки тіла або з будь-яким інтервалом з препаратами крові, що містять антитіла (цільна кров, еритроцитарна маса, плазма, препарати імуноглобуліну), без втрати імуногенності або ефективності. Після екстреної профілактики правця протиправцевим людським імуноглобуліном новонародженим вакцинація БЦЖ проводиться за загальноприйнятою схемою.

Введення живих вакцин, в тому числі КПК та проти ВВ, слід уникати протягом принаймні 3 місяців після отримання препаратів крові, що містять антитіла. Також введення препаратів крові, що містять антитіла, слід уникати протягом 2-х тижнів після введення цих вакцин. Якщо інтервал між щепленням проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та введенням препарату крові з лікувально-профілактичною метою менше 14 днів, щеплення проти цих інфекцій слід повторити.

Пероральна черевно-тифозна вакцина, жива вакцина проти грипу, ОПВ та вакцина проти жовтої гарячки можуть бути введені з будь-яким часовим інтервалом від введення препаратів крові, що містять антитіла. Введення вакцини проти ротавірусної інфекції слід уникати протягом 6 тижнів після введення препаратів крові, що містять антитіла, хоча вакцина може бути введена, якщо відтермінування її введення може призвести до відкладання введення першої дози ротавірусної вакцини після віку 15 тижнів.

**Рекомендовані інтервали між вакцинацією
для профілактики кору, паротиту, краснухи і вітряної віспи
та введенням препаратів крові, що містять специфічні антитіла**

Препарат крові	Рекомендований інтервал (місяців)
Неспецифічні імуноглобуліни	
Загальний (полівалентний) імуноглобулін в дозі 0,02–0,06 мл/кг	3
Загальний (полівалентний) імуноглобулін в дозі 0,25 мл/кг	5
Загальний (полівалентний) імуноглобулін в дозі 0,5 мл/кг	6
Загальний (полівалентний) імуноглобулін для лікування при імунодефіцитах в дозі 300–400 мг/кг	8
Загальний (полівалентний) імуноглобулін для лікування при імунодефіцитах в дозі 400–1000 мг/кг	8–10
Постекспозиційна профілактика вітряної віспи в дозі 400 мг/кг	8
Терапія хвороби Кавасакі в дозі 2 г/кг	11
Анти-гепатит В імуноглобулін	3
Антирабічний імуноглобулін	4
Противітряний імуноглобулін	3
Проти вітряної віспи імуноглобулін	5
Кров та препарати крові	
Кров	6
Препарати еритроцитів	6
Плазма або тромбоцити	7
<p>Введення з меншим за рекомендований інтервалом між вакцинацією для профілактики кору, паротиту, краснухи і вітряної віспи та введенням препаратів крові, що містять специфічні антитіла, може призводити до нейтралізації вакцинного вірусу та, відповідно, до відсутності імунної відповіді.</p> <p>Введені вакцини для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи раніше вказаного терміну не зараховуються як введення вакцин відповідно до затвердженої схеми. Після закінчення вказаного інтервалу часу між введенням препаратів крові вакцина має бути введена повторно.</p>	

1.7. Проведення вакцинальної сесії

Профілактичні щеплення здійснюють у кабінетах щеплень при лікувально-профілактичних закладах усіх форм власності, які мають ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики. Кабінет щеплень створюють як окремий структурний підрозділ лікарняного та/або амбулаторно-поліклінічного ЛПЗ, а також при медичних кабінетах дошкільних, загальноосвітніх, навчальних закладів I–IV рівнів акредитації, медичних пунктах підприємств. Він може бути постійно діючим або тимчасовим.

Щеплення дозволяється проводити тільки зареєстрованими в Україні вакцинами й анатоксинами згідно з календарем профілактичних щеплень, затвердженим наказом МОЗ України, та відповідно до інструкції для застосування вакцини або анатоксину, затвердженої в установленому порядку.

Для здійснення вакцинації можуть бути задіяні медичні працівники (лікар, фельдшер, молодший спеціаліст із медичною освітою), які отримали спеціальну підготовку, знають правила організації та техніки проведення щеплень, туберкулінодіагностики, а також володіють навичками надання невідкладної допомоги в разі розвитку поствакцинальних реакцій/ускладнень. Медичний персонал, який не пройшов відповідну підготовку, не допускається до роботи.

Відповідальним за проведення профілактичних щеплень є керівник ЛПЗ. Він видає наказ із чітким визначенням відповідальних осіб і функціональних обов'язків медичних працівників, які беруть участь у вакцинальній сесії. Питання організації проведення щеплень покладається на заступника керівника ЛПЗ в установленому законодавством порядку.

Для своєчасного проведення профілактичних щеплень фельдшер, молодший спеціаліст із медичною освітою:

- в усній чи письмовій формі запрошує до ЛПЗ осіб, які підлягають щепленню (у разі щеплення неповнолітніх – батьків або інших законних представників, які їх замінюють), у день, визначений для проведення щеплень;
- у дитячому закладі – попередньо інформує батьків або осіб, які їх замінюють, про дату імунізації дітей, які підлягають профілактичному щепленню.

Медичний огляд перед щепленням або туберкулінодіагностикою є обов'язковим. У разі виявлення негативних змін у стані здоров'я дитини здійснюють додаткові медичні втручання згідно з чинними протоколами надання медичної допомоги особам відповідно до медичних показань.

Медичний огляд дітей віком до 18 років у закладах охорони здоров'я проводять у присутності батьків або опікунів, піклувальників, або інших законних представників безпосередньо в день щеплення чи туберкулінодіагностики. Обов'язковою умовою є дотримання температурного режиму (не нижче ніж 20 °С) та достатнього освітлення в приміщенні. У разі проведення вакцинації чи туберкулінодіагности-

ки в дошкільних або загальноосвітніх закладах медичний огляд здійснюють у присутності медичного працівника.

Медичний огляд дитини перед щепленням або туберкулінодіагностикою складається із:

1) збирання анамнезу по органах і системах з урахуванням тривалості й тяжкості перебігу перенесених гострих захворювань, оцінювання реакції на попереднє щеплення, перебігу поствакцинального періоду;

2) термометрії;

3) огляду шкіри, слизових оболонок ротової порожнини та кон'юнктиви очей;

4) у разі потреби – з клінічного обстеження органів серцево-судинної, дихальної і травної систем;

5) отримання поінформованої згоди на проведення щеплення чи туберкулінодіагностики та оцінювання стану здоров'я особи або дитини одним із батьків або іншим законним її представником, затвердженої наказом МОЗ України № 1086 від 31.12.2009, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 02.08.2010 за № 594/17889 (далі – форма № 063-2/о);

6) отримання згоди на збирання та обробку персональних даних дитини за формою, наведеною в додатку до цього наказу;

7) медичного висновку лікаря щодо стану здоров'я дитини перед щепленням або туберкулінодіагностикою з оформленням первинної медичної документації:

- форми № 112/о «Історія розвитку дитини», затвердженої наказом МОЗ України № 302 від 27.12.1999 (далі – форма № 112/о);
- форми № 025/о «Медична картка амбулаторного хворого», затвердженої наказом МОЗ України № 302 від 27.12.1999 (далі – форма № 025/о);
- форми № 063/о «Картка профілактичних щеплень», затвердженої наказом МОЗ України № 1 від 10.01.2006, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 08.06.2006 за № 686/12560 (далі – форма № 063/о).

Медичний висновок лікаря щодо стану здоров'я дитини віком до 18 років за результатами медичного огляду (безпосередньо в день щеплення або туберкулінодіагностики) за відсутності захворювання визначається терміном «здоровий»; у разі виявлення ознак захворювання їх потрібно конкретизувати. У медичній документації лікар здійснює відповідний запис про дозвіл на проведення щеплення, а медична сестра вклеює форму № 063-2/о.

Профілактичні щеплення слід проводити з дотриманням санітарно-протиепідемічних правил і норм. Матеріально-технічне забезпечення кабінетів щеплень має відповідати вимогам, визначеним чинним законодавством. Забороняється здійснювати профілактичні щеплення в перев'язувальних, маніпуляційних кабінетах.

Імунобіологічні препарати вводять тільки одноразовими або са-моблокувальними шприцами, які гарантують безпечність ін'єкцій

(точність дози, неможливість повторного використання). Використані шприци знезаражують та утилізують. У разі використання відсікача для голок перед знезараженням відрізані голки й шприци збирають в окремі герметичні контейнери. Під час дезінфекції та утилізації використаних шприців з метою профілактики інфікування медичних працівників унаслідок мікротравм заборонені маніпуляції з розбирання колючих частин ін'єкційного обладнання.

Щеплення проти туберкульозу й туберкулінодіагностику необхідно проводити в окремих приміщеннях, а за їх відсутності – у різні дні. Забороняється застосовувати з іншою метою інструментарій, призначений для проведення щеплень вакциною БЦЖ і туберкулінодіагностики.

Запис про щеплення здійснюють в одній із форм, затверджених наказом МОЗ України № 302 від 27.12.1999:

- № 003/о «Медична картка стаціонарного хворого»;
- № 025/о «Медична картка амбулаторного хворого»;
- № 025-1/о «Вкладний листок на підлітка до медичної картки амбулаторного хворого»;
- № 025-3/о «Медична картка студента»;
- № 026/о «Медична картка дитини (для школи, школи-інтернату, школи-ліцею, дитячого будинку, дитячого садка)»;
- № 112/о «Історія розвитку дитини».

При цьому вказують такі дані: торгова назва вакцини/анатоксину, доза, серія. У разі використання імпоротної вакцини/анатоксину зазначають оригінальне найменування українською мовою. Дані, внесені до медичної облікової документації, засвідчують підписом лікаря або особи, яка займається приватною медичною практикою.

Після проведення профілактичного щеплення і туберкулінодіагностики потрібно забезпечити медичне спостереження протягом терміну, визначеного інструкцією для застосування відповідної вакцини, анатоксину та алергену туберкульозного. Якщо в інструкції не вказано термін спостереження, **особа, якій було проведено щеплення, повинна перебувати під наглядом медичного працівника не менше ніж 30 хв.**

У відповідних формах медичної облікової документації (див. вище) потрібно зазначити характер і терміни виникнення загальних або місцевих реакцій та провести їх реєстрацію згідно з Інструкцією щодо організації епідеміологічного нагляду за несприятливими подіями після імунізації при застосуванні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, затвердженого наказом МОЗ України.

За підозри на групові реакції або ускладнення після введення вакцини/анатоксину або проведення туберкулінодіагностики необхідно негайно повідомити про це керівника ЛПЗ і направити екстрене повідомлення про НППІ до уповноважених органів.

Медичні протипоказання до вакцинації кожній особі визначає комісія з питань щеплень, створена наказом керівника ЛПЗ, відповідно до Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень. Для вирішення складних та спірних питань щодо протипоказань до проведення щеплень наказом управління охорони здоров'я

обласної державної адміністрації, Міністерства охорони здоров'я Автономної Республіки Крим створюється комісія з питань щеплень при обласному, міському або республіканському ЛПЗ. За наявності хронічних захворювань у стадії ремісії згідно з висновком комісії з питань щеплень вакцинацію можна здійснюватим в умовах стаціонару.

Факт відмови від щеплень (форма № 063-2/о) із позначкою про те, що медичним працівником надані роз'яснення про наслідки такої відмови, підписується як громадянином (у разі щеплення неповнолітніх – батьками або іншими законними представниками, які їх замінюють), так і медичним працівником.

У кожному кабінеті щеплень мають бути:

- інструкції для застосування всіх препаратів, які використовують для проведення щеплень (у тому числі тих, які не входять до переліку обов'язкових);
- протоколи надання медичної допомоги при невідкладних станах відповідно до чинних нормативів;
- лікарські засоби й вироби медичного призначення для надання медичної допомоги при невідкладних станах та аптечки для надання термінової медичної допомоги медичним працівникам і технічному персоналу ЛПЗ.

Є п'ять важливих пунктів, про які слід знати клієнтам/батькам, коли йдеться про повний захист їх або їхніх дітей від хвороб у рамках програми імунізації.

1. Надання інформації про вакцину

Скажіть матері (батькові) дитини:

- що вона – хороша, любляча мати, оскільки прийшла з дитиною на імунізацію;
- яку вакцину будуть вводити;
- для захисту від якої хвороби призначена вакцина.

Під час наступних відвідувань:

- похваліть батьків за те, що вони вже зробили кілька щеплень;
- наголосіть, яким важливим є дотримання календаря профілактичних щеплень для забезпечення повного захисту їх і їхніх дітей;
- скажіть матері (батькові), що дитині до дня народження видадуть диплом імунізації (якщо в країні існує така практика) після закінчення повного курсу.

2. Надання інформації про побічні ефекти, які можуть виникнути, і необхідні дії батьків у цьому випадку

Поясніть матері (батькові):

- які побічні ефекти можуть виникнути і що це звичайне явище;
- що побічні ефекти, як правило, переносяться дитиною легше, ніж хвороба, яка може розвинути за відсутності щеплення;
- що робити в разі виникнення побічних ефектів.

3. Визначення місця і часу наступної вакцинації. Потрібно, щоб мати (батько) зрозуміли, де і коли відбудеться наступна вакцинація. Це особливо важливо в разі зміни місця проведення вакцинації, як це буває під час імунізації на виїзді.

Повідомте матері (батькові):

- куди треба прийти для наступної вакцинації;
- точний день і час проведення наступної вакцинації. Повідомляйте це так, щоб матері (батькові) інформація була зрозуміла (наприклад: «у наступний базарний день» або «у понеділок, через 4 тиж.»). Попросіть матір (батька) повторити час і дату, щоб переконатися, що їй (йому) усе зрозуміло.

4. Надання інформації щодо важливості повторного щеплення, навіть якщо дитина буде нездоровою

Скажіть матері (батькові):

- навіть якщо в дитини застуда або вона погано себе почуває, все одно з нею потрібно прийти на повторне щеплення;
- що імунізація особливо важлива для хворих дітей, оскільки вони найбільш схильні до важкого перебігу дитячих хвороб.

5. Надання інформації про важливість зберігання Картки профілактичних щеплень. Цю картку слід зберігати так само ретельно, як свідоцтво про народження, і брати її з собою в разі відвідування медичного закладу.

Нагадайте матері (батькові) або клієнту:

- про важливість зберігання Картки профілактичних щеплень/сімейної медичної книжки;
- що Картка профілактичних щеплень містить записи про надані послуги й послуги, необхідні для повної імунізації дитини.

Примітка: кожен із п'яти пунктів необхідно доводити до відома батьків не один, а кілька разів. Імовірність запам'ятовування інформації збільшується, коли її повідомляють різні медичні працівники (наприклад, той, хто проводить вакцинацію, і той, хто заповнює журнал реєстрації на виході з медпункту). Щоб переконатися, що батьки/клієнти все ставте, задавайте їм запитання, які потребують розгорнутих відповідей, а не просто «так» чи «ні».

Зменшення болю під час проведення вакцинації

Існує кілька способів зменшити біль і дискомфорт, спричинений вакцинацією, особливо в разі ін'єкційного способу введення вакцини.

1. Нанесення на місце ін'єкції емульсії, крему з лідокаїном-прилокаїном або використання пластирів може зменшити біль під час ін'єкції АКДП та АаКДП у немовлят за рахунок поверхневої анестезії. Також було повідомлено, що засоби для місцевого знеболювання не впливають на імунну відповідь при вакцинації проти кору, краснухи, епідемічного паротиту або в разі введення інактивованих вакцин.

2. На сьогодні недостатньо даних щодо ефективності використання жарознижувальних препаратів напередодні або в день щеплення. Однак їх потрібно призначати в разі появи гарячки або болю та дискомфорту в місці ін'єкції.

Результати досліджень не продемонстрували й ефективності застосування жарознижувальних препаратів для запобігання розвитку фебрильних судом у дітей за наявності їх в анамнезі.

3. Місцеве охолодження за допомогою спреїв може на короткий час зменшити біль від ін'єкції та за ефективністю аналогічне застосуванню крему з лідокаїном-прилокаїном.

4. Уживання солодких напоїв перед ін'єкцією може зменшити інтенсивність болю в деяких випадках.

5. Прикладання до грудей також розглядають як спосіб зменшення болю в немовлят під час узяття крові та проведення вакцинації.

6. Відволікання дитини (прослуховування музики або дмухання в обличчя дитини чи на місце ін'єкції) сприяє зменшенню дискомфорту під час вакцинації.

1.8. Пасивна імунопрофілактика

Пасивний імунітет формується внаслідок уведення в організм готових антитіл до конкретного антигена (антигенів).

Розрізняють такі види пасивного імунітету:

1) природний – трансплацентарна передача материнських антитіл (IgG), що забезпечує нетривалий захист від окремих інфекцій або тяжкого їх перебігу;

2) штучний – уведення в організм препаратів крові, які містять антитіла (імуноглобуліни).

Пасивна імунопрофілактика – уведення антитіл до антигенів, завдяки чому вдається забезпечити тимчасовий протективний імунітет тривалістю 1–6 міс. Хоча несприйнятливість до збудника захворювання є короткочасною, захист виникає одразу. Пасивну імунопрофілактику проводять після контакту зі збудником та за неможливості здійснити активну імунізацію (через недоступність вакцини або за наявності протипоказань).

Препарати для забезпечення пасивного штучного імунітету можуть бути людського (донорського) походження, що належать до нормальних людських імуноглобулінів (їх ще називають «імуноглобуліни нормальні людини», «сироваткові імуноглобуліни», «гамма-глобуліни») або до специфічних імуноглобулінів (із високим титром антитіл до окремих мікроорганізмів чи їхніх токсинів), що можуть мати як донорське, так і тваринне походження.

Препарати донорського походження, на відміну від препаратів тваринного походження, є безпечнішими щодо розвитку анафілактичних реакцій і характеризуються тривалішим захистом.

1.8.1. Препарати нормального людського імуноглобуліну

Препарати імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення є імунологічно активними білковими фракціями, виділеними із сироватки або плазми крові людини, очищеними та концентрованими

методом фракціонування етиловим спиртом. Діюча речовина препарату – імуноглобуліни, що містять антитіла різної специфічності, концентрація яких у крові після введення імуноглобуліну сягає максимуму через 24 год. Період напіввиведення антитіл з організму – 4–5 тиж.

На сьогодні у світі випускають препарати нормального людського імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення у двох концентраціях – 100 г/л і 180 г/л (10% та 18% розчин відповідно) із додаванням тимеросалу як консерванту; стабілізатором слугує гліцин (глікокол, кислота амінооцтова).

Відповідно до міжнародних стандартів, у кожній серії препарату визначають рівень антитіл до двох антигенів – вірусного й бактеріального походження.

Препарат, як й інші засоби для імунопрофілактики, зберігають за температури 2–8 °С.

Максимальний рівень антитіл у сироватці реципієнта визначається через 2 доби після введення. Тривалість циркуляції антитіл в організмі зумовлена періодом півжиття IgG, що становить 21–27 діб.

Профілактичне застосування препаратів імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення вивчено для невеликої кількості клінічних ситуацій (використання з метою профілактики кору, гепатиту А). Дози, необхідні для забезпечення захисту, різняться залежно від фірми-виробника.

Препарати внутрішньовенного імуноглобуліну застосовують для замісної терапії тяжких форм гіпогаммаглобулінемії. Вони містять достатню кількість антитіл до керованих інфекцій. Хворі із дефектом антитілоутворення, які регулярно отримують замісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном, захищені від більшості вірусів і бактерій (див. розділ 1.6.11).

Пасивна імунопрофілактика кору. Препарати нормального людського імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення можна використовувати з метою запобігання розвитку кору або модифікації його перебігу в неімунних осіб протягом перших 6 діб після контакту із хворим. Максимальна ефективність відзначається в разі введення препарату якомога раніше від моменту контакту, оптимально – протягом перших 3 діб.

Показання до застосування нормального людського імуноглобуліну:

- діти віком до 1 року;
- імуноскопрометовані особи, не щеплені від кору.

Якщо в особи, яка отримала пасивну імунопрофілактику, не було діагностовано кір, вакцинація для профілактики кору можлива не раніше ніж через 5–6 міс. від моменту введення імуноглобуліну.

Для пацієнтів з тяжким імунодефіцитом як альтернатива внутрішньом'язовому може розглядатися введення внутрішньовенного імуноглобуліну. До них належать пацієнти із вродженими комбінованими імунодефіцитами та реципієнти кісткового мозку впродовж 12 місяців після припинення імуносупресивної терапії. Також при відсутності антитіл до кору такий спосіб пасивної постконтакт-

ної профілактики застосовний до осіб, які отримують хіміотерапію з приводу раку, імуносупресивну терапію, а також 6 місяців після її припинення при гострому лейкозі; отримали трансплантацію органа і ще 2 місяці після неї; ВІЛ-інфікованих з рівнем CD4 < 200 кл/мкл для вікової групи понад 5 років і < 500 кл/мкл – 5 років.

Також настановами з імунопрофілактики багатьох країн пасивна профілактика внутрішньовенним імуноглобуліном рекомендована неімунним вагітним.

Пасивну імунопрофілактику не слід розглядати як засіб контролю в разі спалаху кору.

Пасивна імунопрофілактика гепатиту А. Планову імунопрофілактику гепатиту А краще проводити шляхом вакцинації. В іншому випадку з метою як планової, так і постконтактною профілактики можна застосовувати нормальний людський імуноглобулін для внутрішньом'язового введення.

Показання до застосування нормального людського імуноглобуліну:

- недоступність вакцини;
- наявність протипоказань (у дітей віком до 1 року або з імунодефіцитом, при якому не очікують оптимальну імунну відповідь).

Рекомендована доза препарату різниться залежно від фірми-виробника.

Пасивна імунопрофілактика краснухи. Уведення нормального людського імуноглобуліну неімунним особам, які перебували в контакті з хворим на краснуху, позитивно впливало на перебіг хвороби, зменшувало клінічні прояви, але не давало ефекту щодо профілактики синдрому вродженої краснухи. На сьогодні використання імуноглобуліну з метою пасивної імунопрофілактики краснухи у вагітних не рекомендоване.

1.8.2. Специфічні (гіперімунні) імуноглобуліни

Препарати специфічних імуноглобулінів виготовлені з плазми донорів із високим титром специфічних антитіл до деяких збудників або антигенів. Плазму отримують від хворих у період реконвалесценції або від імунізованих донорів. Діючою речовиною препарату є імуноглобуліни, зокрема IgG, специфічний до антигена/антигенів (токсину) збудника. Специфічна активність препарату зумовлена вірус- і токсинонеїтралізують або опсонізують дією антитіл. Препарати специфічних імуноглобулінів випускають як для внутрішньовенного, так і для внутрішньом'язового введення.

На сьогодні у світі використовують гіперімунні імуноглобуліни для профілактики гепатиту В, цитомегаловірусної інфекції, вітряної віспи, респіраторно-синцитіальної інфекції, сказу, правця.

Препарати імуноглобулінів для пасивної імунопрофілактики
(E.R. Stiem, 2004)

Препарат імуноглобуліну	Показання
Імуноглобулін нормальний людський для внутрішньом'язового введення	Профілактика гепатиту А, кору, вітряної віспи
Антицитомегаловірусний імуноглобулін для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення	Профілактика цитомегаловірусної інфекції після трансплантації нирок і гемопоетичних стовбурових клітин
Гіперімунний імуноглобулін проти вірусу гепатиту В	Постконтактна профілактика гепатиту В
Антирабічний імуноглобулін	Постконтактна профілактика сказу
Противправцевий імуноглобулін	Постконтактна профілактика правця в нещеплених або щеплених із порушеннями календаря
Імуноглобулін людський проти респіраторно-синцитіального вірусу	Профілактика респіраторно-синцитіальної інфекції в дітей із хронічними бронхолегеневими захворюваннями, у недоношених (до 35 тиж.)
Імуноглобулін проти вірусу вітряної віспи	Профілактика вітряної віспи
Імуноглобулін для внутрішньовенного введення	Замісна терапія у хворих із гіпогаммаглобулінемією Профілактика та лікування тяжких бактеріальних і вірусних інфекцій. Профілактика кору у неімунних вагітних жінок, імуноскомпрометованих пацієнтів

Антицитомегаловірусний імуноглобулін. Діючою речовиною препарату є антитіла, специфічні до цитомегаловірусу, зокрема IgG. Випускають препарати для внутрішньовенного і внутрішньом'язового введення.

Імуноглобулін призначають з метою профілактики клінічних проявів цитомегаловірусної інфекції в пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, особливо в реципієнтів органів від CMV-позитивних донорів.

Гіперімунний імуноглобулін проти вірусу гепатиту В. Діючою речовиною препарату є імуноглобуліни, зокрема IgG, специфічний до HBsAg. Випускають препарати для внутрішньовенного і внутрішньом'язового введення.

Імуноглобулін призначений для екстреної постконтактної профілактики гепатиту В невакцинованій особі, яка мала контакт із HBsAg-позитивним матеріалом (укол голкою, контакт зі слизовою оболонкою), для профілактики інфекції в дітей, народжених від жінок із гострим або хронічним гепатитом В. Його рекомендують хворим, яким вакцинацію проти гепатиту В не можна проводити або імунна відповідь на неї очікується субоптимальною.

Препарат виготовляють із крові донорів, які мають високі рівні антитіл до HBsAg, сформованих у результаті вакцинації. Уведення препарату забезпечує швидкий, але нетривалий захист від гепатиту В. З метою екстреної постконтактної профілактики препарат рекомендують вводити одночасно з вакциною, але в різні ділянки тіла.

Для екстреної профілактики гепатиту В у дітей, народжених від жінок із гострим чи хронічним гепатитом В, імуноглобулін необхідно ввести якомога раніше, бажано в перші 12 год після народження, оскільки ефективність його значно знижується в разі застосування через 48 год. Після статевого контакту з особою, яка є джерелом інфекції, імуноглобулін можна вводити протягом 2 тиж. від моменту контакту.

Антирабічний імуноглобулін. З метою екстреної постконтактної профілактики сказу одночасно з вакцинацією передбачене введення антирабічного імуноглобуліну – гомологічного (людського) чи гетерологічного (кінського) походження. Препаратом вибору є антирабічний людський імуноглобулін, який майже не зумовлює анафілактичних реакцій.

Гетерологічний антирабічний імуноглобулін призначають у дозі 40 МО/кг, гомологічний – у дозі 20 МО/кг. Якомога більшу частину розрахованої дози антирабічного імуноглобуліну інфільтрують у тканини навколо рани і вглиб рани. Якщо анатомічне розташування ураженої ділянки (наприклад, кінчики пальців) не дає змоги ввести всю дозу препарату в тканини навколо рани, то залишок уводять внутрішньом'язово (сідничні м'язи, верхня частина стегна, плеча). Локалізація місць ін'єкції імуноглобуліну й вакцини має відрізнитися. Перед застосуванням гетерологічного антирабічного імуноглобуліну необхідно перевірити індивідуальну чутливість пацієнта до кінського білка.

Імуноглобулін проти вірусу вітряної віспи. Діючою речовиною препарату є антитіла, специфічні до VZV, зокрема IgG. Випускають імуноглобулін для внутрішньом'язового введення, що призначений для профілактики вітряної віспи в пацієнтів, які отримували імуносупресивну терапію.

Рішення про застосування імуноглобуліну проти VZV ґрунтується на чотирьох принципах:

- чутливість реципієнта щодо VZV (неімунний реципієнт);
- високий ризик інфікування;
- належність до групи ризику тяжкого перебігу VZV-інфекції;
- неможливість постконтактної профілактики шляхом вакцинації (вакцина недоступна або наявні протипоказання до її введення).

Винятком є особи – реципієнти алогенних стовбурових клітин, яких слід вважати неімунними попри перенесену вітряну віспу або проведену вакцинацію. Таким пацієнтам необхідно вводити імуноглобулін з метою постконтактної профілактики.

Особа, хвора на вітряну віспу, заразна за 1–2 доби до появи висипу та протягом 5 днів від появи останніх елементів висипу. Варто зазначити, що хворі на оперізувальний герпес також є джерелом інфекції.

Ситуації, при яких існує високий ризик передачі VZV:

- побутовий контакт (проживання в одному приміщенні) із хворим на вітряну віспу;
- тривалість перебування в одному приміщенні із хворим понад 1 год;
- перебування в одній палаті із хворим на вітряну віспу понад 1 год або близький контакт (на відстані до 1 м – «обличчя в обличчя») більше ніж 15 хв;
- контакт з елементами висипу хворого на оперізувальний герпес.

Категорії населення, яким потрібно вводити імуноглобулін у разі високого ризику інфікування VZV:

- неімунні вагітні;
- імуноскомпрометовані пацієнти із вродженим і набутих імунодефіцитом, у тому числі особи, які отримують кортикостероїди в імуносупресивних дозах (наприклад, доза ≥ 2 мг/кг на добу за преднізолоном або еквівалентна дозі ≥ 20 мг на добу в разі тривалості терапії понад 2 тиж.). Попри це пацієнтам, які щомісяця отримують інфузії внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі ≥ 400 мг/кг, і за умови, що від моменту останнього введення минуло не більше ніж 3 тиж., специфічний імуноглобулін проти VZV можна не вводити;
- новонароджені, матері яких хворіли на вітряну віспу протягом 5 днів до та 48 год після пологів;
- новонароджені і діти, які перебувають у відділеннях реанімації, які контактували з хворим на вітряну віспу чи оперізувальний герпес.

Уводити специфічний імуноглобулін проти VZV можна в період від 3 до 10 днів після контакту із джерелом інфекції. За відсутності специфічного імуноглобуліну для постконтактної профілактики вітряної віспи особам вищеперерахованих груп ризику можна призначати нормальний людський імуноглобулін для внутрішньом'язового введення (див. підрозділ «Пасивна імунопрофілактика кору») або одну дозу імуноглобуліну для внутрішньовенного введення (400 мг/кг).

Застосування специфічного імуноглобуліну не показане здоровим дорослим. Вітряна віспа в дорослих може перебігати тяжче, ніж у дітей, але ризик розвитку пневмонії нижчий, аніж вважали раніше.

Вакцинація протягом 3–5 днів після контакту із джерелом інфекції є більш оптимальним заходом. Призначення ацикловіру в перші 24 год від моменту висипу – ефективний метод запобігання появі нових висипань, тяжкому й ускладненому перебігу вітряної віспи.

Протиправцевий імуноглобулін та протиправцева сироватка. Відомо, що в крові щеплених осіб і тих, хто перехворів на правець, антитіл до екзотоксину збудника немає. Отримати протиправцевий імуноглобулін можна лише з плазми крові донорів, щеплених правцевим анатоксином. Діючою речовиною препарату є антитіла, специфічні до токсину *Clostridium tetani*, зокрема IgG. Імуноглобулін призначають з метою екстреної профілактики в пацієнтів, які отримали травму, що може бути оцінена як потенційно забруднена спорами палички правця.

Для екстреної профілактики використовують:

- протиправцевий людський імуноглобулін (ППЛ), який виготовляють із крові імунних осіб. Одна профілактична доза ППЛ – 250 МО;
- протиправцеву сироватку (ППС), яку отримують із крові гіперімунізованих коней. Одна профілактична доза ППС – 3000 МО.

ППС із лікувальною метою застосовують як специфічний засіб, але вона нейтралізує тільки циркулюючий токсин, тому доцільно якомога раніше ввести 500 МО/кг сироватки одноразово внутрішньовенно. ППС розбавляють ізотонічним розчином натрію хлориду або 5% розчином глюкози у співвідношенні 1 : 10. Суміш підігрівають до температури тіла.

Набагато кращим антитоксичним засобом, який забезпечує тривалу циркуляцію анатоксину в крові при мінімальній алергізації організму, є ППЛ. Лікувальна доза препарату становить 1000–10 000 МО; уводять її одноразово внутрішньом'язово. За наявності вибору перевагу слід віддавати ППЛ.

Антирезус-D-імуноглобулін. Резус-фактор відомий також як резус D (RhD) антиген. У резус-позитивних осіб цей антиген міститься на еритроцитах. Під час фізіологічних пологів, травматичних пологів (кесарів розтин, позаматкова вагітність) чи абортів кров плода може потрапляти в кровоносне русло матері. У разі резус-несумісності матері й дитини в матері продукуються В-клітини пам'яті, які при наступних вагітностях на кров резус-позитивного плода вироблятимуть антитіла, що може призвести до гемолітичної хвороби новонародженого. Антирезус-D-імуноглобулін застосовують у резус-негативних жінок для профілактики гемолітичної хвороби новонароджених.

1.8.3. Гіперімунні сироватки тваринного походження

Препарати отримують від імунізованих тварин-донорів, найчастіше у результаті вакцинації коней. Уведення імунних сироваток тваринного походження супроводжується високим ризиком виникнення алергійної реакції як сповільненого, так і негайного типу, тому перевагу слід віддавати препаратам людського походження.

Універсальні правила введення сироваток тваринного походження:

- ретельне збирання анамнезу щодо введення сироватки кінського походження раніше та виникнення алергійних реакцій;
- вивчення алергологічного анамнезу щодо появи симптомів алергії під час контакту з кінями чи продуктами від них;

- поставлення шкірної або кон'юнктивальної алергопроби для виявлення гіперчутливості відповідно до рекомендацій виробника.

Загальноприйнятим правилом уведення сироваток тваринного походження є обов'язкове поставлення шкірної проби для визначення чутливості до білка сироватки. Розбавлену сироватку (1 : 100) в об'ємі 0,1 мл уводять внутрішньошкірно в згинальну поверхню передпліччя. Реакцію оцінюють через 20 хв. Пробу вважають негативною, якщо діаметр набряку та (або) почервоніння, що з'являється в місці ін'єкції, менший ніж 1 см. Пробу вважають позитивною, якщо діаметр набряку та/або почервоніння сягає 1 см і більше.

При *негативній шкірній пробі* сироватку вводять в об'ємі 0,1 мл підшкірно. За відсутності місцевої або загальної реакції через (45 ± 15) хв внутрішньом'язово вводять необхідну дозу сироватки, підігрітої до температури (36 ± 1) °С. Після цього хворий повинен перебувати під наглядом лікаря протягом 1 год.

При *позитивній шкірній пробі*, а також у разі розвитку реакції на підшкірне введення 0,1 мл сироватки препарат застосовують тільки за життєвими показаннями. Для десенсибілізації розбавлену сироватку (1 : 100) уводять підшкірно в об'ємі 0,5 мл, 2 мл, 5 мл з інтервалами 15–20 хв; потім із тими само інтервалами вводять підшкірно 0,1 мл та 1 мл нерозбавленої сироватки і за відсутності реакції вводять необхідну дозу протидифтерійної сироватки.

1.9. Вакцинація мандрівників

Зазвичай інфекції, що розвиваються під час подорожей, пов'язані з уживанням контамінованих продуктів харчування або води. Більшість із них належить до інфекцій травного тракту. Разом із тим у разі відвідування певних ендемічних регіонів існує ризик інфікування трансмісивним шляхом (наприклад, малярія, гарячка денге, японський енцефаліт тощо). На сьогодні жовта гарячка трапляється лише в деяких країнах Африки, Центральної і Південної Америки, тоді як інфікуватися вірусом кліщового енцефаліту можна в окремих регіонах Європи та Азії.

Під час планування подорожі потрібно вирішити такі питання, що стосуються щеплень:

- 1) оцінити необхідність проведення щеплень згідно з календарем;
- 2) оцінити необхідність проведення додаткових щеплень;
- 3) оцінити необхідність проведення щеплень за ендемічними показаннями.

Бажано, щоб були отримані всі обов'язкові щеплення, які відповідають віку. Останнє щеплення краще зробити не пізніше ніж за 1 міс. до передбачуваної поїздки. Іноді, щоб встигнути завершити вакцинацію, її проводять у більш стислі терміни (скорочують рекомендовані інтервали між щепленнями з дотриманням мінімальних інтервалів відповідно до чинних рекомендацій МОЗ України). Особам із порушеннями календаря профілактичних щеплень уводять дози, яких не вистачає за графіком.

За кордоном поширеною є практика введення вакцин раніше рекомендованого віку (зокрема, це стосується щеплення проти кору). У такому випадку згодом може знадобитися повторно введення вакцини після виконання певного віку.

1.9.1. Імунопрофілактика окремих інфекцій

Дифтерія і правець. Вакцинацію проти цих інфекцій проводять дітям, які не завершили курс первинної вакцинації, за потреби скоротивши інтервали між щепленнями або змістивши їх на більш ранні терміни (наприклад, розпочати вакцинацію в 2 міс., а не в 3, щоб до віку 4 міс. дитина була вже повністю щепленою). Вакцинація проти дифтерії та правця є необхідною при виїзді у будь-яку країну. Дорослим показана ревакцинація, якщо від моменту попереднього щеплення минуло понад 10 років.

Поліомієліт. Ревакцинацію рекомендують особам, котрі виїжджають у регіони, де поліомієліт усе ще є ендемічним або епідемічним захворюванням. Дітям необхідно завершити повний курс первинної вакцинації, а якщо цей курс закінчений, то ввести бустерну дозу поліомієлітної вакцини (ревакцинацію) відповідно до віку. У разі потреби можна змістити терміни і скоротити інтервал між щепленнями (як у випадку дифтерії та правця).

Кір й епідемічний паротит. Усім особам, які не отримали хоча б одну дозу відповідної вакцини або не хворіли, рекомендовано зробити щеплення до поїздки, незалежно від країни.

Туберкульоз. Вакцинацію рекомендують усім особам (особливо лікарям і вчителям), які виїжджають на тривалий термін для роботи серед населення країн із високими показниками захворюваності на туберкульоз. Перед поїздкою і після повернення бажано поставити туберкулінову пробу (пробу Манту), що особливо важливо для осіб, які працюватимуть у польових умовах і контактуватимуть із дітьми.

Жовта гарячка. Вакцинація проти цієї хвороби є обов'язковою для в'їзду в деякі країни Африки і Південної Америки (Ангола, Бенін, Болівія, Бразилія, Бурунді, Венесуела, Верхня Вольта, Габон, Гайана, Гана, Гвінея-Бісау, Гвінея, Гамбія, Гондурас, Еквадор, Екваторіальна Гвінея, Ефіопія, Заір, Камерун, Кот-д'Івуар, Нігерія, Нікарагуа, Панама, зона Панамського каналу, Парагвай, Перу, Руанда, Сан-Томе і Принсіпі, Сенегал, Сомалі, Суринам, Сьєрра-Леоне, Танзанія, Того, Тринідад і Тобаго, Уганда, Французька Гвіана, Центрально-Африканська Республіка, Чад). Згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами, вакцинацію здійснюють за 10 днів до поїздки. Щеплення проти жовтої гарячки проводять із 9-місячного віку за відсутності протипоказань. Вакцинованим особам видають Сертифікат про вакцинацію проти жовтої гарячки встановленого зразка, дійсний у період від 10 днів до 10 років після вакцинації.

Гепатит В. Імунопрофілактика проти гепатиту В рекомендована особам, які виїжджають в ендемічні регіони (Південно-Східна Азія,

Африка, Близький Схід, Амазонія). Це пов'язано з тим, що у віддалених районах деяких країн вірусом гепатиту В можна інфікуватися під час відвідування медичних закладів у результаті використання нестерильного медичного обладнання. Вакцина проти гепатиту В є актуальною для багатьох мандрівників. При цьому слід враховувати такі обставини:

- тривалість поїздки понад 6 міс.;
- можливість сексуальних контактів із місцевим населенням;
- професійні фактори – контакт із кров'ю або виділеннями місцевого населення (особливо важливо для медичного персоналу).

Первинний курс слід завершити за 6 міс. до виїзду; якщо це неможливо, його завершують за кордоном.

Гепатит А. Вакцинація рекомендована особам, які виїжджають у країни, що розвиваються (особливо медичним працівникам і вчителям). Хвороба більше поширена в країнах і регіонах із теплим кліматом.

Черевний тиф. Вакцину вводять особам, котрі виїжджають у країни, що розвиваються (Північна Африка, Індія, Середня Азія та ін.) на тривалий термін (понад 4 тиж.).

Менінгококова інфекція. Імунопрофілактика показана особам, які виїжджають на тривалий термін у країни з високим ризиком інфікування (район Сахари, Об'єднані Арабські Емірати, Саудівська Аравія).

Японський енцефаліт. Вакцинація рекомендована особам, які прямують в ендемічні регіони країн Південної Азії і Далекого Сходу для роботи в польових умовах на термін понад 1 міс. у пізній літній або ранній осінній період. Вакцину можна вводити в країні перебування.

Холера. Оскільки щеплення та лікарські препарати не забезпечують повного захисту організму і запобігання захворюванню на холеру, ВООЗ із 1973 р. не вимагає пред'явлення сертифіката щодо щеплення проти цього захворювання при в'їзді в країни із теплим кліматом.

Чума. Імунопрофілактика чуми ефективна лише на 70%, тому вона не є обов'язковою для туристів. Щеплення проводять лише в так званих групах ризику, тобто особам, які працюватимуть у зоні можливого спалаху чуми.

Сказ. Захворювання значно поширене в таких країнах, як В'єтнам, Індія, Китай, Таїланд, країни Південної Америки. Основним переносником вірусу в цих країнах є собаки, загальні улюбленці місцевого населення. Вірус знаходиться в слині й потрапляє в організм людини через укуси. Згідно з даними статистики, зі 100 собак у Таїланді 3–4 хворі на сказ. Курс вакцинації складається із трьох щеплень, які бажано провести за 1 міс. до передбачуваної поїздки.

Кліщовий енцефаліт. Хвороба актуальна в таких країнах і регіонах, як Австрія, Чехія, Карелія, Урал, Красноярський та Хабаровський краї, Новосибірська область і Поволзький край. Курс вакцинації складається з двох щеплень з інтервалом 1–7 міс., при цьому друге щеплення слід отримати не менше ніж за 14 днів до виїзду в ендемічні регіони (проїзд входить у цей термін).

Вимоги щодо вакцинації в різних країнах

Кожна країна має власні вимоги щодо вакцинації осіб, які прибувають на її територію або від'їжджають. ВООЗ щорічно публікує відповідні вимоги, що стосуються всіх країн. Посольства країн можуть надавати таку інформацію.

Важливо пам'ятати, що найчастіше порушенням стану здоров'я, які трапляються в подорожах, не можна запобігти за допомогою вакцин. Також слід наголосити, що вакцинація не є заміною ретельного вибору й оброблення продуктів харчування та води.

Перелік щеплень, необхідних для подорожан, має бути персоналізованим і залежить від анамнезу життя та вакцинального анамнезу, регіону подорожі, її тривалості, наявного проміжку часу до здійснення подорожі.

На сьогодні Міжнародний сертифікат вакцинації, прийнятий ВООЗ, передбачає лише щеплення від жовтої гарячки для тих осіб, які виїжджають в ендемічні щодо цієї інфекції країни. Разом із тим деякі країни висувають свої вимоги. Так, у Саудівську Аравію допускаються лише особи, які мають щеплення проти менінгококової інфекції, що крім звичайних для нас серотипів менінгокока А і С включає серотипи Y та W135. Низка країн, навпаки, вимагає сертифікат про щеплення від осіб, які повертаються з ендемічних країн.

1.9.2. Вакцинація осіб, які вживають протималарійні та антибактеріальні препарати з профілактичною метою

Уживання протималарійних препаратів може вплинути на імунітетність антирабичної вакцини, оральної вакцини для профілактики черевного тифу.

1.10. Організація підтримки імунізаційної профілактики в суспільстві

Успіх імунізаційної профілактики залежить не лише від наявності вакцини та матеріально-технічного забезпечення. **Не менш важливими є впевненість населення у безпечності й ефективності послуг з імунізацій, а також підтримка і затребуваність таких послуг з боку населення.** Організація програми імунізації має задовольняти потреби населення і сприяти його активній участі. З цієї метою як керівникам охорони здоров'я, так і медичним працівникам важливо встановлювати тісні контакти з населенням шляхом використання ефективних навичок та засобів спілкування. Накопичений у світі досвід демонструє, що завдяки активній участі поінформованого населення в програмах імунізації збільшується рівень охоплення щепленнями і, як результат, знижуються поширеність інфекцій та смертність.

Керівники охорони здоров'я і медичні працівники всіх рівнів повинні інформувати населення про заходи імунізаційної профілактики, забезпечувати участь місцевої адміністрації, релігійних лідерів, громадських діячів і батьків.

Для організації підтримки імунопрофілактики в суспільстві важливими є:

- 1) проведення ситуаційного аналізу та налагодження співпраці з керівниками громад, громадськими діячами і релігійними лідерами;
- 2) налагодження доброзичливих, довірливих стосунків із населенням, громадою;
- 3) підвищення кваліфікації медичних працівників стосовно навичок спілкування;
- 4) використання різних засобів масової інформації (радіо, телебачення, інтернет, друковані матеріали);
- 5) робота із представниками засобів масової інформації в разі виникнення кризових ситуацій під час виконання програми імунізації.

1.10.1. Проведення ситуаційного аналізу та налагодження співпраці з керівниками громад, громадськими діячами і релігійними лідерами

Першим кроком на шляху до ефективної співпраці з населенням є проведення ситуаційного аналізу для визначення ступеня поінформованості та настроїв її представників. Наскільки повно населення володіє інформацією стосовно актуальності щеплень? Що їм подобається чи не подобається в проведенні імунізації на рівні обслуговування в педіатра або сімейного лікаря? Які питання з імунопрофілактики найбільше непокоять населення? Така інформація, отримана від представників населення, надалі може бути використана для поліпшення організації імунопрофілактики. Інформацію можна збирати під час колективних зустрічей, обговорень у невеликих групах (фокус-групах), особистих бесідах, інтерв'ю при виході із закладу охорони здоров'я, в якому надається медична допомога, опитувань удома, спеціальних соціологічних досліджень.

Для оцінювання ситуації потрібно задіяти такі групи населення:

- представників влади і керівників різного рівня;
- релігійних лідерів;
- громадські організації;
- лікарів нетрадиційної медицини;
- журналістів;
- медичних працівників.

Поради щодо спілкування із представниками та групами населення

1. Проводьте зустрічі у зручний для обох сторін час.
2. Запропонуйте співрозмовнику/співрозмовникам розповісти, що їм відомо про контрольовані інфекції та імунізацію.
3. Попросіть їх ставити запитання, щоб підвищити рівень обізнаності кожного, хто бере участь у зустрічі. У своїх відповідях прагніть надавати інформацію та усувати прогалини в знаннях співрозмовника щодо обговорюваних питань.
4. Використовуйте оповідання, сценки, пісні, гумор, наочні посібники для підтримання уваги групи і створення невимушеної атмосфери під час зустрічі.

5. Залучайте до обговорення якомога більше членів групи і не забувайте дякувати присутнім за участь.

6. Закликайте співрозмовників вносити пропозиції щодо шляхів вирішення проблем та обговорюйте кращі з них.

1.10.2. Налаштування доброзичливих, довірливих стосунків із населенням і громадою

Інформування як населення в цілому, так й окремих представників громади про етапи виконання програми імунізації має важливе значення для заохочення їх участі в цій програмі та підтримки відповідних заходів. Інформуючи населення і членів громади, керівники й медичні працівники повинні прагнути, щоб спілкування було відкритим та професійним і велося простою мовою без використання наукових термінів. Нижче наведено стратегію такого спілкування, що сприяє встановленню дружніх стосунків і довіри.

Рекомендації щодо забезпечення ефективного зв'язку з громадами

Стратегія спілкування з громадами	Рекомендації
Встановлення добрих стосунків з населенням	Демонструйте сердечність, дружелюбність, привітність. Виявляйте повагу до населення. Хваліть і підбадьорюйте батьків за те, що вони приводять дітей для імунізації
Уміння вислухати представників населення	З'ясуйте, що саме населення вже знає про імунізацію; при цьому використовуйте зрозумілу термінологію. Відповідайте на запитання щодо імунізації, які викликають занепокоєння в населення. Проводьте збори і зустрічі вдома у звичній обстановці
Надання інформації про послуги та етапи виконання програми імунізації	Заохочуйте висловлювання про першочерговість надання медичних послуг, механізми надання послуг та їхні переваги. Повідомляйте інформацію про рівень охоплення щепленнями, випадки захворювання і досягнуті успіхи, використовуючи звичайну, а не наукову лексику. Цікавтеся проблемами населення. Розповідайте батькам про важливість імунізації для них і їхніх дітей

Ефективне спілкування – уміння слухати, розуміти, підбадьорювати і працювати з окремими людьми й громадами для поліпшення їхнього здоров'я та медичного обслуговування. Просте інформування населення без обговорення інформації є недостатнім.

Медичні працівники повинні володіти дієвими навичками спілкування, а також необхідною інформацією, щоб у розмові з батьками дитини роз'яснити питання, які їх хвилюють, і змінити неправильне уявлення про імунізацію.

Необхідний певний аналіз для з'ясування причин того, що перешкоджає людям прийти в поліклініку для щеплення. Ось деякі з причин:

- відсутність вакцини;
- значна віддаленість поліклініки;
- недостатня інформація;
- неприємне враження від спілкування з медичними працівниками;
- непоінформованість матерів про вакцинальний статус дитини.

У таких випадках, можливо, слід поліпшити якість обслуговування, але часто людям також потрібно зрозуміти, які є послуги, на які можна погодитися і які можна використовувати.

1.10.3. Підвищення кваліфікації медичних працівників стосовно навичок спілкування

Для підвищення якості послуг з імунізації більшості медичних працівників потрібно вдосконалювати навички спілкування і спеціальні знання. Це може потребувати додаткового навчання або розвитку здібностей, щоб поліпшити ставлення медичних працівників до пацієнтів та здатність чітко доносити основну думку до людей. Слід також звертати увагу на будь-яке неправильне уявлення медичних працівників про імунізацію, наприклад, коли вони не проводять вакцинацію через неправильно визначені протипоказання або через недотримання рекомендацій щодо вакцинації, хоча дитина підлягала отриманню кількох щеплень.

Медичним працівникам потрібна спеціальна інформація, яку найкраще отримувати в обстановці, близькій до тієї, в якій вони працюють. Також медичні працівники мають бути впевнені, що керівник закладу охорони здоров'я, в якому вони працюють, підтримує їх ініціативу щодо застосування своїх знань на практиці.

Опитування, проведені у багатьох країнах, показують, що, хоча в батьків і населення, можливо, немає чіткого уявлення про імунізацію, вони мають загальне розуміння того, що вакцинація важлива для захисту здоров'я дитини. Разом із тим населення може виявляти заклопотаність, мати неправильну інформацію та забобони щодо вакцинації і навіть не погоджуватися проводити щеплення. Якщо цьому не приділяти увагу, не надавати необхідної інформації, якщо з вакцинацією пов'язуватимуть побічні прояви та захворювання, то виникатимуть й поширяться чутки.

Керівники повинні вчити медичних працівників правильно надавати інформацію, щоб запобігати виникненню хибних уявлень або чуток про імунізацію, і підвищувати рівень обізнаності населення з питань вакцинації. Поліпшення спілкування потребує зусиль обох сторін. І справа не тільки в умінні медичних працівників спілкуватися, а й у їх взаємодії з батьками. Для поліпшення цієї взаємодії може знадобитися, щоб і медичні працівники, і батьки змінили своє ставлення, навички, очікування. Батьки дітей, які соромляться чи бояться виявляти свої почуття, висловлювати сумніви або ставити запитання і які очікують, що говоритиме тільки медичний працівник, дуже ускладнюють взаємини. Для більш відкритого спілкування батьків із медичним персоналом може знадобитися використання інших каналів інформування.

Рекомендації щодо ефективного спілкування з батьками під час проведення імунізації в постійному пункті щеплення або на виїзді

Міжособистісне спілкування під час імунізації	Рекомендації
Інформація, яку повідомляють батькам, має бути достовірною	Інформуйте про отриману дитиною вакцину (вакцини); про те, коли треба прийти наступного разу; що робити в разі порушення стану здоров'я. Переконуйте батьків продовжити імунізацію дитини до завершення повного курсу. Покажіть, що вам небайдужі обставини, в яких перебувають батьки дитини. Якщо у батьків неправильне уявлення про імунізацію, намагайтеся їх переконати
Інформація має бути простою і зрозумілою	Будьте відверті. Говоріть простою мовою, яка зрозуміла пацієнту. Узагальнюйте ключову інформацію. Дякуйте батькам за те, що привели дитину на вакцинацію
Батьки мають точно зрозуміти надану їм інформацію	Щоб переконатися, що батькам усе зрозуміло, попросіть їх повторити почуте від вас. Якщо, відповідаючи на на запитання: «Коли ви приведете дитину на імунізацію наступного разу?», батьки правильно назвуть дату/день, буде ясно, що вас зрозуміли. Хваліть за правильні відповіді

Приклад 1

Медичний працівник	Дитина Петренко! (Кричить у бік жінок, які очікують у черзі) ... Петренко!
Мати	Що? (Спочатку вона не розчула медпрацівника і повільно встає зі свого місця.)
Медичний працівник	Ви що, не чуєте? Підходьте швидше. Покажіть вашу картку!
Мати	(Стоїть перед медпрацівником в розгубленості.)
Медичний працівник	Сідайте! Не забирайте в мене час. У мене сьогодні на вакцинацію купа дітей.
Мати	(Сідає і готує дитину до щеплення.)
Медичний працівник	(Робить запис у Картці профілактичних щеплень, не звертаючи уваги ні на матір, ні на дитину.)
Мати	Що це за щеплення? Дитині від нього не буде погано?
Медичний працівник	Усе написано в картці. Робить усе, що написано в картці, нехай це буде вашою Біблією чи Кораном. У картці я зробила відмітку про щеплення вашій дитині. Там є також дата наступного щеплення.
Мати	Нам потрібно буде приходити ще? Чи безпечно робити так багато щеплень дитині?
Медичний працівник	Жінко, у мене немає часу відповідати на всі ваші запитання. Я вже сказала, що треба робити, і я дуже зайнята. Хто наступний? Дитина Бондаренко!

Приклад 2

Медичний працівник	Дитина Павличенко. Проходьте сюди.
Мати	Так (Встає зі свого місця.)
Медичний працівник	Будь ласка, сідайте. Як ви і ваша дитина почуваєте себе сьогодні? Можна вашу картку?
Мати	Дякую, добре. (Сідає.) Лікар нас направив на щеплення БЦЖ. Сьогодні ми перший раз прийшли на вакцинацію. Дитині не було зроблено щеплення БЦЖ у пологовому будинку, я відмовилася робити його. Я дуже переживаю.

Медичний працівник	Не турбуйтеся. Я зараз проведу вакцинацію БЦЖ вашій дитині. <i>(Бере картку, вносить туди всю необхідну інформацію і просить матір підготувати дитину до вакцинації.)</i> Дитину звати Макар і йому 2 тижні. Так?
Мати	Так. Дякую вам.
Медичний працівник	Зараз я введу вашій дитині вакцину у верхню частину ручки. Це захистить дитину від туберкульозу. Може з'явиться невелике ущільнення в місці ін'єкції, яке зникне через кілька тижнів. Місце щеплення слід тримати сухим і не перев'язувати <i>(робить дитині ін'єкцію.)</i>
Мати	Спасибі, сестро. Я рада, що ви не сердились на мене.
Медичний працівник	А чому я повинна була на вас сердитися?
Мати	Інші жінки говорили, що раз я не принесла дитину одразу після народження, то лікарі будуть мене лаяти.
Медичний працівник	<i>(Записує назву введеної вакцини і повідомляє жінці дату, місце й час наступного щеплення. Також пояснює, що для повної вакцинації дитині слід зробити кілька щеплень до досягнення нею віку 1 рік.)</i> Наступного разу прийдете в такий же день, понеділок, у 3-місячному віці. Чи є у вас запитання?
Мати	Так. Що робити, якщо я пропущу наступне щеплення дитини?
Медичний працівник	Я знаю, що не завжди вдається вчасно прийти на наступне щеплення, але треба постаратися. Вакцинація важлива для здоров'я дитини. Якщо не вийде прийти в той день, коли призначено, прийдете наступного понеділка, навіть якщо дитина буде нездорова.
Мати	Спасибі, сестро <i>(посміхається)</i> . Постараюся не пропускати дні щеплень.
Медичний працівник	На все добре, пані Валентино.

1.10.4. Використання різних каналів інформування

Бесіди медичних працівників із невеликими групами батьків можна проводити під час вакцинації, а також в інший час як у медичному закладі, так і за його межами, щоб:

- обговорити сумніви людей стосовно імунізації;
- визначити і заповнити інформаційні прогалини, виправити помилкові уявлення;
- відповісти на запитання;
- зміцнити позитивне ставлення і способі дій.

Рекомендується проводити бесіди за участю всієї аудиторії (інтерактивні бесіди), а не типовий «медичний виступ» (мінілекція).

Оволодіння навичками співпраці із представниками засобів масової інформації і населенням

Важливо пам'ятати, що ефективність засобів масової інформації залежить від їх правильного використання. Поширення друкованих матеріалів серед менш грамотного населення або використання мовленнєвих засобів передачі інформації для людей, які не мають доступу до радіо й телебачення, зазвичай не дуже ефективно.

У програмах імунізації використовують багато різноманітних засобів передачі інформації, призначеної для батьків і цільових груп (наприклад, заходи, що проводять серед населення, а також консультації в ЛПЗ). Підготовка письмових матеріалів і проведення семінарів, де можна практикуватися щодо взяття інтерв'ю та виступу з актуальних питань перед камерою, є надзвичайно важливими.

Рішення про те, які засоби інформування використовувати, слід приймати на основі достовірних даних (досліджень і оцінок) з урахуванням можливості впливу на цільову аудиторію.

Як успішно донести до населення інформацію про імунізацію

- Сприяйте проведенню невеликих ефективних заходів (дають позитивні результати для охорони здоров'я), участь у яких під силу сім'ям і громадам, які не є складними, високоартісними та не забирають багато часу.
- Звертайте увагу на те, щоб ідеї, матеріали та засоби, які виражають суть цих заходів, були простими й чітко визначали, хто, що і як має робити.
- Намагайтеся, щоб ті самі або додаткові ідеї містилися в усіх матеріалах, озвучувалися під час спілкування в процесі надання послуг і через традиційні джерела передачі інформації.

Засоби масової інформації (телебачення, радіо, плакати, газети та ін.), а також традиційні джерела передачі інформації, такі як театральні вистави, пісні, можуть доповнювати й підсилювати основний канал міжособистісного спілкування. Бажано заздалегідь визначати канали інформування цільової аудиторії, перш ніж складати інформаційні матеріали.

У табл. 1.17 перераховані матеріали, які можна використовувати під час впровадження нової вакцини (наприклад, проти гепатиту В) у програму планової імунізації.

Таблиця 1.17. Канали інформування, які сприяють впровадженню нової вакцини

Матеріали	Призначення	Пропонований зміст
Брошура для медичних працівників	Довідкова інформація для медичних працівників з описом їхніх обов'язків і рекомендаціями щодо того, як відповідати на запитання батьків	Необхідні дії медичних працівників для впровадження нової вакцини. Основна інформація про хвороби і вакцини
Брошура для лідерів громади	Довідкова інформація для релігійних і громадських лідерів про те, як планувати заходи підтримки й відповідати на запитання громадськості	Необхідні дії лідерів громади для надання підтримки. Основна інформація про хвороби і вакцини
Плакат	Мотивація населення та інформування про терміни імунізації	Перелік дитячих вакцин, пропонованих Національною програмою імунопрофілактики, включаючи нові вакцини. Вік, в якому діти повинні отримувати вакцини. Важливість імунізації для здоров'я дитини
Радіо і телебачення	Мотивація населення, місцевих і державних керівників, медичного персоналу	Підвищення рівня захисту населення завдяки використанню нової вакцини і самоблокувальних шприців. Інформація про те, що застосування нової вакцини не потребує додаткових відвідувань та ін'єкцій. Переконування батьків у тому, що їхнім дітям необхідна імунізація всіма вакцинами згідно з календарем профілактичних щеплень

Матеріали для роз'яснення та підвищення інформованості населення

Для інформування різних цільових аудиторій про імунізацію зазвичай потрібно кілька додаткових матеріалів. Рекомендується, щоб керівники готували та/або використовували комбінацію матеріалів, перерахованих нижче, для інформування, роз'яснення, пропаганди та сприяння програмі імунізації. Такі матеріали розраховані не на громади в цілому, а насамперед на освічену частину населення й осіб, відповідальних за прийняття рішень на державному та місцевому рівнях. Під час підготовки матеріалів слід, серед іншого, приділяти увагу якості (включаючи використання фото, схем, таблиць і текстової частини). Важливо апробувати такі матеріали в цільових групах населення перед їх опублікуванням. План та кошторис матеріалів мають ґрунтуватися на даних про те, хто буде ними користуватися, як і хто буде їх розповсюджувати. В інструкції з розповсюдження потрібно зазначити необхідну кількість таких матеріалів:

- інформаційний листок (стислий огляд програми імунізації);
- листівки із запитаннями та відповідями;
- листки з інформацією про імунізацію, клінічні прояви захворювання, спалахи хвороб;
- статті, присвячені успіхам імунізації;
- брошури, які розповідають про програму та послуги імунізації;
- презентації (відео, слайди тощо);
- журнальні та газетні статті, вирізки;
- футболки, парасолі, кашкети;
- м'ячі з короткими й чіткими написами.

Як скласти ефективні друковані освітні матеріали

- Намагайтеся, щоб ідея була виражена стисло.
- Використовуйте більше наочної інформації.
- Робіть розбивку тексту за допомогою описових заголовків.
- Не прагніть помістити занадто багато інформації на плакати або в брошури.
- Пам'ятайте, що більшість людей не читає документи або брошури повністю.
- Пам'ятайте, що більшість людей читає тільки цитати і підписи під фотографіями, набрані великими літерами.

Таблиці з ілюстраціями та лекційні плакати. Ці канали інформування часто застосовують волонтери або медичні працівники під час проведення вакцинації на виїзді або перед початком вакцинальної сесії. Використовуючи такі таблиці або лекційні плакати, медичні працівники й інші інструктори повинні:

- завжди стояти обличчям до аудиторії;
- тримати плакат так, щоб його бачила вся група, або пересуватися по кімнаті з плакатом, якщо його не бачить одночасно кожен учасник групи;
- вказувати на ілюстрації під час пояснення;
- залучати групу до участі, ставлячи запитання щодо змісту ілюстрацій;
- запам'ятати основні моменти і розповідати про них групі своїми словами під час показу ілюстрацій.

Публічні повідомлення, театральні вистави, пісні. Слід активно використовувати традиційні джерела передачі інформації для інформування сільського населення і членів громад. Сюди належать публічні повідомлення в місцях збору членів громади або під час свят чи інших масових заходів, а також обходи вулиць і будинків. Місцеві лідери, впливові члени громади і добровольці можуть істотно допомогти в цьому.

Вистави (короткі п'єси, пісні, байки) можуть зіграти важливу роль у запобіганні появі чуток, упереджень та інших перешкод, а також сприяти поширенню правдивої інформації. Ніколи не слід використовувати театральні вистави ізольовано; вони мають бути стимулом для початку активної дискусії та відповідей на запитання. За допомогою пісень можна доводити основну інформацію (наприклад, кількість відвідувань поліклініки, вікові групи для вакцинації). Для підготовки таких матеріалів варто широко використовувати місцевий колорит. Слід перевіряти достовірність інформації, включеної у виступи місцевих артистів.

Плакати. Можливості плакатів стосовно доведення інформації до населення обмежені. Проти вони можуть бути корисними для інформування про графік вакцинації, програму та послуги імунізації. Плакати також можна використовувати з метою доведення до населення основних повідомлень (наприклад, можливість профілактики того чи іншого захворювання шляхом вакцинації).

Як використовувати плакати

- Розмішуйте плакати в добре помітних місцях (біля релігійних об'єктів, кіосків, ринків тощо).
- За можливості, захистіть їх від дощу, прямих сонячних променів, вітру.
- Використовуйте плакати для стимулювання активної дискусії (наприклад, під час проведення зборів громади і для реклами заходів імунопрофілактики).

Листок із загальною інформацією є гарним матеріалом, що містить основні відомості. Його можна вручити людині, яка цікавиться будь-яким конкретним питанням.

Підготуйте загальну інформацію про імунізацію обсягом в одну сторінку: мета, завдання, проблеми, рішення.

Зробіть розбивку тексту шляхом виділення цитат або ключових думок і використання наочного матеріалу (фото, схеми, діаграми).

Листівки із запитаннями й відповідями дають можливість реґувати на надумані історії та чутки, а також підготуватися до того, як вони стануть серйозною перешкодою.

Передбачаючи складні питання, які можуть ставити люди (або на-впаки, бояться їх ставити), за можливості, дайте на них відповіді.

Можна також підготувати більш докладний інформаційний листок для засобів масової інформації й офіційних осіб, які представляють владу.

Листок із даними про імунізацію. Для цього листка підберіть найбільш переконливі факти, у тому числі:

- рівень охоплення щепленнями;
- економічний аналіз програми імунізації;
- показники захворюваності.

Фотографії роблять матеріал більш привабливим для читача.

Збирайте фотографії, на яких зображені діти і родини, чие життя стало безпечнішим завдяки імунізації.

Схеми та графіки. Використовуйте схеми та графіки, щоб допомогти людям розібратися в складних поняттях: рівень охоплення щепленнями, показники поширеності захворювань та ін.

Наочні матеріали. Користуючись нагодою, дайте аудиторії можливість «відчути» матеріал, який обговорюється, – принесіть із собою ампулу з вакциною, шприц або термоконтейнер для зберігання вакцини під час транспортування.

Відвідайте вакцинальні сесії або приводьте людей у педіатричне відділення місцевої лікарні для демонстрації процесу імунізації.

Успіхи у сфері імунізації. Підготуйте короткі (на пів сторінки) розповіді про успішні програми імунізації та жакливі наслідки, якими загрожує недостатній рівень охоплення щепленнями.

Не забувайте супроводжувати свої розповіді фотографіями.

Інформація про хвороби і спалахи захворювань. Дайте стислий опис хвороб, яким можна запобігти за допомогою вакцин, і наведіть приклади спалахів захворювань, спричинених незадовільним рівнем охоплення щепленнями.

Більшість населення не знає симптомів цих хвороб або шляхів їх поширення.

Брошури. У разі потреби підготуйте брошуру, яка допоможе людям зрозуміти:

- мету програми імунізації;
- хто стоїть за нею / хто її підтримує;
- як вона здійснюватиметься.

Презентації. Підготуйте презентацію (використовуючи відео, слайди, PowerPoint або настінний проектор), яка допомогла б пояснити на зборах, зустрічах та інших заходах мету вашої роботи із пропаганди та сприяння імунізації.

Вирізки з преси. Збирайте повідомлення про імунізацію або спалахи захворювань, які з'являються в газетах, на радіо й телебаченні.

Коли люди бачать, що засоби масової інформації виявляють інтерес до якогось питання, це змушує їх думати про його важливість.

1.10.5. Робота із засобами масової інформації в разі виникнення кризових ситуацій

Часом медичним працівникам доводиться мати справу зі спалахами інфекційних захворювань (наприклад, спалах кору чи дифтерії), а також з уявним або дійсним занепокоєнням населення з приводу НППІ. На районному, обласному чи державному рівні наведені нижче дії можуть допомогти у вирішенні питань, пов'язаних зі стурбованістю стосовно імунізації. На місцевому рівні потрібні ті самі основні заходи, але їх краще здійснювати через безпосередній особистий контакт із лідерами і представниками населення.

1. Плануйте заздалегідь:

- призначте людину, яка відповідатиме за проведення таких заходів. Це має бути фахівець з імунізації та/або інший медичний працівник;
- завчасно підготуйте матеріали з даними про НППІ;
- встановіть контакти із засобами масової інформації, особливо із журналістами, які висвітлюють питання охорони здоров'я. Не зайвим буде надання довідкової інформації, яка стосується можливості виникнення НППІ. Забезпечте надійні канали інформування (наприклад, регулярна радіопрोगрама про здоров'я або інформаційна сторінка в часописі);
- переконайтеся, що на навчання, планування і виконання заходів на випадок виникнення надзвичайних обставин є стаття бюджету.

2. Уточнюйте джерела і подробиці повідомлень про НППІ:

- перевіряйте факти. Якщо є можливість, негайно відвідайте місце, де виникла НППІ, або зателефонуйте кому-небудь, хто перебуває в тому місці, щоб дізнатися, що дійсно сталося.

3. Робіть правильні дії в разі виникнення НППІ, чесно викладайте факти:

- розпочніть технічно компетентне розслідування та інформуйте це про пресу;
- протягом кількох годин після інформації про НППІ оприлюдніть попередню заяву. Вона має включати повідомлення про випадок НППІ та його причини; стислий опис ужитих і запланованих заходів; завірення про проведення всіх необхідних заходів;
- якщо ступінь НППІ тяжкий, скличте прес-конференцію на ранньому етапі, навіть якщо ви володієте обмеженою інформацією. Це дасть змогу запобігти появі чуток, допоможе порозумітися із журналістами.

4. Оцінюйте ситуацію і вирішуйте, як більш ефективно діяти наступного разу:

- антиреклама має як негативні, так і позитивні сторони, тому використовуйте її в інтересах справи. Якщо ви добре підготовлені,

професійно та впевнено володієте ситуацією, до ваших заяв прислухатимуться, до вас ставитимуться як до надійного джерела інформації з цього питання, і ви зможете завоювати повагу і підтримку додаткових прихильників;

- адаптуйте ключову інформацію про імунізацію для сприйняття населенням;
- пам'ятайте, що особисте спілкування, зокрема індивідуальні консультації, є кращим способом інформування батьків про те, коли і куди необхідно приводити дітей для наступного щеплення. Проте недостатньо просто повідомити інформацію – батьки повинні її зрозуміти і запам'ятати;
- учіть медичних працівників завжди просити батьків повторити інформацію, яку їм повідомили, щоб підвищити ймовірність того, що батьки дитини запам'ятають, коли треба прийти наступного разу. Медичні працівники, батьки і населення повинні розуміти таку основну інформацію:

1) яку вакцину (вакцини) потрібно вводити і з якою метою (наприклад, АКДП захищає дитину від захворювання на дифтерію, правець і кашлюк);

2) можливі побічні ефекти, як і куди звертатися по медичну допомогу в разі їх виникнення;

3) місце і час наступної вакцинації;

4) необхідність зберігання Картки профілактичних щеплень (сертифікатів) у надійному місці; їх завжди потрібно брати із собою на прийом до лікаря.

Рекомендації щодо проведення бесіди із групами населення

Під час проведення бесіди з населенням можна використовувати методику групового обговорення.

Обговорення є ефективним способом обміну інформацією та ідеями. Нижче перераховано окремі методи, що стимулюють обговорення.

1. Запитайте, що відомо групі про імунізацію і хвороби, розвитку яких запобігають за допомогою вакцин.

2. Пам'ятайте, що це не контрольна робота.

3. Надайте групі можливість вільного обговорення.

4. Запитайте матерів, що їх турбує та які в них є запитання з приводу імунізації.

5. Залучайте до обговорення якнайбільше присутніх.

6. Запитаєте, чому деякі батьки проти імунізації своїх дітей або, почавши імунізацію, не доводять її до кінця.

7. Дякуйте учасникам за їхні відповіді.

8. Обговоріть основні пункти, які повинні знати батьки перед проведенням програми імунізації.

9. Давайте можливість учасникам вносити свої пропозиції щодо вирішення проблем. Нехай вони беруть участь в обговоренні таких рішень.

Використовуйте наочні посібники (наприклад, картинки) для ілюстрації того, про що ви говорите.

1. Запитайте людей, що вони бачать на картинці.
2. Запитайте, що їм подобається з того, що на ній зображено.
3. Запитайте, яке відношення це має до імунізації.

Використовуйте різні способи для залучення груп в обговорення, щоб поліпшити їх розуміння та зробити навчання більш цікавим і захоплюючим.

1. Розповідайте історії та просіть присутніх пояснити, що сталося і чому.
2. Співайте пісні або просіть аудиторію придумати власні.
3. Розіграйте сценки, присвячені імунізації, і просіть, щоб члени групи самі придумали щось подібне.

1.11. Вакцинальні міфи

До створення міфів про щеплення часто причетні особи, які працюють у системі охорони здоров'я чи в суміжних сферах. Як і в будь-якій професії, у середовищі лікарів або вчених бувають фахівці грамотні й не дуже. При цьому неграмотний медичний працівник здатний створити дуже шкідливий міф. Звичайно, серед найбільш завзятих прихильників антивакцинальної кампанії переважають психопатичні особистості, але саме їх запрошують на популярні ток-шоу, і саме їх безграмотні опуси охоче публікують у пресі.

У своєму резонерстві псевдовчених вони здатні перекидати будь-якого інтелігентного фахівця. Вигадані ними страшилки знаходять відгук у серцях батьків, чия турбота про новонароджених і в нормі сягає майже параноїдального рівня.

Міф: «Вакцина чи хвороба?»

Варто навести деякі цифри. **Комбінована вакцина КПК зумовлює тяжкі ускладнення в дітей лише в одному випадку з мільйона!** При цьому захворювання на кір здатне спричинити дуже тяжкі наслідки для здоров'я дитини: пневмонію – у 6 зі 100 захворілих, енцефаліт – в одній дитині із 1000, а летальний наслідок – в одній дитині із 500–1000 хворих дітей. Краснуха призводить до тяжких вад розвитку майже в усіх дітей, які перехворіли на неї у внутрішньоутробний період. Епідемічний паротит (свинка) зумовлює до 1/4 всіх випадків чоловічого безпліддя в разі виникнення в підлітковому та юнацькому віці, в одному випадку на 20 тис. тих, хто перехворів, – зниження слуху з подальшою його втратою.

Дифтерія призводить до смерті в одному із 20 випадків, правець – у двох із 10. Кашлюк спричиняє летальний наслідок в одній дитині із 1500 дітей, пневмонію – в одній із 8. Водночас не доведено жодного випадку смертельного ускладнення після введення вакцини АКДП. Гостру енцефалопатію реєструють лише в 10,5 випадку

на 1 млн щеплених. Щоб звести кількість тяжких побічних реакцій до мінімуму, із 1980-х років у вакцинах використовують ацелюлярний кашлюковий компонент.

Міф: «Більшість захворілих осіб були вакциновані»

Це ще один аргумент, який часто зустрічається в антивакцинальній літературі; мається на увазі, що вакцини неефективні. Дійсно, під час спалаху хвороби кількість вакцинованих осіб найчастіше перевищує кількість тих, які не були щеплені. Це пояснюється двома факторами. По-перше, жодна вакцина не є ефективною на 100%; імунітет формується у 85–95% реципієнтів. По-друге, у країнах із високим рівнем охоплення щепленнями, що перевищує 90%, кількість вакцинованих осіб значно більша, ніж кількість тих, яким не проводили щеплення.

Ось гіпотетичний приклад того, як ці два фактори працюють разом. У середній школі 1000 учнів, жоден із них ніколи не хворів на кір. Усім, окрім 5 школярів, було введено по дві дози вакцини проти кору. П'ять нещеплених школярів не мають імунітету через відсутність вакцинації. Однак і серед 995 учнів, які були щеплені, є такі, в яких імунітет не сформувався. Зазвичай ефективність вакцинації становить 99%, і лише близько 1% щеплених не дає відповіді на вакцинацію. Таким чином, у цій школі в 10 учнів не сформувалась імунна відповідь. Кір – висококонтагіозне захворювання, що легко передається і швидко поширюється в колективі. У разі занесення та поширення вірусу кору в цій школі серед захворілих більшість будуть складати ті учні, які отримали щеплення, – 10 з 15 (близько 70%).

Проте, як можна бачити з прикладу, тільки те, що більшість дітей серед хворих були вакциновані, не доводить того факту, що вакцина не працює. Водночас 100% дітей, які не отримали щеплення, захворіли на кір, порівняно з менш ніж 1% вакцинованих. Проведення вакцинації захистило більшість школярів, інакше, ймовірно, було б 1000 випадків захворювання на кір.

Міф: «Вакцини зумовлюють розвиток аутизму»

Серед найгучніших звинувачень вакцинації як причини порушення здоров'я є аутизм. Ті, хто заявляє, що вакцина КПК призводить до розвитку аутизму, наводять як доказ результати псевдонаукових досліджень, що проводилися вкрай некоректно.

Одне з перших та найбільш резонансних досліджень було опубліковане в 1998 р. Ендрю Вейкфільдом і його колегами в журналі «Ланцет». Гіпотеза Вейкфільда полягала в тому, що вакцина КПК зумовлює низку побічних реакцій, включаючи запалення кишок, потрапляння у кровеносне русло білків, які ушкоджують головний мозок, що згодом призводить до аутизму. На підтримку своєї гіпотези д-р Вейкфільд описав 12 дітей із порушеннями психічного розвитку, у 8 з яких діагностували аутизм. Усі ці діти скаржилися на кишкові розлади і захворіли на аутизм протягом 1 міс. після щеплення вакциною КПК.

Стаття Вейкфілда некоректна з двох причин:

1) на момент її написання близько 90% дітей в Англії були щеплені вакциною КПК. Оскільки вакцинацію проводили в той час, коли у багатьох дітей уже діагностували аутизм, можна було б припустити, що переважна частина дітей з аутизмом отримали вакцину КПК і що більшості з них щеплення зробили зовсім недавно. Таким чином, слід було очікувати, що деякі діти, хворі на аутизм, нещодавно отримали щеплення цієї вакциною. Однак висновок, що вакцина КПК спричиняє аутизм, мав би насамперед ґрунтуватися на дослідженні частоти захворюваності на аутизм як серед дітей, які пройшли вакцинацію, так і серед тих, хто її не проходив. Цього не було зроблено;

2) хоча автори стверджують, що аутизм є наслідком запалення кишок, симптоми кишкового захворювання спостерігалися пізніше, а не раніше симптомів аутизму в усіх 8 випадках.

У 2002 р. Вейкфілд і його співавтори опублікували другу статтю, в якій було наведено результати вивчення зв'язку між вірусом кору й аутизмом. Автори досліджували зразки біопсії кишок на наявність вірусу кору у здорових дітей і дітей, хворих на аутизм. Із 91 дитини, хворої на аутизм, у 75 дітей у зразках біопсії кишок був виявлений вірус кору, тоді як серед здорових дітей – лише у 5 із 70 пацієнтів.

На перший погляд, це тривожний результат. Однак у другій статті Вейкфілда також містилися неточності:

1) вірус, що міститься у вакцині проти кору, живий та ослаблений. Після щеплення, можливо, відбувається реплікація вакцинного вірусу (приблизно 15–20 циклів). Оскільки всі антигенпрезентувальні клітини мобільні й можуть переміщатися по всьому організмі (включаючи кишки), цілком імовірно, що в дитини, щепленої вакциною КПК, у тканинах кишок можна виявити вірус кору, особливо за допомогою високочутливих лабораторних методів дослідження, як-от ПЛР. Для встановлення причинної ролі КПК у розвитку аутизму, по-перше, необхідно було б порівняти анамнез вакцинації дітей з аутизмом і без аутизму (тобто дізнатися, чи проходили вони вакцинацію КПК). По-друге, потрібно було з'ясувати, скільки часу пройшло між отриманням вакцини КПК і взяттям зразків біопсії. Хоча ця інформація була повністю доступна дослідникам і мала найважливіше значення для підтвердження їхньої гіпотези, у статті вона не згадується;

2) оскільки в Англії на той момент циркулював дикий вірус кору, варто було б з'ясувати, який саме вірус виявлений у зразках тканин: дикий чи вакцинний. Незважаючи на існування методів, які дають змогу генотипувати ці два типи вірусу, автори ними не скористалися;

3) метод, використаний у цьому дослідженні для виявлення вірусу кору, був високочутливим – ПЛР. Лабораторії, що працюють із диким вірусом кору (зокрема, лабораторія, в якій проводили ці дослідження), мають високий ризик отримання псевдопозитивних результатів. У доповіді немає жодних згадок про те, як вдалося уникнути цієї проблеми;

4) як і під час усіх лабораторних досліджень, фахівець, який проводить дослідження, не повинен знати, від якої дитини – хворої на аутизм

або здорової – отримані зразки (сліпий метод). У розділі про методи дослідження не зазначено, чи був використаний сліпий метод.

Ці публікації стали причиною занепокоєння та ініціювали проведення низки досліджень щодо визначення ролі вакцини КПК в розвитку захворювань аутистичного спектра.

У 1999 р. під керівництвом Б. Тейлора вивчався зв'язок між вакцинацією КПК і розвитком аутизму в ході контрольованого дослідження. Тейлор вивчив медичні книжки 498 дітей, хворих на аутизм або з розладами аутистичного спектра. Випадки захворювання були відібрані із журналів медичної реєстрації в регіоні Північної Темзи в Англії; розглядалися випадки захворювання, що розвинулося до і після появи вакцини КПК у Великій Британії (у 1988 р.). Дослідники визначали частоту захворювання та вік встановлення діагнозу аутизму серед дітей, які були або не були вакциновані, і дійшли таких висновків:

1) відсоток дітей, які пройшли вакцинацію, був однаковим як серед дітей з аутизмом, так і серед інших дітей, які проживають у регіоні Північної Темзи;

2) відмінностей у віці встановлення діагнозу «аутизм» серед дітей, котрі отримали вакцинацію, і невакцинованих не було.

Наступні дослідження, проведені Наталі Сміт (результати опубліковані в «Журналі Американської медичної асоціації») і Гершелом Джиком (результати опубліковані в «Британському медичному журналі»), показали, що збільшення кількості дітей, у яких був виявлений аутизм, не пов'язане з поширенням застосуванням вакцини КПК.

Результати найбільшого дослідження, у ході якого вивчався зв'язок між вакцинацією КПК й аутизмом, опубліковані в *New England Journal of Medicine* у листопаді 2002 р. Протягом 6 років було обстежено близько 537 тис. дітей у Данії, як вакцинованих, так і не вакцинованих КПК. Частота захворюваності на аутизм виявилася однаковою в обох групах.

Одним із кращих способів, що дає змогу визначити генетичну етіологію конкретного захворювання або синдрому, є дослідження захворюваності серед однойцевих або двояцевих близнят. У разі використання класичного визначення аутизму було з'ясовано таке: якщо один із близнят хворий на аутизм, то 60% однойцевих і 0% двояцевих близнят також будуть хворі на аутизм. У разі використання більш широкого визначення аутизму (тобто при розладах аутистичного спектра) приблизно 92% однойцевих і 10% двояцевих близнят також будуть хворі на аутизм. Отже, цілком очевидно, що аутизм має генетичне походження.

Пояснення причин аутизму можна знайти в дослідженнях, у ході яких розглядалися перші його прояви. Ймовірно, кращими даними для дослідження слугують записи домашнього відео. Перевагою таких досліджень є те, що багато батьків знімають своїх дітей на відео в їх перший день народження (тобто до того, як їм зроблено щеплення; імунопрофілактику вакцинацією КПК проводять у віці понад 1 рік). Домашнім відеозаписам дітей, у яких згодом був діагностований аутизм, і здорових

дітей присвоїли коди і показали ці плівки фахівцям з дитячого розвитку. Дослідники змогли з високим ступенем точності відрізнити аутистичних дітей від дітей без симптомів аутизму у віці 1 рік. Ці дослідження продемонстрували, що перші симптоми аутизму з'являються раніше, ніж підозрювали деякі батьки, і що введення вакцини КПК не передувало появі перших симптомів захворювання.

Інші вчені розширили дослідження домашнього відео і вивчали відеозаписи дітей віком до 1 року, а саме у віці 2–3 міс. Був використаний високотехнологічний аналіз рухів. Відеозаписи дітей, у яких пізніше був діагностований (або не діагностований) аутизм, також були закодовані, після чого було оцінено можливість прогнозування розвитку аутизму. Прогнози щодо дітей, у яких згодом був діагностований аутизм, ґрунтувалися на основі відеофільмів, знятих у ранньому дитячому віці. Це дослідження підтвердило гіпотезу про те, що найперші симптоми аутизму виникають уже на першому році життя, та стало контраргументом проти тверджень, що вакцини є причиною розвитку аутизму.

Б. Дір, оглядач «Сенді Таймс», провів розслідування афери лондонського хірурга Е. Вейкфілда, за результатами якого було розкрито підтасування, брехню та корупційні схеми: документально підтверджено отримання ним понад 438 тис. фунтів стерлінгів як частини із 3 400 000, які розійшлися за послуги лікарів і наукових співробітників, які погодилися підтримати судові претензії до виробників вакцин на загальну суму понад 14 млн фунтів стерлінгів.

28 січня 2010 р. Генеральний медичний суд Великої Британії визнав Е. Вейкефілда винним як безвідповідального і нечесного лікаря з невідповідною репутацією.

Журнал «Ланцет» повністю відкликав статті, опубліковані без вагомих доказів.

У травні 2010 р. д-р Вейкефілд був позбавлений ліцензії на право займатися медичною практикою у Великій Британії.

Незважаючи на велику кількість переконливих доказів, що заперечують причинно-наслідковий зв'язок між вакцинацією КПК та розвитком аутизму чи захворювань аутистичного спектра, доведені факти підтасовки результатів дослідження та матеріальну зацікавленість лікаря Е. Вейкфілда в отриманні «потрібних» доказів, це питання й досі залишається відкритим в Україні.

Міф: «Захворювання почали зникати до початку застосування вакцин унаслідок кращої санітарії та гігієни»

Твердження на зразок наведеного вище часто зустрічаються в антивакцинальній літературі; їх автори намагаються показати, що вакцини не потрібні. Поліпшення соціально-економічних умов, безсумнівно, напряду вплинуло на поширеність багатьох інфекційних хвороб. Також зниженню захворюваності сприяло поліпшення побутових умов й умов проживання.

Так, поліпшення умов проживання, не кажучи вже про створення антибіотиків та їх застосування в комплексній терапії, підвищило показники виживаності серед хворих; збільшення площі помешкання також є причиною зниження частоти інфекційних захворювань; зниження народжуваності зменшило кількість контактних осіб у родинях.

Разом із тим новітня історія має низку прикладів, що підтверджують важливість проведення вакцинації для контролю за тими чи іншими інфекційними хворобами.

Вакцинація проти *Hib*-інфекції являє собою прекрасний приклад як хвороба, що всього кілька десятків років тому була поширеним захворюванням, доки врешті-решт було ліцензовано вакцину, якою можна щеплювати дітей перших 2 років життя. Оскільки санітарні умови в 1990 р. у США були аж ніяк не гірші, ніж зараз, майже повне зникнення серед дитячого населення захворювань, зумовлених *Hib* (із приблизно 20 тис. випадків на рік у 1990 р. до 1419 випадків у 1993 р. із тенденцією до подальшого зниження), важко пояснити чимось іншим, окрім вакцинації.

Вітряна віспа – теж гарний приклад для ілюстрації цього факту, тому що сучасні санітарні умови не запобігають майже 4 млн випадків захворювання в США щорічно. Якби захворювання зникали самі по собі, то можна було б очікувати, що вітряна віспа має зникати разом з іншими. Проте майже всі діти в США перехворіли на цю інфекцію до початку планової імунізації.

І нарешті, яскравим прикладом є досвід кількох розвинених країн, в яких рівень охоплення щепленнями знизився на тлі задовільних соціально-економічних показників розвитку суспільства. У Великій Британії та Японії цей показник значно знизився стосовно кашлюку, а в Швеції із 1979 по 1996 р. взагалі не проводили вакцинацію. Результат не змусив себе чекати. У Великій Британії внаслідок зниження рівня охоплення щепленнями із 80 до 30% у 1974 р. зареєстрований значний ріст захворюваності, коли захворіло понад 100 тис. осіб і померло 36 дітей до 1978 р. В Японії, приблизно в той самий час, цей показник знизився із 70% до 20–40%, що призвело до підвищення захворюваності на кашлюк із 393 випадків при нульовій смертності в 1974 р. до 13 тис. випадків і 41 смерті дитини в 1979 р. У Швеції річна захворюваність на кашлюк на 100 тис. дітей віком від 0 до 6 років зростає із 700 випадків у 1981 р. до 3200 в 1985 р. Із цих прикладів стає очевидним, що захворюваність не тільки не перестане знижуватися, якщо ми припинимо вакцинацію, а й буде повертатися до колишнього рівня.

Міф: «В Україні не проводиться моніторинг за можливими побічними ефектами» або «Вакцини дуже небезпечні, від них помирають діти, і про це свідчать зафіксовані випадки смерті»

Як один, так і другий міф є взаємопов'язаними та ґрунтуються на незнанні й нерозумінні системи моніторингу за можливими побічними ефектами. Наслідком такого непорозуміння є хибні тлумачення

факту перебування вакцини в умовах карантину: після того як у дитини виник побічний ефект, конкретна серія вакцини була заборонена, і це означає, що нас щеплювали зіпсованою серією.

Що ж насправді приховується за такими увявленнями і про що саме йдеться?

Ці міфи останнім часом стали надміру інтенсивно обговорюватися в суспільстві, коли в засобах масової інформації почали з'являтися повідомлення про створення різних парламентських комісій із розслідування випадків смерті «після» вакцинації.

Насамперед концепцію «заборонених» або «карантинних» серій вакцин невірно використовують у даному контексті. У разі надходження до контролюючих органів повідомлення про несприятливий ефект після щеплення використання конкретної серії вакцини призупиняється до з'ясування причинно-наслідкового зв'язку. Робиться це, цілком зрозуміло, з метою перестраховки й абсолютно не означає, що дана серія практики є непридатною або небезпечною.

Система моніторингу за можливими побічними ефектами після введення вакцини передбачає моніторинг будь-яких порушень стану здоров'я, що логічно можуть бути пов'язані з вакцинацією.

Моніторинг за НППІ – система повідомлень про такі події; не обов'язково це повідомлення про побічний ефект вакцинації. Іншими словами, НППІ ще не означає, що саме вакцина зумовила те чи інше порушення стану здоров'я або розвиток хвороби. Статистично можна очікувати дебют у того чи іншого тяжкого захворювання, навіть випадку смерті, які випадково збіглися із часом проведення щеплення. Хоча добре доведеним фактом є те, що вакцини можуть бути причиною порушення стану здоров'я, побічних ефектів (наприклад, появи болісних відчуттів, підвищення температури тіла), на сьогодні немає достатніх підстав вважати, що введення вакцини призводить до перманентних уражень організму (за винятком ВАПП, зумовленого застосуванням ОПВ, що виникає із частотою 1 : 2,5 млн щеплених) або до летального наслідку. Висновок простий: повідомлення про НППІ ще не означає, що порушення стану здоров'я спричинене вакциною.

Серед переліку звинувачень із боку опонентів вакцинації на адресу вакцин часто одним потоком йде низка хімічних сполук, яким безапеляційно приписують шкідливий вплив на організм. Це відбувається в епоху, коли в гонитві за сенсацією читача/глядача часто лякають «хімією»: «годують хімією», «уводять хімію». Кому невідома фраза щодо продуктів харчування, коли ми шукаємо те, що «вирощено без хімії»? В інструкціях для застосування вакцин можна побачити назви хімічних сполук, що входять до їх складу. Що насправді вони собою представляють? Наскільки є обґрунтованим звинувачення опонентів вакцинації щодо «отруєння організму хімією, що входить до складу вакцин»? Наведена нижче інформація допоможе розібратися насамперед лікарям із тими міфами, що створені навколо хімічних сполук, які містяться у вакцинах.

Висловлюю щирю вдячність від себе і своїм колегам Олександром Мацу й Олександром Гольдштейну, котрі опрацювали інформацію та аргументовано пояснили безпечність хімічних сполук, що входять або входили до складу вакцин. Я не претендую на первинне авторство нижче викладеної інформації. В умовах розгулу антивакцинальних настроїв вважаю за необхідне донести інформацію, підготовлену моїми колегами.

Фенол міститься в забуференому фосфатами 0,85% розчині натрію хлориду, який слугує розчинником туберкуліну, уведеного під час проби Манту в об'ємі 0,1 мл. Ця доза містить 250 мкг фенолу з метою запобігти септичним ускладненням після внутрішньошкірної ін'єкції. Як антисептик фенол у концентрації 0,1–0,5% давно використовують у фармації в препаратах для зовнішнього застосування при захворюваннях шкіри, краплях для лікування захворювань середнього вуха, у ректальних та вагінальних свічках, а також в ін'єкційних розчинах (сіроватки, вакцини, алергени, інсулін, соматотропін тощо). Крім того, фенол міститься в окремо розфасованому розчиннику для деяких вакцин, що випускаються в однодозових флаконах. Розчини фенолу (4–10%) застосовують для склеротерапії гемороїдальних вузлів.

Фенол токсичний у дозах понад 70 мг/кг (тобто в дозах, що як мінімум у 2000 разів перевищують дозу, уведеною під час проби Манту) і може спричинити опік шкіри й системні ураження паренхіматозних органів, що призводять до летального наслідку. Мінімальна летальна доза фенолу для людини – 1 г, але зафіксовані випадки, коли люди виживали після вживання близько 65 г.

Однак медичне застосування низьких концентрацій фенолу фізіологічно обгрунтоване. Фенол утворюється як метаболіт у тканинах організму і в кишковому вмісті в результаті діяльності бактерій. Ендогенний фенол циркулює в крові й у нормі міститься в сечі в концентрації до 80 мкг/мл (найнижча у вегетаріанців), тобто за добу здорова людина виділяє до 160 мг ендогенного фенолу із сечею, що у 640 разів перевищує дозу, уведеною під час проби Манту. Частина ендогенного фенолу виділяється з калом.

Фенол міститься у багатьох продуктах харчування – сирі, рибі, м'ясі курчат, чаї. Також фенол наявний у сигаретах і під час куріння потрапляє в організм не тільки самого курця, а й пасивного курця. Фенол виділяється із смол, що входять до матеріалів, з яких зроблено меблі, із деяких синтетичних тканин тощо.

Міжнародні агентства з дослідження раку та охорони навколишнього середовища (IARC і EPA) не відносять фенол до канцерогенів для людини і не вважають його генотоксичним.

Уведений із туберкуліном фенол зв'язується з білками тканинної рідини. Зв'язаний і вільний фенол з місця ін'єкції з током крові потрапляє в паренхіматозні органи (наприклад, у печінку), де він ферментативно знезаражується з утворенням сульфатних і глюкуронових ефірів, які виводяться із сечею. Час напіввиведення становить приблизно 14 год.

У численній антивакцинальній літературі сильно перебільшені й частота алергійних реакцій на чистий фенол, і шкода низької дози фенолу, уведеного з туберкуліном під час проби Манту або з вакцинами.

Формальдегід, що міститься у вакцині АКДП та її похідних, антивакцинальна пропаганда розглядає як канцероген. Припускають, що «у вакцинованих АКДП, АДП і дифтерійним анатоксином можливий поствакцинальний рак». Цей міф ґрунтується на навмисній плутанині.

У світі щорічно виробляють понад 21 млн тонн формальдегіду. Його промислове виробництво і широке індустріальне застосування (синтетичні смоли та будівельні, текстильні, гумотехнічні, паперові матеріали на їх основі; процеси синтезу, дезінфекції та консервації; атмосферні промислові й транспортні викиди та ін.) зробили формальдегід постійним компонентом повітря, яке ми вдихаємо. В атмосфері в сільській місцевості його вміст нижчий ніж $0,001 \text{ мг/м}^3$, у містах підвищується до $0,02 \text{ мг/м}^3$; у повітрі закритих приміщень парів формальдегіду міститься більше – $0,02\text{--}0,06 \text{ мг/м}^3$. До 2006 р. Міжнародне агентство з вивчення раку ВООЗ дійшло висновку, що тривале вдихання парів формальдегіду на виробництві в результаті професійної діяльності достовірно підвищує ризик виникнення рідкісної онкологічної патології – назофарингеального раку. З цієї причини формальдегід був названий канцерогеном.

Водночас формальдегід є фізіологічним метаболітом організму людини, похідним тетрагідрофолієвої кислоти. Формальдегід бере участь у біосинтезі (цикл Кальвіна) у бактерій (перетворення глюксолату на гліцин). Припускають, що він був основним компонентом первинної атмосфери Землі в період виникнення життя. Формальдегід шляхом спонтанної конденсації може брати участь в утворенні вуглеводів. Його завжди можна виявити в крові (до введення вакцини) у концентрації не нижче ніж $2\text{--}3 \text{ мкг/мл}$, а в сечі – $12\text{--}13 \text{ мкг/мл}$.

У дозі вакцин АКДП, АДП і дифтерійному анатоксину міститься не більше ніж 100 мкг формальдегіду. Таким чином, після введення вакцини дитині масою $5\text{--}6 \text{ кг}$ підвищення концентрації формальдегіду в крові й тканинах є нижчим за фізіологічний рівень. До того ж активно працюють системи метаболічної детоксикації (глутатіон, окиснення алкогольдегідрогеназою, виведення із сечею та калом). Період напіврозпаду формальдегіду в плазмі крові – 1 хв . Більше того, уже майже 100 років у номенклатуру лікарських засобів, включаючи дитячі, входить гексаметилентетрамін (уротропін, метенамін), який після введення в організм розпадається в тканинах до формальдегіду. Цей лікарський засіб вводять парентерально або внутрішньовенно у великих кількостях (грами), і за такий тривалий період спостережень не виявлено посилення канцерогенезу. Показано, що у вакцин, які містять інактивовані формальдегідом дифтерійний та правцевий анатоксини зі слідовою кількістю формальдегіду, канцерогенність відсутня.

Слідова кількість формальдегіду (100 мкг на дозу вакцини) потрібна для гарантованого запобігання реверсії токсичної дії анатоксину.

Наявність формальдегіду в концентрації, яка після введення в організм людини стає нижчою за фізіологічну, виключає канцерогенність вакцини.

Алюміній. Гідроксид і метафосфат алюмінію відіграють роль ад'ювантів і беруть участь у депонуванні препарату, стимуляції імунної відповіді. Ці сполуки містяться в інактивованих вакцинах для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, грипу, гепатитів А і В, НіВ-інфекції, папіломавірусної та пневмококової інфекції, сибірки, бореліозу, а також у комбінованих вакцинах. Обидві сполуки майже нерозчинні і не іонізуються у водних розчинах, а їх гелі, структуровані в частинки, пасивно не проникають у лімфатичні та кровоносні капіляри. Потім вони транспортуються в кровоносне русло, а згодом виводяться із сечею. Крім того, солі алюмінію поступово резорбуються з місця внутрішньом'язової ін'єкції гранулоцитами, гістіоцитами та макрофагами. Існує давно відомий механізм транспортування чужорідних частинок фагоцитами через кров у капілярну систему малого кола кровообігу, потім – у легеневі альвеоли і завдяки мукоциліарному кліренсу – до глотки з подальшим потраплянням у травний тракт під час ковтання. Є інший шлях транспортування фагоцитів, навантажених гідроксидом алюмінію: капіляри печінки, жовч, кишки.

Доза адсорбованої вакцини може містити 0,85–1,25 мг алюмінію гідроксиду. Найважливіший момент у фармакології гідроксиду або метафосфату алюмінію – їх низька біодоступність (частка алюмінію, уведеного у вигляді нерозчинної сполуки, яка потрапляє в кровоток). При внутрішньом'язовому введенні вона не перевищує 0,002%. Мінімальний ризик інтоксикації виникає в разі вживання всередину розчинних солей алюмінію в дозі понад 2–10 мг/кг. У нормі в крові людини (переважно в еритроцитах) міститься близько 5 нг/мл алюмінію. Імунізація адсорбованими вакцинами підвищує його вміст усього на 0,8%. До того ж у головному мозку порівняно з нирками, печінкою, легеньми і селезінкою алюміній накопичується найменше. Це виключає навіть мінімальний додатковий нейротоксичний ефект, зумовлений вакцинацією.

Опоненти вакцинації зазвичай пов'язують із нею зовсім іншу проблему – існування розчинних (!) домішок інших сполук алюмінію (хлорид, фторид, нітрат, сульфат та ін.) у воді, на якій готують розчини для парентерального харчування або гемодіалізу. Із зазначеними сполуками пов'язують розвиток синдрому діалізної енцефалопатії, що зумовлена нейротоксичністю алюмінію. Однак, як з'ясувалося, цей синдром не виникає після вакцинації.

Згідно з результатами метааналізу численних публікацій, адсорбовані на гелі алюмінію гідроксиду вакцини спричиняють у дітей віком до 18 міс. більш значні еритеми й папули в місці ін'єкцій, але менш виражені системні реакції, ніж вакцини без гелю. При цьому між порівнюваними вакцинами не знайдено відмінностей за частотою локальних і системних реакцій (колапс, судоми, тривалий крик або плач). У дітей віком понад 18 міс. вакцини з гелем стали причиною

більш тривалої болючості в місці ін'єкції, але не відрізнялися від безгелевих за розміром папули, ступенем набряку та ступенем підвищення температури тіла. Жодних пізніх поствакцинальних ускладнень, зумовлених застосуванням алюмінію гідроксиду, виявлено не було.

Діагностична біопсія м'язів, яку проводять при спадковій патології м'язової тканини (у тому числі мітохондріальній міопатії), зрідка виявляє макрофагальний міофасціт – перифасціальне скупчення макрофагів без некрозу м'язових волокон зі сприятливим прогнозом. Подібний макрофагальний міофасціт іноді виявляють через 2–12 міс. у місці введення вакцин, адсорбованих на гелі алюмінію гідроксиду. Макрофагальні гранульоми містять видимі під час електронної мікроскопії кристали алюмінію гідроксиду. Раніше без будь-яких підстав припускали, що такі утворення є наслідком вакцинації і причиною аутоімунної патології м'язової тканини. Однак цю гіпотезу було відкинуто, оскільки спадкові захворювання м'язової тканини зазвичай не супроводжуються міофасцітами, а макрофагальні міофасціти, що виникають у макак з о. Ява після ін'єкцій вакцини АДП, з'являються лише в місці введення і не зумовлюють будь-яких ознак аутоімунної міопатії. Таким чином, нейротоксичні ефекти гідроксиду й метафосфату алюмінію, що містяться в адсорбованих вакцинах, – виключно міфи антивакцинальної пропаганди.

Твін-80 (полісорбат-80) – неіонна поверхнево-активна сполука; це ефір олеїнової кислоти з поліоксиетиленсорбітаном. Із 1940-х років Твін-80 дуже широко використовують у промисловості, парфумерії та косметології як харчову добавку для людини й тварин, а також у багатьох лікарських формах у фармації. Ця сполука входить до складу імунобіологічних препаратів як стабілізатор (запобігає адсорбції активних компонентів на стінках флакона), емульгатор або технологічна домішка. Наприклад, у дозі вакцини проти грипу з ад'ювантом MF59 міститься 1,175 мг Твін-80, приблизно стільки ж – у ПКВ-13; у дозі розчину туберкуліну, уведеного під час проби Манту, – 0,05 мг. В антивакцинальній літературі Твін-80 приписують властивості токсинів, алергену і канцерогену.

Нерозведений Твін-80, насправді має незначний подразнювальний ефект у разі контакту зі шкірою і потрапляння в очі, під час ковтання та вдихання. Його порівнюють зі скипидаром і завдяки подразнювальній дії використовують у косметології для лікування алопеції: Твін-80 із ніацином та біотином наносять на шкіру, втирають пальцями і через 10 хв змивають шампунем. Потрапляння речовини в очі зумовлює слабке печіння, подібно шампуню. Однак як добавка до кремів, гелів або розчинів Твін-80, за даними TOXINET, подразнення шкіри не викликає. Його власна фармакологічна активність (естрогеноподібний і гіпотензивний ефекти) проявляється в експерименті в дозах, які в 100–100 000 разів перевищують дози, що вводяться разом з імунобіологічним препаратом. Ненавмисно ужитий усередину 4-місячною дитиною Твін-80 у дозі 19,2 г/кг протягом 2 діб спричинив тільки збільшення частоти випорожнень (до 6 разів за добу) рід-

кої консистенції без будь-яких інших симптомів інтоксикації. Передбачувана мінімальна летальна доза Твін-80 при вживанні всередину для дитини становить 15 г/кг, а для дорослого – понад 1 кг.

Таким чином, Твін-80 майже нетоксичний, а в 1% розчинах і при більшому розведенні – абсолютно нетоксичний.

Алергенні й анафілактоїдні властивості Твін-80 стали предметом обговорення після публікації 2005 року, в якій описували один випадок анафілактоїдної реакції у вагітної на повторне внутрішньовенне введення вітамінної суміші, що містить Твін-80. У статті немає доказів, що реакція мала алергічне походження і що її спричинив саме Твін-80. За кілька років до цього з'явилися публікації щодо двох випадків контактного дерматиту в дітей, необгрунтовано названого алергічним. Повідомлення про два випадки гіперчутливості (свербіж, пухир у місці ін'єкції, симптоми анафілаксії, екзема, набряк Квінке), що виникла в ході лікування рекомбінантним еритропоєтином, ін'єкційний препарат якого містить Твін-80, були дезавуйовані – виявилася інша причина гіперчутливості. Ще в одному повідомленні щодо алергенності Твін-80 йшлося про двох пацієнтів, у яких розвинулася анафілактична реакція на введення препарату мишачих моноклональних гуманізованих анти-тіл до IgE, що застосовувалися для лікування бронхіальної астми та риніту. У хворих шкірні проби з препаратом, що містить Твін-80 (30 мкг в 0,1 мл), були негативними, але чистий Твін-80, уведений внутрішньошкірно в дозі 15 мкг в 0,1 мл, в одного хворого спричинив появу пухиря та еритеми. Жодних інших доказів на користь алергенності Твін-80 не отримано. Таким чином, із 2000 р. у медичній літературі згадано 7 випадків передбачуваної анафілактоїдної реакції на Твін-80. Жоден із цих діагнозів належним чином не доведений.

У списки канцерогенів або коканцерогенів Твін-80 не внесений. У 1992 р. в США було впроваджено спеціальну програму з оцінювання токсичності та канцерогенності Твін-80. Щурам F344/N і мишам B6C3F1 з їжею щодня вводили величезні дози Твін-80 (до 5% дієти). Досліджували параметри, що характеризують здоров'я, через 14 днів, 13 тиж. і 2 роки від початку експерименту. Виражену токсичність максимальної дози не встановлено. У самців і самок мишей, а також у самок щурів не виявлено пухлин, індукованих Твін-80. У самців щурів через 2 роки було більше пухлин (феохромцитома надниркових залоз), ніж у контрольній групі. Однак у дослідженні використовували високоракову лінію щурів, і в «історичному» контролі (без Твін-80) у 65% самців до цього терміну розвивалася феохромцитома. Саме тому був зроблений висновок: канцерогенна активність Твін-80 має сумнівні докази (equivocal evidence) для самців щурів і не має жодних доказів для самок щурів та мишей обох статей. Твін-80 в ін'єкційних препаратах адекватно очищений шляхом вакуумного відгону від канцерогенних домішок (зокрема, від 1,4-діоксану), і ця проблема давно вирішена фармацевтичною промисловістю.

Сквален (MF59) – тритерпеноїдний ненасичений вуглеводень ($C_{30}H_{50}O$), який успішно застосовують уже 10 років (дотепер – у 20 кра-

їнах Європи та Азії) у складі інактивованих вакцин проти грипу (Fluad і Sub/MF59™) у вигляді олійної емульсії. У разі додавання Твін-80 сквален утворює з водним розчином антигенів вірусів грипу дрібнодисперсну емульсію олії у воді. Емульговані антигени мають високу імуногенність і забезпечують добру відповідь на вакцинацію. Сквален та приготвлена з нього емульсія до токсичних продуктів не належать; це фізіологічний попередник усіх стероїдів, зокрема холестерину й гормонів, у людини, тварин і рослин. У значних концентраціях він постійно циркулює в крові, приєднуючись до ліпопротеїнів; накопичується в сальних залозах шкіри. Крім участі у біосинтезі сквален має антиоксидантні, антиканцерогенні та дезінтоксикаційні властивості. Уведений усередину або парентерально, він повністю метаболізується.

Сквален міститься в риб'ячому жирі; його отримують із рослинної (оливкової, зародків пшениці, рисових висівків) олії.

Токсикологія та фармакологія – дисципліни, в яких найголовнішим критерієм є доза. Експериментальним тваринам із малою масою тіла для моделювання аутоімунної патології внутрішньоочеревинно вводили не менше ніж 20 мл/кг сквалену. Грубо екстрапольовані на людину, ці значення відповідають уведенню в очеревину понад 1,5 л сквалену. Насправді людині під час вакцинації вводять підшкірно або внутрішньом'язово не більше ніж 0,25 мл. Зазвичай теоретичним аргументом гіпотези «уведення сквалену – причина аутоімунної патології» є поява скваленоспецифічних антитіл у крові вакцинованих. Ці антитіла називають аутоантитілами, так як мішенню для них слугують усі клітинні мембрани, стероїдні гормони й сам ендогенний сквален.

Однак у мишей, щурів і людини такі аутоантитіла є інструментом фізіологічного імунного нагляду й утворюються в нормі. У 100% американців (у жінок титри вищі) і 64% європейців, які ніколи не контактували зі скваленом, виявляють у крові IgM-антитіла до нього, а IgG-антитіла – у 79 і 26% відповідно.

Отже, імунізація вакциною проти грипу, емульговою в MF59, появи вищого титру цих аутоантитіл в крові не сприяє.

Етилртутьтіосаліцилат натрію (торгові назви – тимеросал, тіомерсал, мертіолят). Ртуть є органічним антисептиком, що міститься в деяких інактивованих вакцинах у слідovій кількості менше ніж 1 мкг (частіше 0,3–0,5 мкг) на дозу об'ємом 0,5 мл; це наслідок його застосування на проміжних етапах або незакінченого очищення в процесі виробництва деяких вакцин проти дифтерії, кашлюку, правця, гепатитів А і В, а також проти грипу. Як антисептик тимеросал спеціально додають до низки вакцин, частіше в багатодозових, іноді – в однодозових флаконах. У цих випадках в 0,5 мл дифтерійно-правцевих, менингококових (серотипи А, С, А і С) і протигрипозних вакцин міститься 25 мкг тимеросалу.

В об'ємі 0,25 мл, який вводять дітям віком до 3 років, його кількість становить 12,5 мкг; 0,5 мл вакцини проти японського енцефаліту містить 17,5 мкг цього препарату. Як антисептик тимеросал уже 70 років застосовують у вакцинах, щоб запобігти інфікуванню бактеріями

та грибками, що загрожує здоров'ю і навіть життю щеплених. Із цією само метою його додають до деяких очних, вушних і назальних крапель, у препарати нормального людського імуноглобуліну, а також у розчини алергенів для шкірних проб. Колись тимеросал застосовували для лікування гнійних ран. Наприкінці ХХ ст., коли інактивовані вакцини містили тимеросал, дитина до 6-місячного віку могла отримати з вакциною для профілактики гепатиту В, НіВ-вакциною, АКДП та вакциною проти грипу сумарно до 187,5 мкг тимеросалу (до 2 років – 200 мкг, до 3 років – 225 мкг).

Через 12–24 год після внутрішньом'язової ін'єкції вакцини, яка містить тимеросал, його максимальна концентрація в крові новонародженого сягає $5 \pm 1,3$ нг/мл, у 2-місячної дитини – $3,6 \pm 1,5$ нг/мл, у 6-місячної – $2,8 \pm 0,9$ нг/мл. Ці концентрації приблизно у 260 разів нижчі, ніж при ентеральному введенні тимеросалу, і пацієнти переносять їх без будь-яких наслідків, і в 200 разів нижчі за максимально переносиму концентрацію (0,1 мкг/мл) для клітин людини *in vitro*. Із крові тимеросал виводиться через травний тракт. Час напіввиведення в середньому становить 3,7 доби (2,9–4,5 доби), повне виведення відбувається до 30-ї доби після вакцинації.

У відомих випадках самогубств тимеросал застосовували в дозах 10–60 мг/кг. Ні гостра, ні відстрочена токсичність тимеросалу, що міститься у вакцинах у дозах, які в 2 500–15 000 разів менші від токсичної, адекватним чином (*in vivo*) для людини ще не доведена. Проте 20 років тому опоненти вакцинації висловили гіпотезу щодо зв'язку між тимеросалом та порушеннями нейропсихічного розвитку (аутистичного типу) у дітей. На їхню думку, неорганічна ртуть, вивільнена з тимеросалу, накопичується в тканинах і клітинах головного мозку й ушкоджує нейрони. Ця гіпотеза залишилася суто теоретичною, тобто не доведена ні клінічно, ні експериментально.

Більше того, стало очевидним протилежне: немає такої клітини в організмі, в якій не виявляють хоча б кілька молекул ртуті. Метиленова ртуть та її похідні – компонент літосфери Землі. По харчових ланцюжках (переважно в разі споживання риби, а також м'яса та рослинної їжі, тютюнокуріння) метил- і диметилртуть потрапляють у травний тракт людини і всмоктуються. Наприклад, при масі тіла 70 кг людина з їжею щодня засвоює 2,5–17,0 мкг метилртуті. Харчуючись рибою, за 1 рік можна вжити до 6,2 мг метилртуті, а за 50 років – 0,3 г (0,25 г у перерахунку на ртуть) токсичної харчової домішки. Ртуть знаходили в тканинах людини, яка не страждала на патологію нервової системи і не мала зубних пломб, а також до проведення будь-яких вакцинацій у концентрації від 2–10 мкг/мл (головний мозок) до 50 мкг/мл (щитоподібна залоза). Виявилось, що середні концентрації ртуті в крові й волоссі дітей-аутистів незначно відрізняються від контролю (у здорових дітей) – 19,53 нмоль/л та 17,68 нмоль/л відповідно. Спроби «лікувального» очищення організму від ртуті за допомогою хелатних засобів для вживання всередину виявилися безуспішними і навіть шкідливими.

Результати більше ніж 10 досліджень епідеміологічного й екологічного характеру, проведених у США, Данії, Канаді та Великій Британії, дають змогу стверджувати, що наростання нейропсихічних розладів і застосування вакцин із ртутьорганічним антисептиком один з одним не пов'язані.

Під тиском бездоказової антивакцинальної пропаганди, починаючи з 1999 р., виробники почали переходити на виготовлення вакцин без тимеросалу. Нині в США та країнах Європи всі дитячі вакцини не містять тимеросалу. Можливість відмовитися від його використання під час виробництва вакцин зумовлена впровадженням принципів GMP (Належної виробничої практики) та переходом на випуск однодозових флаконів (шприців) або додаванням замість тимеросалу 2-феноксietанолу, фенолу чи хлориду бензетонію. У США сумарна доза тимеросалу, допустима для дітей віком до 2 років, варіювала від 100 (1990 р.) до 237,5 мкг (1999 р.) і стала менше ніж 40,2 мкг у 2004 р. Потім з'явилося покоління дітей, яким ртутьорганічний антисептик із вакцинами ніколи не вводили. Однак, за даними Каліфорнійського департаменту охорони здоров'я, темпи наростання частоти аутизму збереглися, тобто нові випадки серед дітей віком 3–12 років виникають усе частіше. У Данії заборона використання вакцин, що містять тимеросал, у 1992 р. також не запобігла збільшенню кількості випадків аутизму.

Вилучення тимеросалу з вакцин експерти вважають поступкою науки перед забобонами.

Антисептик **2-феноксietанол** замінив тимеросал у вакцинах АКДП, проти гепатиту А і В, проти бореліозу. Опублікований єдиний випадок контактної екземи у 18-місячного хлопчика з родини atopіків, зумовленої 2-феноксietанолом, який міститься у вакцині АКДП. З усіх компонентів вакцини тільки ця речовина дала позитивну шкірну пробу. Планову імунізацію без ускладнень продовжили вакциною, до складу якої замість 2-феноксietанолу входить тимеросал.

Желатин як стабілізатор міститься в антирабічній вакцині, вакцинах КПК та проти вітряної віспи, у деяких вакцинах проти грипу, АаКДП у дозах 15–16 мг. Його алергенна активність очевидна, а заміна низькогідролізованого бичачого желатину на свинячий желатин глибокого гідролізу (до 5–6 кДа) або його повне виключення дало змогу знизити частоту анафілактичних реакцій від дуже низької (1 : 1 800 000 щеплених) до такої, що не виявляється.

Неоміцин міститься у вакцинах проти поліомієліту, сказу, вітряної віспи, КПК. До побічних ефектів належить токсична дія на нирки та орган слуху, що розвивається в разі тривалого лікування неоміцином (понад 7–10 діб) у терапевтичній дозі 800 мкг/кг на добу. Уміст неоміцину в дозі вакцини не перевищує 10 мкг, що є в тисячі разів нижчою концентрацією порівняно з терапевтичними дозами, для яких описано токсичні ефекти.

Також відома здатність неоміцину при місцевому застосуванні спричиняти контактний дерматит, проте немає жодного повідомлення про місцеву або генералізовану екзематозну реакцію у відповідь на введення перерахованих вакцин, пов'язану з неоміцином.

ЧАСТИНА 2

ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ОКРЕМИХ ІНФЕКЦІЙ

2.1. Папіломавірусна інфекція

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Вірус папіломи людини (ВПЛ) спричиняє розвиток плоскоклітинних передракових і ракових утворень шийки матки, інших відділів статевих шляхів. Рак шийки матки посідає 4-те місце за поширеністю серед злоякісних пухлин у жінок.

Вважається, що ВПЛ серотипів 16 та 18 є причиною більше ніж 70% випадків раку шийки матки й раку піхви, а також близько 50% випадків раку вульви. ВПЛ серотипів 6 та 11 спричиняє понад 90% випадків гострокінцевих кондилом у чоловіків і жінок. Щороку у світі рак шийки матки діагностують більше ніж у 600 тис. жінок, в Україні – у 7500 жінок, з яких 2500 помирають (серед них 500 – працездатного віку).

Позагенітальний папіломатоз, або бородавки шкіри. Ураження шкіри ВПЛ рідко трапляються в дітей раннього віку; частота їх зростає у шкільному віці, сягаючи максимального поширення серед підлітків незалежно від статі. У дітей шкільного віку бородавки шкіри виявляють у близько 20% випадків. Вважається, що це захворювання уражає 7–12% усього населення планети; у переважної більшості осіб воно виникає в той чи інший період життя. Зазвичай бородавки шкіри регресують самостійно; у 20–25% це відбувається протягом 2 міс., у 65–78% – протягом 2 років. Під час дослідження у Великій Британії в 90% випадках бородавки, що з'явилися у віці 11 років, зникли до 16 років.

Орофарингеальні бородавки, або папіломатоз гортані. Ця патологія рідко розвивається в дітей (приблизно в 0,03% випадків). Серед доброякісних пухлин гортані папіломи, за даними різних авторів, виявляють у 15,9–58,5% випадків. Бородавки верхніх дихальних шляхів, зазвичай локалізовані в гортані, відзначаються переважно в дітей віком до 5 років і дорослих.

Аногенітальний папіломатоз. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що папіломавірусні ураження шийки матки діагностують у 20–46% жінок, які живуть статевим життям. З такою самою частотою вдається виявити ураження нижнього відділу статевих шляхів у сексуально активних чоловіків.

Важливими епідеміологічними особливостями ВПЛ-інфекції є наявність субклінічних форм хвороби і тривалий інкубаційний період (від кількох місяців до кількох років), що значною мірою ускладнює її діагностику та лікування.

Першочерговим заходом профілактики папіломатозів є навчання пацієнтів, а саме: не користуватися спільним рушником, взуттям, шкарпетками, засобами особистої гігієни. Під час відвідування гро-

мадських басейнів, душевих бородавки потрібно закривати непроникною для води тканиною.

Профілактичні заходи при папіломатозі гортани включають динамічне спостереження за хворим, дотримання пацієнтом щадного голосового режиму, усунення професійних шкідливостей, лікування супутньої патології травного тракту (рефлюкс-езофагіту) та дихальних шляхів, запальних захворювань вуха, горла й носа.

Використання презервативів під час статевих контактів повною мірою не запобігає передачі ВПЛ. Так, у разі постійного використання презервативів ризик інфікування знижується на 70%. Це пов'язано з тим, що передача ВПЛ можлива при поверхневому контакті зі шкірою.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти папіломавірусної інфекції. На сьогодні розроблено три рекомбінантні вакцини для первинної профілактики патології, спричиненої ВПЛ, – Гардасил® і Церварикс®. Вакцинація має найвищу ефективність у разі її проведення до початку статевого життя, і саме тому пріоритетним заходом вважається вакцинація дівчаток-підлітків.

В Україні зареєстровано дві з цих вакцин – чотиривалентна (проти серотипів 6, 11, 16 і 18) та двошвалентна (проти серотипів 16 і 18). Вакцини проти ВПЛ містять капсидні білки – L₁-протеїни, які самі збираються у вірусоподібні частинки. Ці частинки позбавлені вірусного генетичного матеріалу, тому не є інфекційними. Обидві вакцини спрямовані проти ВПЛ серотипів 16 і 18, які зумовлюють не менше ніж 70% випадків раку шийки матки у світі. Крім того, чотиривалентна вакцина діє на ВПЛ серотипів 6 і 11, які спричинюють слабо виражену цервікальну патологію та переважну більшість гострокінцевих кондиллом.

У 2014 р. у світі ліцензовано дев'ятивалентну інактивовану вакцину для профілактики раку шийки матки, вульви, піхви і прямої кишки, спричинених ВПЛ серотипів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58; передракових та диспластичних уражень, зумовлених ВПЛ серотипів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58; генітальних бородавок, збудниками яких є ВПЛ серотипів 6 і 11.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Стандартний курс вакцинації складається із двох або трьох щеплень залежно від валентності вакцини:

- **дев'ятивалентна вакцина:**
 - для осіб віком від 9 до 14 років вакцину можна вводити за 2-дозовою або 3-дозовою схемою. У разі застосування двох доз другу дозу потрібно вводити через 6–12 міс. після першої дози. Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 міс. після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу. У разі застосування трьох доз схема вакцинації така: 0–2–6 міс.;
 - для осіб віком від 15 до 26 років вакцину вводять за 3-дозовою схемою: 0–2–6 міс.;
- **чотиривалентна вакцина:** 0–2–6 міс. (0 – перша доза; 2 – друга доза, яку вводять через 2 міс. після першої дози; 6 – третя доза,

яку вводять через 6 міс. після першої дози) або 0–1–3 міс. (0 – перша доза; 1 – друга доза, яку вводять через 1 міс. після першої дози; 3 – третя доза, яку вводять через 3 міс. після першої дози);

- **двовалентна:**

- для осіб віком від 9 до 14 років на момент першої ін'єкції вакцину можна вводити за 2-дозовою чи 3-дозовою схемою;
2-дозова схема: 0–6 міс. Якщо графік вакцинації потребує гнучкості, другу дозу можна вводити в період між 5-м і 7-м місяцями після першої дози;
3-дозова схема: 0–1–6 міс.;
- для осіб віком понад 15 років рекомендується лише 3-дозова схема вакцинації. За потреби внесення змін у схему другу дозу можна ввести між 1-м та 2,5 місяця після першої дози, а третю дозу – між 5-м та 12-м місяцями після першої дози.

Вакцину вводять внутрішньом'язово в дозі 0,5 мл для всіх вікових груп.

Після повного курсу вакцинації захисні антитіла визначають у понад 99% щеплених. Результати масштабних досліджень впливу цих вакцин із подальшим спостереженням протягом 9–10 років показали майже 100% захист від станів, які передують раку шийки матки (CIN 2–3). Ефективність профілактики від гострокінцевих кондилом становила 95–99%.

Необхідність ревакцинації до сьогодні не встановлено.

Ефективність вакцинації. Серологічна відповідь після вакцинації проти ВПЛ сильніша на 1–4 log, ніж після перенесеної папіломавірусної інфекції. Антитіла локалізуються на слизовій оболонці статевих шляхів і захищають проти інфікування ВПЛ. Слід зазначити формування специфічних В-клітин пам'яті, які підтримують тривалий захист від ВПЛ.

Тривалість захисту. У разі застосування трьох доз чотиривалентної вакцини не спостерігали захворювань, спричинених ВПЛ серотипів 6, 11, 16 і 18, упродовж понад 10 років. Захист від ВПЛ серотипів 16 і 18 тривав від 8,4 до 9,4 року після щеплення трьома дозами дво валентної вакцини.

Побічні реакції. У більшості дівчат побічні поствакцинальні прояви обмежуються болочістю (70–90%), припухлістю (45%) і почерво-нінням (25%) у місці ін'єкції протягом перших годин, інколи – кількох днів після імунізації (27%). Лише в деяких випадках (< 10%) спостерігаються підвищення температури тіла, нездужання.

Протипоказання до вакцинації. Основне протипоказання – гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини, включаючи тяжкі алергічні реакції на дріжджі.

У разі виникнення симптомів, які свідчать про гіперчутливість після введення дози вакцини проти ВПЛ, введення наступної дози протипоказане.

Застосування цієї вакцини, як й інших вакцин, потрібно відкласти в пацієнтів із гострими захворюваннями, що супроводжуються гарячкою. Незначно виражена інфекція верхніх дихальних шляхів або субфебрильна температура тіла не є протипоказанням до вакцинації.

Профілактику контактних осіб не проводять.

2.2. Вітряна віспа

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Вітряна віспа – гостре інфекційне захворювання, спричинене вірусом VZV із родини *Herpesviridae*, яке має повітряно-краплинний шлях передачі й надзвичайно контагіозне. Як тільки серед сприйнятливих осіб виникає перший випадок, запобігти спалаху надзвичайно складно. Вітряна віспа поширена в усьому світі. Оскільки субклінічна форма інфекції спостерігається доволі рідко, вірогідність інфікування дуже висока. Незважаючи на те що вітряна віспа загалом є відносно доброякісною дитячою інфекцією, від неї та її ускладнень щороку у світі помирає близько 100 тис. дітей. Ускладнення вітряної віспи включають бактеріальні інфекції шкіри і м'яких тканин, ЛОР-органів, пневмонію, енцефаліт. Ризик розвитку ускладнень залежить від віку; найбільший ризик припадає на вік до 1 року і понад 15 років. Показник летальності серед попередньо здорових дорослих у 30–40 разів вищий, ніж серед дітей віком 5–9 років. До групи з високим ризиком тяжкого перебігу вітряної віспи й розвитку ускладнень належать особи з ослабленим імунітетом, включаючи хворих із первинними імунodefіцитами, ВІЛ-інфекцією, пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію (кортикостероїди, цитостатики тощо), а також новонароджені, інфіковані в перинатальній період.

Імунітет, сформований у процесі захворювання, не захищає від можливої реактивації вірусу, оскільки VZV спричинює два захворювання – вітряну віспу й оперізувальний герпес, що є результатом персистенції збудника в нервових гангліях і приблизно в 10–20% випадків вітряної віспи з часом зумовлює його реактивацію. Оперізувальний герпес може іноді призводити до таких перманентних неврологічних уражень, як параліч черепних нервів, перехресна геміплегія, погіршення зору; майже 15% хворих турбує біль в ураженій ділянці шкіри протягом щонайменше кількох тижнів, а іноді – постійно (*постгерпетична невралгія*). Дисемінована інфекція з летальним наслідком може спостерігатися в онкологічних хворих, при СНІДі та інших станах, пов'язаних з імунodefіцитом.

Попри існування протівірусних препаратів для лікування вітряної віспи в осіб із високим ризиком тяжкого перебігу й розвитку ускладнень, а також попри можливість застосування специфічного імуноглобуліну після контакту з інфекцією, боротьба з вітряною віспою може бути успішною лише завдяки проведенню широкомасштабної імунізації. Позитивні результати стосовно безпечності, ефективності й економічної доцільності використання вакцин проти вітряної віспи підтвердили обґрунтованість їх впровадження в програми імунізації дітей у багатьох розвинених країнах.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти вітряної віспи. На сьогодні існує три види вакцин, що містять VZV: моновакцини проти вітряної віспи, комбіновані вакцини проти кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи, і вакцини для профілактики оперізувального герпесу.

Найявні нині на ринку вакцини проти вітряної віспи отримані з використанням ослабленого живого вірусу штаму Ока. Вакцинний вірус був ізольований Takahashi на початку 1970-х років із везикулярної рідини хлопчика, хворого на вітряну віспу, й атенуйований шляхом послідовного відтворення в різних культурах клітин. Уперше вакцину проти вітряної віспи ліцензовано для загального використання в Японії та Кореї в 1988 р.

Титр вірусних частинок штаму Ока в моновакцині становить близько 1,350 бляшкоутворювальних одиниць (plaque-forming units – PFU). Титр ослабленого вірусу в чотиривалентній вакцині вищий – мінімум 9,772 PFU, тоді як концентрація вірусних частинок корового, краснушного і паротитного компонентів ідентична такій у вакцині КПК. Залежно від фірми-виробника до складу вакцини входять сахароза, желатин, натрію хлорид, натрію дифосфат, калію фосфат у невеликій кількості, компоненти MRC-5-клітин, ЕДТА, неоміцину та ембріональної бичачої сироватки у слідовій кількості; не містить консервантів. Детальний склад наведено в інструкції. Перед застосуванням вакцину розбавляють стерильною водою.

Вакцина проти оперізувального герпесу (герпес-зостерна вакцина) містить той самий штам Ока, але в значно більшому титрі порівняно із моновакциною та чотиривалентною вакциною – мінімум 19 400 PFU. Вона рекомендована особам віком понад 50 років для запобігання рецидивам оперізувального герпесу.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Планову імунізацію дітей проти вітряної віспи рекомендують проводити в країнах, де можливе досягнення і підтримання достатнього рівня охоплення щепленнями (85–90%). Імунізація дітей при нижчому рівні охоплення теоретично може змінити епідеміологію інфекції та збільшити кількість тяжких випадків серед дітей старшого віку і дорослих. У будь-якій країні в індивідуальному порядку вакцинацію можна пропонувати підліткам і дорослим без вітряної віспи в анамнезі, особливо тим, хто має підвищений ризик зараження або поширення інфекції; таке застосування вакцини не призводить до епідеміологічних змін, оскільки не впливає на контакт дітей із вірусом.

Серологічні дослідження перед вакцинацією не належать до необхідних, оскільки вітряна віспа рідко має субклінічний перебіг, тому діти і дорослі, які не хворіли на вітряну віспу, зазвичай є неімунними до неї. Навіть перенесене захворювання не слугує протипоказанням до щеплення.

Вакцини проти вітряної віспи можна вводити здоровим особам, починаючи із 9-місячного віку. Оптимальним для вакцинації з імунно-

логічної та епідеміологічної точки зору є вік 12–24 міс. Завершеним курс вакцинації вважається при 2-дозовій схемі. Рекомендований мінімальний інтервал між дозами для дітей віком до 13 років становить 3 міс., понад 13 років – 1 міс. Проте інтервали можуть відрізнятися залежно від інструкції фірми-виробника.

Згідно з чинним календарем профілактичних щеплень в Україні (наказ МОЗ України № 595 від 2011 р. зі змінами, внесеними наказом № 551 від 2014 р.), вакцинація проти вітряної віспи не належить до обов'язкових, а є рекомендованою для здорових дітей, які досягли 12-місячного віку і не хворіли на вітряну віспу, а також для дітей без вітряної віспи в анамнезі при вступі до дитячого дошкільного закладу або школи, працівників охорони здоров'я та освіти, які мають високий ризик інфікування і не хворіли на вітряну віспу.

Усі вакцини проти вітряної віспи або ті, що містять вітранковий компонент, вводять підшкірно. Ця вакцина безпечна й ефективна в разі одночасного введення із вакциною КПК у різні ділянки тіла і різними шприцами. Якщо зазначені вакцини не вводять в один день, то інтервал між їх застосуванням має становити щонайменше 28 днів. Вакцину проти вітряної віспи також можна вводити одночасно з іншими вакцинами (різними шприцами в різні ділянки тіла).

Ефективність вакцинації. Після однієї дози **моновакцини проти вітряної віспи** у 97% дітей віком від 12 міс. до 12 років з'являються специфічні антитіла. Серед вакцинованих здорових підлітків і дорослих віком понад 13 років після першої дози антитіла виробляються у 78% реципієнтів вакцини, після другої дози – у 99%.

Сероконверсія не завжди гарантує повний захист від захворювання.

Вакцинація у 70–90% випадків запобігає інфікуванню, а в 90–100% – розвитку захворювання тяжкого або середнього ступеня тяжкості. У разі виникнення інфекції у вакцинованих її перебіг значно легший, ніж у невакцинованих, із меншою кількістю елементів висипу (зазвичай менше ніж 50), більшість із яких плямисто-папульозні, а не везикульозні, часто – без гарячки. Дослідження серед пацієнтів, вакцинованих протягом 3 днів від моменту контакту із хворим на вітряну віспу, показали щонайменше 90% ефективність.

Герпес-зостерна вакцина. Первинні клінічні дослідження герпес-зостерної вакцини включали понад 38 тис. дорослих віком від 60 до 80 років без оперізувального герпесу в анамнезі. Учасників дослідження спостерігали в середньому протягом 3,1 року після введення однієї дози вакцини. Порівняно із групою плацебо група, яка отримала щеплення, на 51% рідше мала епізоди оперізувального герпесу. Ефективність була найвищою у віковій групі 60–69 років (64%) і знижувалася з віком (18% у групі віком понад 80 років). Загалом у вакцинованих розвивалися більш легкі клінічні прояви. Реципієнти вакцини також на 66% рідше страждали від постгерпетичної невралгії. У наступному дослідженні, в якому взяло участь 22 тис. осіб віком від 50 до 59 років, герпес-зостерна вакцина знижувала ризик виникнення оперізувального герпесу на 69,8%. Тривалість дії невідома.

Тривалість захисту. Досвід використання вакцини проти вітряної віспи протягом 20 років в Японії та 10 років у США демонструє, що понад 90% імунокомпетентних осіб, вакцинованих у дитинстві, усе ще мали захист від вітряної віспи. Однак циркуляція вірусу продовжується, що не дає змоги оцінити довготривалий захист, зумовлений безпосередньо вакцинацією, через можливу природну бустеризацію.

Побічні реакції. У більшості здорових дітей побічні поствакцинальні прояви обмежуються припухлістю і почервонінням у місці ін'єкції протягом перших годин після імунізації (27%). У деяких випадках (< 5%) розвивається захворювання легкого ступеня, подібне до вітряної віспи, із висипом протягом 4 тиж.

Протипоказання до вакцинації:

- гострі захворювання, що супроводжуються гарячкою;
- порушення клітинного імунітету;
- системна гіперчутливість до компонентів вакцини (зокрема, до неоміцину);
- вагітність.

Вакцинації не підлягають особи, у яких раніше відзначалися реакції на будь-який компонент вакцини. При тяжких захворюваннях щеплення відкладають до поліпшення загального стану. Як і для всіх живих вакцин, протипоказанням є вагітність через теоретичний ризик ураження плода. Протягом 4 тиж. після щеплення бажано уникати вагітності. Через ризик розвитку генералізованої інфекції щеплення протипоказане пацієнтам із порушеннями імунітету. Однак було доведено безпечність вакцини в дітей із безсимптомною ВІЛ-інфекцією з кількістю CD4+ T-лімфоцитів > 1000 в 1 мкл.

Відносним протипоказанням до вакцинації є кортикостероїдна терапія (понад 1 мг/кг на добу для дітей, понад 20 мг на добу для дорослих), за виключенням хворих із гострим лімфолейкозом у стадії ремісії. У зв'язку із теоретичним ризиком розвитку синдрому Рея слід уникати призначення саліцилатів протягом 6 тиж. після вакцинації проти вітряної віспи.

Профілактика контактних осіб. Із цією метою рекомендують використовувати активну й пасивну імунопрофілактику. Вакцинацію неімунних осіб можна здійснювати протягом 3 діб (можливо, навіть, до 5 діб) після контакту із хворим на вітряну віспу. Така профілактика є ефективною у 70–100% випадків (запобігання розвитку або полегшення перебігу захворювання). Вакцинація неефективна, якщо здійснюється пізніше 5-ї доби від моменту контакту. Водночас немає даних про те, що вакцинація в інкубаційний період є небезпечною або підвищує ризик побічних ефектів.

Спалахи вітряної віспи в дитячих колективах можуть тривати до 6 міс. Вакцинація може контролювати ці спалахи; також вона рекомендована всім медичним працівникам без вітряної віспи в анамнезі.

Для пасивної постконтактної профілактики використовують специфічний імуноглобулін (VZIG) у перші 96 год після контакту із хворим на вітряну віспу для запобігання розвитку клінічних проявів

або ускладнень захворювання. Особливо він показаний імуноскомпрометованим особам, новонародженим, матері яких хворіли на вітряну віспу (5 днів до та 2 доби після пологів), дітям із малою масою тіла при народженні (< 2000 г), вагітним. Ефективність профілактики вродженої вітряної віспи сумнівна.

Позиція ВООЗ щодо вакцин проти вітряної віспи. Вакцину проти вітряної віспи можна застосовувати або для індивідуального захисту сприйнятливих підлітків і дорослих, або як частину загальнонаціональної програми імунізації для захисту всього дитячого населення країни.

Висока вірогідність інфікування для кожної дитини разом зі значними непрямими витратами на кожен випадок робить вітряну віспу відносно важливою хворобою в індустріально розвинених країнах із помірним кліматом. За експертними оцінками, витрати на планову активну імунізацію дітей проти цієї інфекції економічно виправдані. Водночас у більшості країн, що розвиваються, інші нові вакцини, такі як вакцина проти гепатиту В, ротавірусної інфекції, кон'югована вакцина проти *Hib*- і пневмококової інфекції, можуть виявитися набагато важливішими для охорони здоров'я і тому мають більший пріоритет, ніж вакцина проти вітряної віспи. Із цієї причини ВООЗ на сьогодні не рекомендує включення вакцинації проти вітряної віспи в програми імунізації населення країн, що розвиваються.

Імунізація підлітків і дорослих створить захист для осіб із груп ризику, але не здійснить значного впливу на епідеміологію інфекції на рівні всього населення. Однак, якщо високий рівень охоплення щепленнями буде досягнутий внаслідок широкомасштабної планової імунізації дітей, інфекція може буквально зникнути. Таким чином, програми планової імунізації дітей мають робити акцент на досягненні високого стійкого рівня охоплення щепленнями.

2.3. Грип

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Грип – інфекція, яка має достатньо високу контагіозність, передається від людини до людини під час прямого контакту повітряно-краплинним шляхом або через предмети, які нещодавно були контаміновані носоглотковим секретом. Небезпечність грипу часто пов'язана з виникненням ускладнень. Найбільш частим ускладненням грипу є середній отит, який діагностують у 50% дітей віком до 3 років. Також характерні легеневі ускладнення, які розвиваються в 10–15% випадків, особливо в дітей віком до 2 років. Зазвичай спостерігається загострення хронічних захворювань, зокрема бронхіальної астми, муковісцидозу. Синдром крупу при грипі має більш тяжкий перебіг, ніж при парогрипі. Бактеріальна суперінфекція, яка нерідко виникає при грипі, може призвести до розвитку синдрому токсичного шоку. Тільки в дитячому віці на тлі грипу можливе виникнення синдрому Рея (жирова

дистрофія печінки, токсична енцефалопатія), летальність при якому сягає 10–40%.

Збудник грипу – РНК-умісний вірус, який за внутрішніми антигенами поділяють на три типи – А, В і С. Вірус типу А має підтипи залежно від особливостей поверхневих антигенів – гемаглютиніну (Н) та нейрамінідази (N); захворювання в людини можуть спричиняти віруси з різними комбінаціями трьох підтипів гемаглютиніну (Н1, Н2, Н3) та двох підтипів нейрамінідази (N1, N2). Імунітет сероспецифічний. Поверхневі антигени здатні змінюватися, тому антитіла, синтезовані до однієї комбінації, не захищають від вірусів з іншою комбінацією поверхневих антигенів. Саме тому вірус грипу А (рідше грипу В) призводить до виникнення епідемій та пандемій.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти грипу. На сьогодні існує декілька типів вакцин проти грипу, які містять:

- цільні інактивовані віруси (цільновіронні вакцини);
- розщеплений вірус (спліт-вакцини);
- лише поверхневі антигени – нейрамінідазу та гемаглютинін (субодиночні вакцини);
- поверхневі антигени – нейрамінідазу та гемаглютинін, що об'єднані на матриксі (віросомальні вакцини);
- живі ослаблені віруси (жива атенуйована інтраназальна вакцина).

До складу вакцини входять антигени трьох штамів вірусів: два штамви вірусів типу А й один – типу В. Підтипи вірусів у вакцинах змінюють залежно від прогнозів ВООЗ щодо циркуляції збудників на майбутній епідемічний сезон.

Найбільш оптимальним періодом для щеплення є початок осені (кінець вересня-жовтень). Захисний ефект досягається протягом 10–14 діб після введення вакцини і зберігається впродовж усього року. Показана щорічна імунопрофілактика грипу.

Беручи до уваги постійні дискусії щодо доцільності вакцинації під час уже наявної епідемії, слід наголосити, що наукові дослідження Американської академії педіатрії та досвід минулих епідемій грипу довели: важливою умовою для успішної стратегії у боротьбі з інфекцією є проведення щеплень навіть тоді, коли вірус грипу вже циркулює в популяції.

Схема вакцинації. Вакцину можна вводити одночасно з іншими вакцинами згідно з календарем профілактичних щеплень (окрім БЦЖ), але в різні ділянки тіла і різними шприцами.

Показання до вакцинації. Виділяють групи населення, які в першу чергу мають отримати щеплення вакциною проти грипу, особливо в умовах дефіциту вакцин.

Групи населення, які підлягають вакцинації проти грипу

Рівень пріоритетності	Групи населення*
1-й	Медичні працівники і допоміжний персонал, залучені до безпосереднього надання допомоги пацієнтам та вакцинації
	Постачальники протівірусних препаратів, вакцин, засобів дезінфекції та індивідуального захисту, фармацевти і провізори
2-й	Особи віком 6 міс. і більше із двома або кількома факторами високого ризику стосовно грипу
	Особи віком 6 міс. і більше, в анамнезі яких є дані про госпіталізацію з приводу пневмонії, грипу або інших факторів високого ризику стосовно грипу за минулий рік
3-й	Вагітні
	Члени родин осіб із тяжкими розладами імунітету, які не будуть вакциновані внаслідок потенційно слабкої імунної відповіді на вакцину
	Члени родин, де є діти віком до 6 міс.
4-й	Співробітники СЕС та ЛПЗ, які задіяні в заходах реагування на надзвичайні ситуації, пов'язані з пандемією
	Працівники служб громадської безпеки, у тому числі поліції, пожежно-рятувальних, аварійно-рятувальних підрозділів Міністерства надзвичайних ситуацій, прикордонники, диспетчери невідкладних телефонних ліній 101-102-103-104, 112, персонал виправних установ та митниці
5-й	Робітники допоміжних служб, що підтримують системи подання електроструму, води та каналізації у функціональному стані
	Працівники транспортного сектора, які перевозять паливо, воду, їжу та медичні матеріальні ресурси, а також працівники громадського транспорту
	Працівники телекомунікаційних мереж/інформаційних технологій, які здійснюють необхідні операції та технічну підтримку мереж

Рівень пріоритетності	Групи населення*
6-й	Здорові особи віком 60 років і більше
	Особі віком від 6 міс. до 59 років з одним із факторів високого ризику: хронічна патологія легень (хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, бронхіальна астма тощо), застійна серцева недостатність, ниркова недостатність, імуносупресія внаслідок захворювання чи лікування, анемія, гемоглобінопатія, цукровий діабет, ожиріння, патологія печінки тощо
	Здорові діти віком 6–23 міс.
	Ключові посадові особи уряду, центральних і місцевих органів виконавчої влади, галузі охорони здоров'я, які приймають рішення
	Працівники ритуальних служб

* Наказ МОЗ України № 661 від 20.11.2008 «Про затвердження методичних рекомендацій “Епідеміологічний нагляд і контроль за випадками сезонного та пташиного грипу у людей”».

Протипоказання до вакцинації. Використовувати вакцину проти грипу слід обережно при підвищеній чутливості до гентаміцину, тому що в ній може міститися слідова кількість цього антибіотика.

Вакцинація вагітних і матерів, які годують груддю. Інактивовані вакцини не чинять будь-якої побічної дії як на організм матері, так і на органи плода й новонародженого. У період епідемії грипу імунізацію можна проводити у будь-який триместр вагітності. Це не тільки знижує захворюваність жінок на грип і ризик виникнення геморагічної пневмонії, що характеризується високою смертністю у вагітних (на жаль, в Україні не всіх вагітних, які захворіли на грип А/Каліфорнія/7/2009 (H1N) у сезон 2009–2010 р., вдалося спасти), а й захищає від грипу новонародженого.

2.4. ГЕПАТИТ А

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Вірусний гепатит А – найпоширеніший серед вірусних гепатитів. Він має циклічний характер із чіткою зміною періодів захворювання і зазвичай завершується одужанням без переходу в хронічні форми. Дуже рідко трапляються фульмінантні форми вірусного гепатиту А з летальним наслідком.

Джерелом інфекції є інфікована людина. Вірус гепатиту А (ВГА) локалізується у багатьох біологічних субстратах (сеча, кал, кров та ін.) і тканині печінки. Пацієнт стає заразним з останніх днів інкубаційного періоду. Виділення ВГА з організму припиняється через 4–5 днів після появи жовтяниці. Передача збудника відбувається фекально-оральним (через воду, їжу, брудні руки) або контактним (через різні предмети) шляхом. Гемоконтактний шлях передачі вірусу зазвичай є неможливим, але такий ризик може виникати під час трансфузії донорської крові, узятої в інкубаційний період хвороби. Вірус також не передається трансплацентарним шляхом. Порушення гігієни та забруднення фекальними масами водних джерел може призвести до спалаху епідемії.

Сприйнятливість до вірусу надзвичайно висока. За даними міжнародної статистики, у світі реєструють близько 1,4 млн випадків вірусного гепатиту А щорічно. На сьогодні немає точних даних про середні показники поширеності хвороби у світі. За даними CDC і ВООЗ, рівень серопозитивності населення щодо ВГА варіює від приблизно 30% у США до 100% у багатьох країнах, що розвиваються, населення яких складає основну частину глобальної популяції. За класифікацією ВООЗ Україна належить до географічної зони із середньою ендемічністю стосовно вірусного гепатиту А. У деяких її регіонах рівень захворюваності становить 90–160 випадків на 100 тис. населення.

Гепатит А є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань дитячого віку; загальна інфікованість сягає майже 60%. Найчастіше (близько 80%) хворіють школярі віком від 7 до 14 років. У країнах із низьким рівнем економічного розвитку до 10 років життя 90% дітей мають антитіла до ВГА. Локальні спалахи трапляються в дитячих закладах. Пік захворюваності припадає на пізню осінь. Після захворювання формується стійкий імунітет. Із поліпшенням умов життя захворювання частіше діагностують у дорослих, у яких перебіг гепатиту А набагато тяжчий. Серед дорослого населення показник захворюваності становить 90 випадків на 100 тис. населення, а серед дитячого населення може підвищуватися до 430 випадків на 100 тис. населення.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти гепатиту А містять інактивованій формаліном та адсорбований на алюмінію гідроксиді вірус, який культивують на диплоїдних клітинах людини.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Вакцини проти гепатиту А вводять внутрішньом'язово, починаючи з віку 1–2 роки, за 2-дозовою схемою з інтервалом 6–18 міс. залежно від рекомендацій фірми-виробника.

Вакцини можна вводити одночасно з іншими вакцинами в різних шприцах та в різні ділянки тіла.

Ефективність вакцинації. Уведення вакцини стимулює синтез антитіл на 21-шу – 28-му добу. Вона має високу активність – рівень сероконверсії після дворазового введення сягає 95–100%.

Тривалість захисту, індукованого вакцинацією, зберігається протягом життя.

Профілактика контактних осіб. Досвід країн Західної Європи свідчить про ефективність пасивної та активної імунопрофілактики за умов тісного контакту з хворим на вірусний гепатит А.

З метою пасивної імунопрофілактики використовують нормальний людський імуноглобулін, який уводять одноразово в дозі 0,02 мл/кг, не пізніше ніж через 2 тиж. від моменту контакту. Якщо після введення імуноглобуліну розвинеться легка безжовтянична форма гепатиту, це вже можна вважати позитивним результатом. Рекомендовані дози для застосування: дітям віком 1–6 років – 0,75 мл; 7–10 років – 1,5 мл; понад 10 років, підліткам і дорослим – 3,0 мл.

Одночасне введення імуноглобуліну й вакцини сприяє швидшому формуванню імунітету. За результатами досліджень, частота сероконверсій при цьому не знижується, але титри антитіл можуть бути трохи нижчі.

Вакцинацію осіб, які перехворіли на вірусний гепатит А, не проводять.

Масове серологічне обстеження перед щепленням не рекомендується. Однак, враховуючи високу вартість вакцини, на територіях із підвищеним рівнем захворюваності, тобто при високій вірогідності перенесеного вірусного гепатиту А, таке обстеження кандидатів на вакцинацію може бути економічно доцільним.

2.5. Гепатит В

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Захворювання, спричинене вірусом гепатиту В (ВГВ), значно поширене у світі. Приблизно у 360 млн осіб інфекція має хронічний перебіг, що в 300 разів підвищує ризик виникнення раку печінки – гепатоцелюлярної карциноми. За допомогою математичного моделювання у 2000 р. було розраховано, що у світі щорічна кількість смертей від хвороб, спричинених ВГВ, становить 600 тис.

Джерелом інфекції є лише людина. В інфікованих осіб ВГВ виявляють в усіх біологічних рідинах. Зараження відбувається внаслідок потрапляння інфікованої біологічної рідини через ушкоджені шкіру та слизові оболонки при народженні, під час статевого контакту чи в разі використання забруднених голочок для ін'єкцій. Інфікування можливе також у місцях, де люди постійно перебувають у тісному контакті (наприклад, у сімейному колі чи будинках інвалідів дитинства), ймовірно, у результаті непомітного потрапляння інфікованих секретів на ушкоджену шкіру або слизові оболонки. Легкість передачі ВГВ також пов'язана з його стійкістю в зовнішньому середовищі – при кімнатній температурі вірус зберігає свою життєздатність від 7 днів до 1 міс. Інфекційна доза ВГВ міститься в мікроскопічній краплі біологічної рідини.

Ендемічність вірусного гепатиту В оцінюють за поширенням HBsAg серед населення: рівень $\geq 8\%$ характерний для високоендемічних країн, 2–7% – для країн із середньою ендемічністю; $\leq 2\%$ – із низькою ендемічністю. Україна належить до країн із середньою ендемічністю. За такої поширеності HBsAg ризик інфікування ВГВ протягом життя становить 20–60%.

Результат інфікування залежить від віку. Гострий гепатит В розвивається лише в 1% інфікованих у перинатальний період, у 10% – у разі інфікування у віці 1–5 років, у 30% – у віці понад 5 років.

Ймовірність хронізації цієї інфекції обернено пропорційна віку та спостерігається в 90% осіб у разі антенатального зараження, у 30% осіб, інфікованих у віці до 6 років, та до 5% – в осіб, інфікованих у зрілому віці.

На сьогодні розроблено препарати для лікування хронічного гепатиту В, які дають змогу сповільнити розвиток цирозу, знизити захворюваність на гепатоцелюлярну карциному та збільшити тривалість життя. Однак лікування не завжди є доступним через високу вартість препаратів, численні побічні ефекти їх застосування, формування резистентності, розвиток мутантів ВГВ.

Станом на 2008 р. 177 країн світу включили вакцину проти гепатиту В до національних програм імунізації немовлят.

В Україні вакцинація осіб із групи ризику рекомендована починаючи з 1996 р., а планова імунізація дітей – починаючи з 2002 р.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти гепатиту В. Рекомбінантна вакцина проти гепатиту В була впроваджена в 1986 р. й поступово замінила вакцину плазмового походження. Останню виготовляли з крові здорових носіїв HBsAg: оброблення сироватки за температури $> 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ призводило до втрати вірулентності при збереженні імуногенних властивостей.

Активним імунізаційним агентом рекомбінантної вакцини є HBsAg. Для виготовлення вакцини використовують звичайні хлібопекарські дріжджі (*Saccharomyces cerevisiae*), в які вводять плазмиду, що містить ген HBsAg. Очищений HBsAg отримують шляхом лізису дріжджових клітин і відокремлення HBsAg від інших компонентів біохімічними та біофізичними методами. Рекомбінантні частинки HBsAg відрізняються від природних лише глікозилюванням HBsAg. Таким чином, до складу вакцини входить понад 95% протеїну HBsAg; в 1 мл міститься 10–40 мкг протеїну HBsAg, адсорбованого на поверхні частинок алюмінію гідроксиду (0,5 мг/мл).

Вакцина проти гепатиту В випускається як моновакцина і в комбінації з вакцинами проти інших хвороб.

Температурний режим зберігання. Вакцину проти гепатиту В слід зберігати й транспортувати за температури 2–8 $^{\circ}\text{C}$. Її не можна заморозувати, оскільки це зумовлює відокремлення антигена від ад'юванта і призводить до втрати імуногенності.

Хоча вакцини проти гепатиту В витримують дію температури до 45 $^{\circ}\text{C}$ протягом 1 тиж. та дію температури до 37 $^{\circ}\text{C}$ протягом 1 міс.

без зміни їх імуногенності й безпечності, потрібно мінімізувати можливість дію температур, що не відповідають діапазону температури збереження вакцини.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Вакцину вводять внутрішньом'язово: *дорослим і дітям віком понад 5 років – у дельтоподібний м'яз, новонародженим і дітям раннього віку – у передньозовнішню ділянку стегна.*

Уведення вакцини в сідничні м'язи не рекомендується з таких причин:

- зниження імуногенності й титру специфічних антитіл;
- можливість ушкодження голкою сідничого нерва.

Залежно від вакцини й віку реципієнта дози різняться. Загалом дітям віком до 15 років вводять півдози дорослого.

Застосування вакцини проти гепатиту В одночасно з іншими вакцинами (у різних шприцах та в різні ділянки тіла) не впливає на їх імуногенність і безпечність.

Схеми вакцинації проти гепатиту В є найбільш лабільними порівняно зі схемами вакцинації проти інших інфекцій. Загальне правило вакцинації – дотримання мінімального інтервалу між дозами. За рекомендаціями ВООЗ, мінімальний інтервал між трьома дозами вакцини має становити 4 тиж. незалежно від віку. Згідно з рекомендаціями CDC, інтервал між першою та другою дозою становить 4 тиж., між другою і третьою дозами – 8 тиж.; останню дозу вакцини потрібно вводити у віці 6 міс. або пізніше.

Первинний курс імунізації включає три дози вакцини. Проте дітям перших 2 років життя можна вводити чотири дози, якщо в програмі імунізації не передбачене використання комбінованих вакцин, до складу яких входить вакцина проти гепатиту В. У дітей більш старшого віку й дорослих рекомендовано використовувати 3-дозову схему вакцинації.

Найбільш рекомендованою є схема 0–1–6 (0 – перша доза; 1 – друга доза, яку вводять через 1 міс. після першої; 6 – третя доза, яку вводять через 6 міс. після першої або через 5 міс. після другої).

Дані щодо імуногенності вакцини проти гепатиту В дають змогу дійти висновку, що незалежно від віку перерва в схемі вакцинації не потребує поновлення всього курсу щеплень. Якщо первинний курс був перерваний після першої дози, другу дозу потрібно ввести якомога раніше, а мінімальний інтервал між другою і третьою дозами має становити 4 тиж.; якщо не отримана лише третя доза, її потрібно ввести якомога раніше, але з дотриманням мінімального інтервалу.

Більший інтервал між дозами порівняно з рекомендованим забезпечує такий само задовільний ефект, але *оптимальний захист досягається після отримання повного курсу із трьох доз вакцини.*

Хворим, яким показаний гемодіаліз, й іншим пацієнтам з імуносупресією потрібно вводити вищі дози вакцини або більшу кількість доз. У ВІЛ-інфікованих осіб імунна відповідь ослаблена.

У визначенні поствакцинального імунітету в усіх вакцинованих осіб немає потреби. Тестування на напруженість імунітету після вак-

цинації може бути бажаним для осіб, імунний статус яких є важливим для подальшого лікування (наприклад, для пацієнтів, які перебувають на постійному гемодіалізі або отримують цитостатичну терапію, ВІЛ-інфікованих тощо). За такої потреби визначення титру антитіл до HBsAg слід проводити через 1–6 міс. після завершення первинного курсу. Варто розглядати можливість повторної вакцинації шляхом уведення однієї або кількох додаткових доз для осіб, які не прореагували виробленням антитіл на щеплення в дельтоподібний м'яз; для осіб, котрі не відповіли на введення вакцини в сідничні м'язи, рекомендується повторний курс вакцинації.

У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі і в яких унаслідок вакцинації не формується імунітет достатньої напруженості та достатньої тривалості, необхідність уведення бустерних доз потрібно оцінювати шляхом щорічного визначення рівня анти-HBsAg антитіл. Бустерну дозу слід уводити за умови, що рівень антитіл став нижчим за 10 МО/мл (нижчим, ніж поріг чутливості тест-системи).

Щеплювати осіб, які мають антитіла проти вірусу гепатиту В у результаті перенесеної раніше інфекції, не обов'язково; якщо вакцинація проведена таким особам, вона є безпечною.

Антитіла, набуті пасивно (незалежно від механізму дії – уведення гіперімунного імуноглобуліну проти гепатиту В чи нормального людського імуноглобуліну або трансплацентарним шляхом), не перешкоджають активній імунізації.

Ефективність вакцинації. Протективний ефект вакцинації зумовлений не лише виробленням антитіл до імунізаційного антигену – HBsAg, а й розвитком Т-клітинної відповіді та формуванням імунологічної пам'яті. Виявлення антитіл до HBsAg через 1 міс. після повного курсу вакцинації свідчить про формування імунітету.

За результатами досліджень, після отримання вакцинного комплексу із трьох доз у 95% щеплених немовлят, дітей і дорослих формується протективний імунітет.

Вакцинація дітей, народжених від HBsAg-позитивних матерів, у першу добу життя в 3,5 рази знижує ризик інфікування ВГВ. Водночас відстрочення вакцинації на 7 діб значно підвищувало ризик інфікування у 8,6 рази порівняно з вакцинованими протягом 1–3-ї доби.

У результаті впровадження вакцинації проти гепатиту В в Україні захворюваність у 2006 р. порівняно із 2002 р. знизилась у 2,3 рази і становила 7,78 випадку на 100 тис. населення (проти 18,19 у 2002 р.); серед дітей захворюваність на гепатит В знизилась із 4,14 до 1,97 випадку на 100 тис. населення (рис. 2.1).

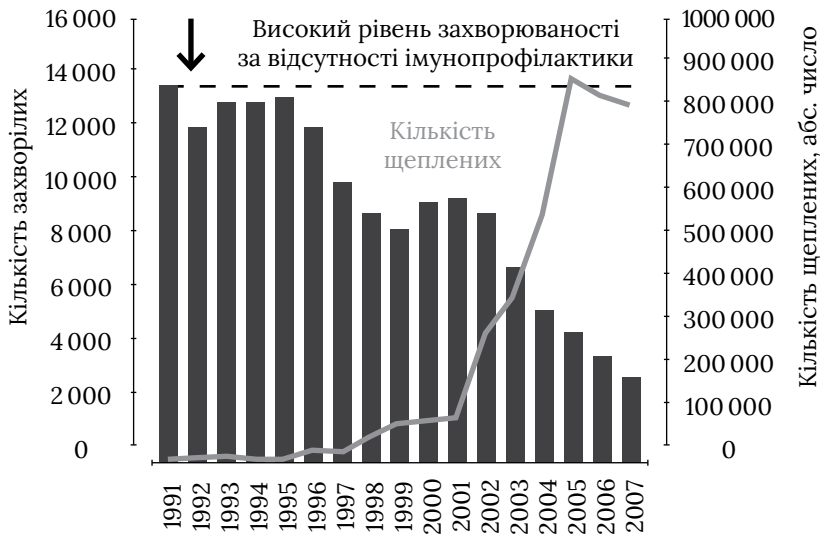


Рис. 2.1. Захворюваність на гепатит В протягом 1991–2007 рр.
(із презентації професора І.П. Колеснікової)

Тривалість захисту. Масштабні дослідження, проведені в різних країнах і різними науковцями, підтверджують стійкість сформованого імунітету.

В одному із досліджень, проведеному в Гамбії, аналіз по підгрупах виявив високоефективний 15-річний захист від інфікування ВГВ (67,0%), а також хронічної інфекції (96,6%).

Огляд 37 обсерваційних досліджень, в яких використовували як вакцини плазмового походження, так і рекомбінантні, показав несуперечливі результати відносно тривалого захисту від інфекції. Отримані результати мають високий рівень доказовості і свідчать, що первинний курс вакцинації проти гепатиту В ефективно запобігає інфікуванню ВГВ у дітей протягом 15 років.

Більше того, обсерваційні дослідження довели ефективність первинного курсу для профілактики інфекції впродовж 22 років після вакцинації, проведеної на першому році життя.

Зниження рівня анти-НВsAg антитіл не є відповідним критерієм для вирішення питання про необхідність ревакцинації. Як показали результати досліджень, імунологічна пам'ять зберігається і дає адекватну відповідь на повторне введення антигена. Ефективність захисту від інфікування ВГВ знижується в підлітковому віці, але ефективність стосовно хронізації цієї інфекції та розвитку захворювання залишається високою (такі випадки реєструють рідко). Даних щодо загальної тривалості імунітету на сьогодні недостатньо.

Немає переконливих доказів ефективності ревакцинації проти гепатиту В в імунікомпетентних осіб, тому вона не рекомендована.

Побічні реакції трапляються рідко. У плацебо-контрольованих дослідженнях такі побічні прояви, як міалгія та підвищення температури тіла, спостерігалися не частіше, ніж у групі плацебо (менше 10% серед дітей і менше 30% серед дорослих). Ризик виникнення анафілактичного шоку не перевищує такий під час уведення інших вакцин – один випадок на 1–2 млн щеплених осіб.

Отримані дані не виявляють причинно-наслідкового зв'язку між вакцинацією проти гепатиту В та синдромом Гієна–Барре або демієлінізувальними хворобами, у тому числі розсіяним склерозом. Також немає епідеміологічних даних, що свідчать про причинний зв'язок між проведеною вакцинацією та синдромом хронічної втоми, артритом, аутоімунними хворобами, бронхіальною астмою, синдромом раптової смерті немовлят, цукровим діабетом, жовтяницею новонароджених.

Протипоказання до вакцинації: алергічна реакція на вакцину або її компоненти в анамнезі. Вагітність і лактація не є протипоказаннями до вакцинації.

Якщо маса дитини при народженні < 2000 г, то дозу вакцини, уведеної в першу добу від народження, не слід враховувати як одну з доз курсу вакцинації проти гепатиту В; необхідно ввести ще три дози вакцини.

Ризик перинатального інфікування та його профілактика. Перинатальна передача дитині ВГВ є одним зі шляхів інфікування і часто призводить до хронічного перебігу інфекції. Так, 70–90% дітей, які народилися від HBsAg- та HBeAg-позитивних матерів, інфікуються ВГВ у перинатальний період, а 85–90% із числа інфікованих стають хронічними носіями збудника. Понад 25% таких носіїв помирають від первинної гепатоцелюлярної карциноми або цирозу печінки. Ризик перинатального інфікування дітей, народжених від HBsAg-позитивних та HBeAg-негативних матерів, менший і в середньому становить 15–20%. Однак у таких немовлят розвивається гостра форма захворювання, також було зареєстровано випадки фульмінантного гепатиту, які закінчувалися летальним наслідком.

Усі вагітні повинні в плановому порядку пройти обстеження на HBsAg під час відвідування лікаря в ранні терміни вагітності. Якщо жінка не була обстежена протягом вагітності чи перед пологами, визначення HBsAg слід провести під час пологів або якомога швидше після них. Немовлятам, які народилися від HBsAg-позитивних матерів, рекомендується ввести внутрішньом'язово гіперімунний імуноглобулін проти вірусу гепатиту В (0,5 мл) за його наявності, як тільки стабілізується їх фізіологічний стан, краще в перші 12 год життя. Вакцину проти гепатиту В слід призначати внутрішньом'язово у відповідній для немовляти дозі (згідно з інструкцією). Першу дозу зазвичай вводять одночасно з гіперімунним імуноглобуліном, але в різні ділянки тіла. Якщо вакцина певний час є недоступною, то першу дозу слід ввести, як тільки з'явиться можливість. Наступні

дозу потрібно вводити згідно з рекомендаціями щодо застосування конкретної вакцини. У віці 12–15 міс. рекомендоване обстеження немовлят на наявність HBsAg, а також анти-HBs антитіл через 1 міс. після введення трьох доз вакцини для оцінювання ефективності вакцинації. Якщо не виявлено HBsAg і наявні анти-HBs антитіла, то мету вакцинації можна вважати досягнутою – дитина захищена від захворювання. У визначенні анти-HBs антитіл немає потреби, бо материнські антитіла можуть циркулювати понад 1 рік. Уведення гіперімунного імуноглобуліну і вакцинація проти гепатиту В не є перешкодою для отримання планових щеплень за віком. Годування груддю немовлят, яким почали вводити вакцину, не супроводжується ризиком інфікування ВГВ.

Профілактика контактних осіб. Рішення щодо застосування профілактичних заходів у тому випадку, коли наявний ризик черезшкірного зараження (укол голкою, рвана рана чи рана від укусу) або зараження через слизову оболонку (кон'юнктива очей, статевий контакт), потрібно приймати з урахуванням таких факторів, як:

- наявність джерела ймовірного зараження;
- HBsAg-статус джерела;
- дані щодо вакцинації проти гепатиту В й імунний статус особи, яка має ризик інфікування.

Після такого контакту особу, яка вважається джерелом інфікування, слід обстежити на наявність HBsAg у крові. Необхідно визначити статус особи, яка має ризик інфікування, з урахуванням даних про вакцинацію проти гепатиту В і наявність анти-HBs антитіл. Якщо така особа раніше не була вакцинована, потрібно розпочати імунопрофілактику: увести одну дозу гіперімунного імуноглобуліну проти вірусу гепатиту В (0,06 мл/кг) якомога швидше після контакту, за можливості – у перші 24 год. Ефективність нормального людського імуноглобуліну (гамма-глобуліну) у профілактиці гепатиту В точно не відома. Першу дозу вакцини слід увести внутрішньом'язово (в іншу ділянку тіла, ніж імуноглобулін), а наступні дози – згідно з рекомендаціями щодо застосування конкретної вакцини. Якщо курс вакцинації особи, яка мала ризик інфікування, не був завершений, його потрібно провести до кінця згідно з календарем профілактичних щеплень. Якщо така особа раніше отримала щеплення вакциною проти гепатиту В і є відомості про адекватну імунну відповідь, слід перевірити рівень анти-HBs антитіл. При достатньому рівні цих антитіл профілактичні заходи не проводять. У разі неадекватного їх рівня (менше ніж 10 МО/л, що приблизно прирівнюють до 10 одиниць градації проби за результатами радіоімунного аналізу й еквівалентно позитивній пробі згідно з даними імуноферментного аналізу), слід увести бустерну (додаткову) дозу вакцини проти гепатиту В. Для тих осіб, які після введення вакцини не сформували імунну відповідь, рекомендується повторити повний курс вакцинації.

У разі побутового контакту із хворим на гострий гепатит В тільки дітям віком до 12 міс. показана специфічна імунопрофілактика.

Це пов'язано з тим, що діти першого року життя перебувають у тісному контакті з особами, які доглядають за ними, і для них ризик стати носієм ВГВ у результаті перенесеної гострої інфекції є надзвичайно високим. Рекомендують увести гіперімунний імуноглобулін проти гепатиту В (0,5 мл), а надалі – вакцину.

2.6. Дифтерія

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Дифтерія – гостре інфекційне захворювання, яке характеризується утворенням фібринових плівок у місці інвазії збудника (найчастіше на слизових оболонках ротоглотки і дихальних шляхів), загальною інтоксикацією, ураженням серцево-судинної, нервової систем та нирок. Хвороба спричиняється дією токсину, який продукує *Corynebacterium diphtheriae*.

У довакцинальний період на території України дифтерія була однією з основних причин дитячої смертності; рівень захворюваності становив близько 1000 на 100 тис. населення. У другій половині ХХ ст. завдяки впровадженню масової імунізації дифтерійним анатоксином захворюваність на дифтерію в післявоєнні роки швидко знизилася, найнижчі показники в Україні було зареєстровано в 1976 р. – 0,02 на 100 тис. населення.

Низький рівень захворюваності протягом багатьох років призвів до заспокоєння працівників охорони здоров'я щодо дифтерії. Поширена серед батьків думка про шкідливість щеплень сприяла різкому збільшенню кількості нещеплених або неправильно імунізованих проти дифтерії дітей. Недостатній рівень охоплення щепленнями дітей і дорослих та соціальні зміни, що почалися в Україні в 1990-ті роки, стали причинами підвищення захворюваності на дифтерію. Початок росту захворюваності в 1991 р. характеризувався періодами підвищення (1991–1994), стабілізації (1995) та спаду захворюваності (із 1996). У 1991 р. ВООЗ офіційно оголосила про початок епідемії в Україні. У період із 1991 по 1998 р. на дифтерію перехворіли понад 19 тис. осіб, 696 із них померли. Порівняно із 1995 р. (пік епідемії) у 2002 р. захворюваність на дифтерію знизилась у 18 разів, частка носійства токсигенних штамів – у 23 рази, показники смертності – у 20 разів. Останніми роками спостерігається тенденція до зниження захворюваності на дифтерію серед дітей: у 1999 р. – 0,67 випадку на 100 тис. дітей (цей показник залишався майже без змін у наступні 2 роки), у 2002 р. – 0,32 випадку на 100 тис. дітей.

Основною причиною епідемії дифтерії в Україні є недоліки імунопрофілактики дітей та відсутність планових ревакцинацій дорослого населення, унаслідок чого при низькій захворюваності, що виключала широкомасштабну планову імунізацію, колективний імунітет щодо дифтерії знизився до критичного рівня.

Джерелом інфекції є хворий на дифтерію, реконвалесцент-носіє або здоровий носій токсигенних штамів збудника. Передача відбувається переважно повітряно-краплинним шляхом. Зрідка факторами передачі слугують забруднені руки, побутові речі, білизна. У таких випадках виникають екстрабукальні форми. Сприйнятливість до дифтерії висока. Унаслідок планової імунізації дітей дошкільного віку хворіють переважно дорослі (80%) і діти старшого віку, не щеплені або щеплені з порушеннями. Новонароджені й діти першого року життя хворіють рідко завдяки наявності вродженого пасивного імунітету. Захворюваність має спорадичний характер, останнім часом відзначається неблагополучна ситуація щодо захворюваності на дифтерію. Після перенесеної хвороби імунітет нестійкий.

Безсимптомне носійство *C. diphtheriae* в носоглотці або на шкірі значно ускладнює повну ліквідацію захворювання; воно трапляється набагато частіше, ніж клінічні випадки дифтерії. Захворювання розвивається переважно в неімунних і частково імунізованих осіб, хоча можливі випадки легкого перебігу дифтерії у щеплених без порушень.

Метою щеплення є створення антитоксичного імунітету, наявність якого майже ліквідує ризик розвитку тяжких токсичних форм захворювання. Високий рівень охоплення щепленням (85% і більше) усіх вікових груп уможливить зниження захворюваності на дифтерію до казуїстичних, поодиноких випадків.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти дифтерії. Для вакцинації проти дифтерії використовують дифтерійний анатоксин – інактивований токсин.

Зазвичай фази виробництва анатоксину передбачають отримання токсинопродукувальних штамів *C. diphtheriae* в рідкому середовищі, стерилізацію супернатанту, що містить екзотоксин, конверсію токсину в анатоксин за допомогою формаліну, адсорбцію на алюмінію гідроксид та додавання тіомерсалу як консерванту при виробництві багатодозових флаконів, що не містять ацелюлярного кашлюкового компонента. Деякі виробники розфасовують вакцину в однодозові ампули, які не містять тіомерсалу. На кожному етапі виробництва проводять перевірку активності та стерильності вакцини. Кінцевий продукт перевіряють щодо токсичності, активності та стерильності. Концентрація дифтерійного анатоксину виражається в одиницях флокуляції (Lf) і визначається як кількість анатоксину, що флокулює одну одиницю міжнародного еталонного антитоксину. Активність дифтерійного анатоксину вимірюється в міжнародних одиницях (МО), які визначають шляхом вимірювання кількості нейтралізувального антитоксину в попередньо імунізованих морських свинок. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, активність дифтерійного анатоксину для вакцинації дітей віком до 7 років має становити не менше ніж 30 МО на дозу. Вакцини меншої активності використовують для проведення щеплень у дітей віком понад 7 років і дорослих.

Дифтерійний анатоксин може випускатися як моновакцина, але переважно його використовують у комбінації із правцевим анатоксином (АДП; АДП-М) або в складі вакцин із кашлюковим компонентом, як цільноклітинним (АКДП), так і ацелюлярним (АаКДП).

Температурний режим зберігання. Вакцини, що містять дифтерійний анатоксин, слід зберігати за температури від 2 до 8 °С. Анатоксини, які були заморожені, використовувати не можна через втрату імуногенності.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Схеми вакцинації проти дифтерії можуть різнитися залежно від країни. Загальним правилом є введення первинного вакцинного комплексу (трьох доз вакцини з мінімальним інтервалом 4 тиж.) та подальші ревакцинації. Першу ревакцинацію, згідно з календарем профілактичних щеплень, здійснюють у 18-місячному віці, але не раніше ніж через 12 міс. після введення третьої дози вакцини.

Дорослим ревакцинацію проводять кожні 10 років із застосуванням АДП-М.

Детальніше про особливості схем вакцинації проти дифтерії – див. відповідний наказ МОЗ України.

Ефективність вакцинації. Уведення анатоксинів (дифтерійного та правцевого) зумовлює утворення антитоксичних антитіл, що нейтралізують дію відповідних токсинів і тим самим запобігають розвитку клінічних проявів дифтерії та правця. Навіть у разі розвитку дифтерії у щепленої дитини вона має легкий перебіг без тяжких ускладнень.

У результаті проведення первинного курсу щеплень із трьох доз дифтерійного анатоксину майже в усіх дітей утворюються захисні титри токсинейтралізуювальних антитіл. Аналогічна імунна відповідь формується і після первинної вакцинації дорослих.

Більшість даних, що підтверджують ефективність дифтерійного анатоксину, отримано під час спалахів інфекції. Протягом епідемії в 1990-х роках у країнах СНД за результатами дослідження типу «випадок-контроль» встановлено, що введення трьох і більше доз дифтерійного анатоксину російського виробництва індукувало у 95,5% щеплених дітей віком до 15 років створення протективних рівнів антитіл (1,0 МО/мл). Цей показник зростає до 98,4% у разі введення п'яти або більше доз анатоксину (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Захворюваність на дифтерію протягом 1991–2007 рр.
(із презентації професора І.П. Колеснікової)

Титр токсинейтралізуючих антитіл менше ніж 0,01 МО/мл не є протективним, титр 0,01–0,1 МО/мл забезпечує частковий захист.

Токсинейтралізуючі антитіла, отримані трансплацентарним шляхом, забезпечують пасивний імунітет дитини протягом кількох місяців життя.

Тривалість захисту варіабельна, можливо, протягом 5–10 років; триваліша за наявності природного бустерного ефекту або в разі введення повторних доз анатоксину. Для підтримання рівня токсинейтралізуючих антитіл слід проводити ревакцинацію.

Побічні реакції. Дифтерійний анатоксин є одним з найбезпечніших препаратів. Донині анафілактичні реакції на його введення не описано. Варто зазначити, що частота несприятливих місцевих та генералізованих реакцій зростає з віком і значно вища у підлітків і дорослих. Так, за даними канадських спеціалістів, у майже 70% дітей після ревакцинації АДП у віці 4–6 років виникають гіперемія та/або набряк діаметром > 5 см у місці ін'єкції. Місцеві реакції посилюються у міру збільшення кількості отриманих доз.

За реактогенністю АДП та АаКДП є рівнозначними.

Протипоказання до вакцинації: алергійні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі. Вагітність і лактація не є протипоказаннями до вакцинації проти дифтерії.

Профілактика контактних осіб. Вакцинація контактних осіб. Особи, які перебували в тісному контакті з хворим на дифтерію, під-

лягають обов'язковому терміновому щепленню відповідно до їх вакцинального статусу:

- особи, які отримали повний вакцинний комплекс за умови, що останню дозу анатоксину було введено менше ніж 5 років тому, ревакцинації не підлягають;
- особам, які отримали повний вакцинний комплекс, але останню дозу анатоксину було введено більше ніж 5 років тому, уводять одну дозу АДП-М;
- особам, які не отримали жодного щеплення проти дифтерії або вакцинальний анамнез яких невідомий, крім бактеріологічного дослідження та хіміопрфілактики проводять щеплення дифтерійним анатоксином двічі з інтервалом 30 днів.

Хіміопрфілактика показана всім, хто мав тісний контакт із хворим на дифтерію до отримання результатів бактеріологічного дослідження (посіву на BL). Основна мета хіміопрфілактики – запобігання як розвитку захворювання, так і поширенню інфекції носіями. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, призначають еритроміцин усередину в дозі 40 мг/кг на добу (максимум 2 г на добу) протягом 7 днів (а при позитивних результатах бактеріологічного дослідження – протягом 10 днів); або бензатин-пеніцилін внутрішньом'язово в дозі 600 000–1 200 000 ОД одноразово.

Вакцинація осіб, які перехворіли. Таким особам рекомендований повний первинний курс щеплення анатоксином. Перше щеплення проводять через 6 міс. після перенесеного захворювання. Форма вакцинного препарату – АКДП/АаКДП, АДП, АДП-М – залежить від віку. Це пояснюється тим, що після перенесеного захворювання імунітет формується не завжди, а в разі його формування є нетривалим.

2.7. Епідемічний паротит

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу прфілактики

Епідемічний паротит (син.: свинка, паротитна інфекція) – гостре вірусне захворювання, що характеризується переважним ураженням слинних залоз, а також можливим залученням у патологічний процес інших залозистих органів (підшлункової залози, яечок, яєчників) і нервової системи.

Джерело інфекції – хвора людина (у тому числі зі стертою та безсимптомною формами хвороби), яка є єдиним відомим у природі хазяїном вірусу. Передача вірусу відбувається під час прямого контакту або повітряно-краплинним шляхом (через дрібні краплі аерозолу з верхніх дихальних шляхів), хоча не можна повністю виключити зараження через інфіковані речі. Хворий заразний від останніх 2 днів інкубаційного періоду до 9-го дня від початку клінічних проявів. Для поширення інфекції потрібний більш тісний контакт, ніж у випадку вірусів кори або вітряної віспи.

У більшості регіонів планети щорічна захворюваність становить приблизно 100–1000 випадків на 100 тис. населення. Епідемічні спалахи рееструють через кожні 2–5 років. Сезонність характерна для регіонів із помірним кліматом (пік захворюваності припадає на кінець зими); у регіонах із теплим кліматом випадки захворювання діагностують протягом року.

Максимальні рівні захворюваності рееструють у дітей віком 5–9 років. Наявність материнських антитіл, як правило, захищає дітей першого року життя.

Одним із найчастіших проявів ураження нервової системи є серозний менінгіт. Зазвичай симптоми менінгіту виникають на 3–6-й день від початку захворювання, супроводжуються швидким підвищенням температури тіла до 38–39 °С, скаргами на головний біль, блювання, сонливість, адинамію; менінгеальні симптоми позитивні. Енцефаліт на тлі епідемічного паротиту без ознак менінгіту рееструють у 0,02–0,3% випадків. Незважаючи на те що показник летальності від енцефаліту низький (1,4%), такий необоротний залишковий прояв, як приглухуватість, спостерігається в 25% випадків.

Ураження слухового нерва при епідемічному паротиті може стати причиною невриту і, як наслідок, втрати слуху. Нейросенсорна приглухуватість, зумовлена вірусом епідемічного паротиту, – одна з провідних причин набутої приглухуватості в дитячому віці, частота якої становить приблизно 5 випадків на 100 тис. хворих.

Орхіт виникає у 20–50% чоловіків постпубертантного віку і майже ніколи не розвивається у хлопчиків віком до 10 років. Як правило, у 80% випадків ураження має монолатеральний характер. Перенесений орхіт у 50% випадків супроводжується формуванням субатрофічних змін; хоча це може призвести до безпліддя, ризик розвитку останнього є низьким й оцінюється як 1%.

Захворювання на епідемічний паротит у перші 12 тиж. вагітності асоціюється з високою (25%) частотою мимовільних абортів, хоча жодних вад розвитку плода внаслідок інфікування не виявлено.

Панкреатит як одне з ускладнень розвивається приблизно в 4% випадків, а зв'язок між епідемічним паротитом та цукровим діабетом і раніше вважався лише теоретичним.

Етіотропну терапію епідемічного паротиту на сьогодні не розроблено.

Природне інфікування вірусом епідемічного паротиту зазвичай супроводжується формуванням, найімовірніше, довічного імунітету. Невідомо, чи виникає ревакцинальний ефект під впливом циркулюючого серед населення дикого вірусу, що є передумовою формування довічного імунітету проти цього захворювання.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти епідемічного паротиту. З метою профілактики епідемічного паротиту використовують живу паротитну вакцину, яку виготовляють з атенуйованих штамів вірусу. Доступні паротитні вакцини можуть різнитися за штамом вірусу залежно від фірми-виробника.

Вакцини містять слідову кількість антибіотиків із групи аміноглікозидів (неоміцину, канаміцину), випускаються у сухому вигляді.

Температурний режим зберігання. Зберігати за температури від 2 до 8 °С.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Зазвичай вакцину вводять в об'ємі 0,5 мл.

Моновакцину призначають одночасно з вакцинами проти кору та краснухи в різні ділянки тіла. Застосування вакцини КПК зменшує кількість ін'єкцій.

Згідно з чинним наказом МОЗ України, щеплення проводять дітям двічі – у віці 12 міс. та 6 років. Дітям, які не були вакциновані своєчасно, щеплення можна розпочинати у будь-якому віці. Дітям, які не отримали своєчасно другу дозу, можна провести щеплення двома дозами з мінімальним інтервалом між ними 1 міс.

Ефективність вакцинації. Вакцина забезпечує сероконверсію у 95% щеплених серонегативних дітей. Епідеміологічна ефективність становить 92–99% (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Захворюваність на епідемічний паротит протягом 1991–2007 рр.
(із презентації професора І.П. Колеснікової)

Тривалість захисту. Імунітет зберігається довго, 20 років і більше. Метою повторного введення паротитної вакцини є збільшення частки імунних осіб, а саме тих, хто не відповів на першу дозу вакцини або не був вакцинований з якихось причин раніше.

Побічні реакції трапляються рідко (< 2%). Основними побічними проявами є незначні катаральні симптоми та субфебрильна температура на 12–14-ту добу, рідко – збільшення привушних слинних залоз протягом 6 тиж. Описано надзвичайно рідкісні випадки серозного менингіту зі сприятливим наслідком.

Протипоказання до вакцинації: алергійні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі.

Профілактика контактних осіб. Застосування нормального людського імуноглобуліну не рекомендується, тому що він не гарантує захисту від захворювання.

Уведення вакцини може не захистити від захворювання, оскільки імунітет формується повільно. Проте щеплення контактних осіб вважається виправданим, оскільки є безпечним; якщо дитина не захворіє, то вона буде захищеною на майбутнє.

Вакцинацію осіб, які перехворіли, не проводять, оскільки вона не належить до необхідних заходів, хоч і безпечна.

2.8. Жовта гарячка

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Жовта гарячка, або американська чума, – геморагічна гарячка, яка переноситься комарами, є ендемічною для тропічних регіонів Африки та Південної Америки. Жовтою називається через те, що в деяких пацієнтів розвивається жовтяниця. Заходи боротьби із жовтою гарячкою, так само як із холерою та чумою, визначаються Міжнародними медико-санітарними правилами.

Це гострий зооноз, арбовірусне захворювання великих мавп екваторіальних лісів. Жовту гарячку спричиняє РНК-умісний вірус із родини *Flavivirus*. Вірус передається від мавпи до мавпи, а також людині внаслідок укусу комарів родів *Aedes* та *Haemagogus*, які є проміжними хазяїнами й векторами. Щороку у світі на жовту гарячку хворіє близько 200 тис. осіб, з яких 30 тис. помирають. Майже 90% випадків захворювання припадають на африканські країни, особливо із зони ризику – між 15° на південь на 15° на північ від екватора; це населення 45 ендемічних країн Африки та Латинської Америки загальною чисельністю близько 900 млн осіб.

Крім того, для 3 млн осіб і більше, які мандрують у країни, де поширене захворювання, ризик інфікування є високий.

Укуси інфікованими комарами – це єдиний шлях передачі вірусу. Захворювання міського та сільського типів можуть різнитися за циклами передачі. Міський тип, який часто проявляється у вигляді великих спалахів, передається від інфікованих до сприйнятливих осіб комарами *Aedes aegypti*, які розмножуються поблизу людських помешкань. Цей тип передачі характерний для країн Африки. Сільський тип насамперед є ензоотичною вірусною інфекцією нелюдиноподіб-

них приматів. Різні комарі, які беруть участь у передачі вірусів, можуть спричиняти окремі випадки чи невеликі спалахи захворювання серед осіб, які проживають у районах лісної савани Африки чи джунглях Південної Америки. Найчастіше спалахи трапляються наприкінці сезону дощів.

В Україні комарів, здатних переносити жовту гарячку, немає, що унеможливує її стійке природне поширення. Однак сучасним авіаційним транспортом можливе завезення із тропічних регіонів не тільки хворих на жовту гарячку, а й заражених вірусом переносників, які можуть виживати в навколишньому середовищі кілька діб у літній період і за цей час інфікувати людей поблизу аеропортів, що вимагає вживання суворих протиепідемічних заходів у разі прильоту літаків з ендемічних регіонів, знезараження їх від комарів.

Специфічного лікування не зроблено.

Засоби і методи профілактики

Імунізація – найбільш дієвий та ефективний спосіб захисту проти жовтої гарячки. Для запобігання розвитку епідемій у регіонах високого ризику з низьким рівнем охоплення щепленнями вирішальне значення мають швидке виявлення та боротьба зі спалахами шляхом проведення імунізації. Рівень охоплення щепленнями має сягати від 60 до 80% населення, що піддається ризику захворювання. Профілактичну вакцинацію можна проводити у рамках планової імунізації дитячої та одноразових кампаній масових щеплень.

Вакцини проти жовтої гарячки. Нині у світі широко застосовують вакцину проти жовтої гарячки 17D, яка рекомендована ВООЗ для широкомасштабного використання в населення ендемічних країн і відвідувачів цих країн. Вакцина створює багаторічний захист після однієї ін'єкції, а її застосування в дітей має хороший коефіцієнт ефективності витрат. У 2013 р. ВООЗ заявила, що однієї дози вакцини достатньо для формування позитивного імунітету.

Станом на сьогодні вакцина 17D – єдина вакцина проти жовтої гарячки. Це ослаблений штам вірусу, який у 1936 р. виділили Б. Тейлор і Н. Сміт. Вакцина отримана з використанням дикого вірусу (штам Асібі), який був ізольований в Гані у 1927 р. й атенуйований за допомогою серії культивування, переважно в культурі курячих ембріонів, що привело до отримання варіанту 17D. Розрізняють два його субштами – 17D-204 і 17DD, які мають 99,9% подібності послідовності амінокислот. Оскільки варіації генотипу вірусу не супроводжуються антигенними відмінностями штамів, вакцина 17D ефективна проти всіх генотипів збудника на обох континентах.

Загалом вакцина проти жовтої гарячки є безпечною та ефективною. Це тонкоподібнена тканина курячих ембріонів, вільних від специфічної патогенної мікрофлори і заражених атенуйованим штамом 17D вірусу жовтої гарячки, очищена центрифугуванням і ліофілізована. Одна доза вакцини (0,5 мл) містить не менше ніж 1000 LD₅₀ вірусу.

Вакцинація дає змогу не тільки запобігати розвитку захворювання в осіб із високим ризиком, а й контролювати поширення вірусу.

Згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами, для в'їзду у більшість ендемічних країн чи виїзду з ендемічних країн у країни, де існує ризик завезення та вкорінення вірусу жовтої гарячки, потрібен діючий сертифікат про вакцинацію. Якщо документального підтвердження вакцинації проти жовтої гарячки немає, таким особам заборонено в'їзд у країну, ендемічну щодо цього захворювання. Зазвичай в'їзд у країни, які вимагають сертифікат про вакцинацію, дозволений із 10-го дня після її проведення.

Температурний режим зберігання. Транспортування у термомокутейнерах та зберігання вакцини здійснюють за температури 2–8 °С. Розчинник зберігають за температури від 2 до 8 °С у разі сумісного пакування з вакциною, від 2 до 25 °С – у разі окремого пакування. Замороження розчинника є неприпустимим.

Показання до вакцинації:

- особи віком понад 9 міс. – жителі ендемічних країн;
- діти віком 6–8 міс. лише на час епідемій, коли ризик наслідків від можливого захворювання значно перевищує потенційний ризик від щеплення;
- мігранти з неендемічних територій;
- мандрівники (як мінімум за 10 днів до запланованої подорожі).

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Вакцинацію проводять одноразово підшкірно в ділянку зовнішнього кута лопатки або внутрішньом'язово в дозі 0,5 мл для всіх вікових груп у дельтоподібний м'яз плеча. Перед поїздкою в країну із високим ризиком захворювання на жовту гарячку вакцинацію здійснюють не пізніше ніж за 10 днів до виїзду.

Вакцину проти жовтої гарячки можна вводити одночасно із живими або неживими вакцинами (у різних шприцах і в різні ділянки тіла).

Ефективність вакцинації:

- захисні титри антитіл протягом перших 10 днів (90% осіб);
- захисні титри антитіл протягом 30 днів (99% осіб);
- захист протягом 30–35 років.

Вакцину можна вводити одномоментно із живими/неживими вакцинами (у різних шприцах та в різні ділянки).

Тривалість захисту. Одна доза вакцини забезпечує довічний імунітет. Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, ревакцинацію не проводять.

Побічні реакції. На сьогодні у світі вакциновано сотні мільйонів осіб, що дає можливість оцінити вакцину як безпечну. Після щеплення в окремих випадках можуть розвиватися місцеві й загальні реакції.

Місцеві реакції у вигляді гіперемії та набряку (діаметром не більше ніж 2,5 см) можуть з'явитися через 12–24 год і зникають через 2–3 доби після ін'єкції. Дуже рідко може спостерігатися ущільнення підшкірної жирової клітковини, що супроводжується свербезом, болем, збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів.

Реакція загального типу (10–30%) може розвинутиися між 4-ю і 10-ю добою після щеплення у вигляді підвищення температури тіла до 38,5 °С, нездужання, запаморочення, головного болю, ознобу, міалгії. Тривалість загальної реакції не перевищує 3 доби.

Тяжкі побічні поствакцинальні прояви:

1) реакція гіперчутливості. Оскільки вірус культивують на курячих ембріонах, вакцина протипоказана особам із вираженою алергійною реакцією на продукти, що містять у своєму складі курячі яйця. Реакції гіперчутливості є рідкісними. Також описано поодинокі реакції на інші компоненти вакцини (желатин, стабілізатори);

2) вакциноасоційована нейротропна патологія. Від початку програми імунізації проти жовтої гарячки було зареєстровано 26 підтверджених випадків поствакцинального енцефаліту, серед них – у 16 дітей віком до 7 міс. Повністю одужали 24 хворі, двоє померли. Вважається, що вірус мутував, що призвело до підвищеної нейровірулентності. Інший випадок смерті зареєстрований у ВІЛ-інфікованого пацієнта, що призвело до вираженого імунodefіциту;

3) вакциноасоційована вісцеротропна патологія. За час вакцинації було зареєстровано близько 35 летальних випадків унаслідок ураження внутрішніх органів, імовірно, через атипову відповідь організму на вакцинний вірус. На сьогодні ризик виникнення подібних реакцій становить 1 : 10 млн щеплень.

Протипоказання до вакцинації. Вакцинація протипоказана дітям віком до 6 міс. і не рекомендована дітям віком 6–8 міс. В останньому випадку вакцинацію можна проводити, якщо користь від неї перевищує ризики побічних ефектів, тобто під час епідемії.

Протипоказана вакцинація при тяжкій алергії до білка курячих яєць, тяжких первинних імунodefіцитах, симптоматичній ВІЛ-інфекції (CD4+ < 200 клітин/мл), злоякісних новоутвореннях, на тлі хіміотерапії, у разі нещодавнього пересадження гемопоетичних стовбурових клітин, імуносупресивного лікування (високі дози кортикостероїдів, антиметаболіти, інгібітори TNF та IL-1), променевої терапії.

Вагітність є умовним протипоказанням до вакцинації. Якщо існує високий ризик інфікування, наприклад під час епідемії або в разі подорожі до країни із неблагополучною епідемічною ситуацією щодо жовтої гарячки, вакцинацію вагітній можна проводити.

Профілактику контактних осіб не проводять.

Вакцинацію осіб, які перехворіли, не проводять.

2.9. Кашлюк

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Кашлюк – високонтагіозне бактеріальне захворювання, спричинюване *Bordetella pertussis*. На початку XX ст. до впровадження вакцинації кашлюк був однією з основних причин смерті дітей перших років життя.

Розпочата у 1950–1960-ті роки планова імунізація дітей сприяла різкому зниженню (> 90%) захворюваності та смертності від кашлюку в промислово розвинених країнах – у країнах Європи, СРСР, США, Канаді, Японії та ін.

Вакцина проти кашлюку (у комбінації з дифтерійним та правцевим анатоксином) є частиною Розширеної програми ВООЗ з імунізації від моменту її створення в 1974 р., а в 2008 р. близько 82% усіх дітей у світі отримали три дози вакцини проти кашлюку. За оцінками ВООЗ, у 2008 р. глобальна вакцинація проти кашлюку запобігла близько 687 тис. летальних наслідків.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у боротьбі з кашлюком, за оціночними даними, на початку XXI ст. щороку близько 300 тис. дітей у світі помирають від цієї інфекції, переважно в країнах, що розвиваються. Реальна кількість померлих, вочевидь, недооцінюється і є набагато більшою.

На сьогодні в індустріально розвинених країнах із високим рівнем охоплення щепленнями летальні наслідки та госпіталізація хворих на кашлюк переважно відзначаються серед дітей перших місяців життя, які не підлягають вакцинації за віком або не отримали повний курс вакцинації проти кашлюку (три дози). Так, вік понад 80% зі 145 померлих від кашлюку дітей у США за період 2000–2006 рр. становив менше ніж 3 міс. Кашлюк також є основною причиною смертності від бактеріальних інфекцій у цій віковій категорії у Франції.

За даними 19 країн Європейського союзу, за період 2003–2007 рр. смертність від кашлюку серед дітей першого року життя становила 26 випадків на 100 тис.

На сьогодні добре відомо, що як унаслідок перенесеної хвороби, так і після вакцинації імунітет поступово знижується протягом 4–12 років.

Враховуючи, що найтяжчим перебіг кашлюку в дітей першого року життя, профілактичні заходи, такі як щеплення, необхідно розпочинати в максимумно ранньому віці. Навіть діти, які народилися від імунних жінок, є високочутливими до інфекції. На кашлюк хворіють також діти старшого віку і дорослі, але перебіг та наслідки хвороби не такі трагічні, як для дітей першого року життя.

Заходи і методи профілактики

Вакцини проти кашлюку. Розрізняють два типи вакцини проти кашлюку:

- 1) цілноклітинні (целюлярні) – на основі вбитих збудників;
- 2) безклітинні (ацелюлярні) – на основі високоочищених окремих антигенів *B. pertussis*.

Кашлюковий компонент зазвичай входить до складу комбінованих вакцин (у поєднанні з дифтерійним, правцевим анатоксинами, ІПВ, НІВ-вакциною або вакциною проти гепатиту В). Він потенціює синтез антигін до дифтерійного і правцевого анатоксинів, поліовірусів.

Цілноклітинні вакцини (АКДП). АКДП – це суміш інактивованого збудника кашлюку й очищених дифтерійного та правцевого

анатоксинів, адсорбованих на алюмінію гідроксиді. Моновалентну цільноклітинну вакцину проти кашлюку було створено в 1943 р. Комбіновану вакцину АКДП почали широко використовувати у програмах імунізації із 1948 р.

У разі введення цільноклітинної вакцини імунна відповідь розвивається до антигенів *B. pertussis*.

Під час аналізу 49 рандомізованих контрольованих досліджень і 3 когортних досліджень було визначено, що в середньому ефективність імунізації вакциною АКДП становила 78% (від 46 до 92%) щодо випадків кашлюку, відповідно до критеріїв ВООЗ. Для щеплених різного віку було помічено різну ефективність вакцини. Так, у дослідженні, проведеному в Австралії, вакцина АКДП виявилася високоефективною в дітей віком від 8 до 23 міс. життя (91%) і менш ефективною в дітей віком 9–13 років (73%).

У рандомізованому дослідженні з подвійним сліпим контролем у Сенегалі було показано, що три дози вакцини АКДП французького виробництва були ефективними в 55% усіх випадків кашлюку незалежно від тяжкості та в 96% випадків тяжкого перебігу кашлюку.

Ефективність вакцини АКДП залежно від кількості отриманих доз було оцінено в кількох дослідженнях. Так, у дослідженні, проведеному в США, отримання лише першої дози вакцини АКДП забезпечувало захист у 44% випадків, а отримання чотирьох доз (3 + 1) – у 80% випадків кашлюку з типовим пароксизмальним кашлем. За даними дослідження, проведеного в Данії, ефективність однієї дози відповідала 36% випадків запобігання госпіталізації, отримання трьох доз – 87%.

Незважаючи на більш як півстолітній досвід використання вакцини АКДП, на сьогоднішній день недостатньо відомо про її ефективність в осіб старших вікових груп – підлітків, юнаків і дорослих. Дефіцит інформації пов'язаний з обмеженим застосуванням вакцини в цих вікових групах через зростання її реактогенності з віком та сприйняттям кашлюку як «дитячої» хвороби.

За даними спостережень, проведених у Франції, ефективність вакцини АКДП залишається високою і на сьогоднішній день не знижується.

Однак спостереження, проведені у Польщі, свідчать про зниження ефективності АКДП за період 1996–2001 рр.: протягом цього часу ефективність вакцини в дітей віком 2–5 років знизилася із 97 до 73%, а в дітей віком 6–9 років – із 84 до 69%.

Ацелюлярні вакцини (АаКДП). У 70-х роках ХХ ст. було зроблено першу спробу створити безпечніший варіант вакцини проти кашлюку. Так, у Японії зі звичайної цільноклітинної вакцини спробували видалити ліпополісахаридний антиген *B. pertussis* (ендоксин, наявність якого у вакцині значно збільшує її реактогенність). Однак через технологічні труднощі вакцини без ліпополісахариду не отримали свого подальшого розвитку.

Перша ацелюлярна кашлюкова вакцина, розроблена в Японії у 1974 р., була однокомпонентною – містила лише один антиген, а саме інактивованій кашлюковий екзотоксин, подібно до правце-

вого і дифтерійного анатоксинів. Використання цієї вакцини в Японії та Швеції виявило низьку її ефективність – 54%. Одночасно було встановлено, що кашлюковий езотоксин не є основним фактором патогенності кашлюку. Таким чином, було розпочато розроблення вакцин із кількома антигенами *B. pertussis*.

Ацелюлярні кашлюкові вакцини, які використовують у світі сьогодні, можуть містити від 2 до 5 антигенів *B. pertussis*. Згідно із сучасними поглядами, до протективних антигенів належать:

- інактивованій кашлюковий токсин (анатоксин, РТ);
- філаментозний гемаглютинін (FHA);
- пертактин – протеїн зовнішньої клітинної оболонки (PRN);
- два аглютиногени фімбрій типу 2 і типу 3 (FIM).

Уперше ацелюлярну кашлюкову вакцину було ліцензовано та введено в практику в Японії у 1981 р. для вакцинації дітей віком 2 роки і більше, а з 1989 р. – дозволено до використання в дітей віком від 3 міс. Із 1991 р. у США ацелюлярні вакцини почали використовувати для планової імунізації дітей віком 2 міс.

На сьогодні ацелюлярні вакцини є основою вакцинації проти кашлюку в усіх індустріально розвинених країнах світу.

У дослідженні, проведеному в Німеччині, показано 83% ефективність чотирикомпонентної ацелюлярної вакцини (95% ДІ 76–88%) щодо кашлюку з типовим перебігом.

Італійські вчені визначили ефективність двох різних трикомпонентних ацелюлярних вакцин щодо типових форм кашлюку, яка становила 84% (95% ДІ 76–89%) і 84% (95% ДІ 76–90%).

У великому дослідженні, проведеному в Німеччині, ефективність профілактики кашлюку сягала 88,7% (95% ДІ 76,6–94,6%) після первинної вакцинації трикомпонентною вакциною.

Згідно із результатами трьох великих подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень, багатокомпонентні (3–5-компонентні) ацелюлярні кашлюкові вакцини мають вищу ефективність при типовому перебігу хвороби, ніж моновакцина та двокомпонентні вакцини.

Відповідно до результатів 49 рандомізованих контрольованих досліджень і 3 когортних досліджень, згадуваних раніше, ефективність одно- та двокомпонентних ацелюлярних вакцин була нижчою порівняно із трикомпонентними вакцинами: 67–70% проти 80–84%.

Варто зазначити, що досить тривале використання двокомпонентних вакцин у програмах імунізації у Швеції та Японії сприяло суттєвому зниженню захворюваності на кашлюк і смертності. На сьогодні ці вакцини широко використовують у світі.

Загалом, щонайменше дві дози ацелюлярної вакцини забезпечують захист від кашлюку. Відповідно до даних Національної програми спостереження за кашлюком у Швеції, протягом 2001–2004 рр. щорічна захворюваність становила 225 випадків на 100 тис. населення серед невакцинованих дітей віком 0–2 міс. Уведення першої дози АаКДП у віці 3 міс. сприяло зниженню захворюваності до 212 випадків на 100 тис. населення, другої дози у віці 5 міс. – до 31 випадку

на 100 тис. населення, третьої дози – до 8 випадків на 100 тис. населення на 100 тис. населення.

Дослідження, проведені в Німеччині, демонструють ефективність вакцинації проти кашлюку щодо госпіталізації залежно від отриманих доз вакцини: 68% – після отримання першої дози, понад 90% – після отримання другої дози.

На сучасному етапі ацелюлярні вакцини застосовують у багатьох розвинених країнах з метою зменшити кількість несприятливих реакцій на щеплення.

Слід пам'ятати, що надзвичайно важливим є своєчасне щеплення в ранньому віці, яке дає змогу захистити дітей першого року життя від тяжкого перебігу кашлюку і несприятливих наслідків.

Усі кашлюкові адсорбовані вакцини вводять внутрішньом'язово. Перед використанням ампулу необхідно ретельно струсити для отримання гомогенної суміші.

Ефективність вакцинації і тривалість захисту. Рекомендований повний курс вакцинації забезпечує захист від кашлюку в 50–90% випадків (залежно від його перебігу), від дифтерії та правця – більше ніж у 95% випадків. Найефективніше щеплення захищає від тяжких форм інфекції (до 85% і більше).

Імунітет до кашлюку утримується на високому рівні відносно недовго – протягом 5 років і згодом поступово знижується. Хвороба часто виникає в дітей шкільного віку, які були щеплені в ранньому дитинстві. Однак перебіг захворювання у дітей, які отримали три дози вакцини та більше, як правило, легкий, без тяжких ускладнень. Інфекція у вакцинованих може мати перебіг у вигляді бронхіту без типового спазматичного кашлю.

Слід також пам'ятати, що подібна клінічна симптоматика може бути спричинена й іншими збудниками, наприклад *Bordetella parapertussis*. Це може призвести до неправильного висновку про неефективність щеплення проти кашлюку.

Ефективність ацелюлярних вакцин становить 77–88%, а тривалість дії менша, ніж у цілюклітинних вакцин.

Протипоказання до вакцинації: алергійні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі.

Профілактика контактних осіб. У разі домашнього або тісного контакту рекомендується хіміопрофілактика еритроміцином (40–50 мг/кг на добу per os 4 рази на день, максимум 2 г на добу) протягом 14 днів або іншим макролідом у вікових дозах.

Активну імунпрофілактику контактним дітям, які не отримували щеплень, не проводять, тому що для формування достатнього імунітету необхідно ввести три дози вакцини. У разі контакту частково щеплених дітей із хворим вакцинацію продовжують згідно з календарем профілактичних щеплень.

2.10. Кір

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Кір – гостре вірусне епідемічне захворювання з високим рівнем контагіозності, що характеризується гарячкою, нежитьом, кашлем, кон'юнктивітом, енантемою на слизових оболонках і зливним плямисто-папульозним висипом на шкірі. Кір супроводжується розвитком ускладнень, найчастішими серед яких є пневмонія та отит. До найбільш тяжких ускладнень належить ураження ЦНС, зокрема гострий енцефаліт (приблизно один випадок енцефаліту на 1000 випадків захворювання, тобто 0,05–0,4%), виникають стійкі залишкові прояви. Ризик ускладнень вищий серед дітей віком до 5 років і в дорослих віком понад 20 років. Специфічне протівірусне лікування не розроблено.

Кір – одна з найбільш контагіозних інфекцій на планеті. Захворюваність на нього може сягати дуже високих цифр з епідемічним підвищенням кожні 4–6 років. Частота, поширеність і характеристика спалахів захворювання значно змінилися в еру масової вакцинації проти кору. До її введення більшість випадків кору припадало на дошкільний та молодший шкільний вік і тільки незначна кількість осіб залишалися чутливими до 20-річного віку, у близько 50% випадків захворювання розвивалося у віці до 6 років і в 90% випадків – до 15-річного віку.

Летальність від кору в розвинених країнах становить 0,2–1,0%, а в країнах, що розвиваються, сягає 2–10%. Найбільша кількість летальних наслідків спостерігається серед дітей раннього віку і дорослих. Найчастішими причинами смерті є пневмонія (близько 60% усіх летальних випадків у дітей) і гострий менінгоенцефаліт (у дорослих).

Захворювання, яке перебігає без ускладнень, триває 10–14 діб, супроводжується високою гарячкою, кон'юнктивітом, кашлем. Крім того, із кором пов'язують розвиток підгострого склерозуючого паненцефаліту (ПСПЕ) – тяжкого і завжди фатального захворювання. Частіше хворіють діти і підлітки (у 85% випадків діагноз встановлюють у віці 5–15 років), які перенесли кір у перші 15 міс. життя. Ця патологія стала дуже рідкісною на початку 1980-х років, коли суттєво знизилася захворюваність на кір у світі.

За даними ВООЗ, у довакцинальний період у світі щорічно хворіло близько 140 млн осіб, із них від 5 до 7 млн помирало. Засоби імунoproфілактики здійснили значний вплив на зниження смертності від кору. Так, із 2000 по 2014 р. планова імунізація проти кору дала змогу знизити смертність на 79%, запобігти (за розрахунками ВООЗ) близько 17 млн смертей. Проте на сьогодні кір усе ще є лідером у світі за рівнем дитячої смертності від хвороб, керованих засобами імунoproфілактики. У 2018 р. від кору померло 136 тис. осіб. Це становив близько 370 смертей на день, або 15 смертей щогодини.

Надзвичайно актуальною проблема кору залишається для України. Про це свідчать останні спалахи хвороби у 2005–2006 рр. (42 тис. ви-

падків), 2012 р. (понад 12 тис. випадків) та 2017–2019 рр. (захворіло понад 115 тис. осіб). Спалах, що розпочався у 2017 р., став одним із найбільших у Європі і світі, і до кінця 2018 р. Україна вийшла в лідери за захворюваністю на кір у Європі, а в березні 2019 р. очолила список країн світу за приростом захворюваності на кір.

У зв'язку з високою ефективністю сучасних вакцин проти кору, а також відсутністю у природі іншого резервуару інфекції, окрім людини, повна ерадикація вірусу кору можлива. Саме тому однією із пріоритетних цілей ВООЗ є ліквідація кору до 2020 р.

Однак повна ерадикація вимагає суворого дотримання певних умов:

- дворазового щеплення при плановій імунізації;
- охоплення першим і другим щепленням не менше ніж 95% дітей відповідного віку;
- дотримання суворох заходів контролю спалахів інфекції з метою запобігання її поширенню;
- швидкого виявлення та реєстрації всіх можливих випадків кору;
- досягнення і підтримання достатнього імунітету в групах ризику.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти кору містять живий ослаблений вірус. Штам вірусу залежить від фірми-виробника (Л-16, Едмонтон, Шварц). Усі вакцинні віруси кору належать до одного генотипу – генотипу А. Є дані, що вакцини генотипу А захищають проти будь-якого із 23 відомих генотипів збудника, оскільки всі вони представлені єдиним серотипом.

Вакцини проти кору випускають у вигляді моновакцин (наприклад, ЖКВ) та полівалентних вакцин. Існують комбіновані вакцини проти кору і краснухи (КК), кору, епідемічного паротиту і краснухи (КПК), а також чотиривалентна вакцина, що на додаток містить вітрянковий компонент. Вакцина однаково ефективна в усіх лікарських формах.

Вакцини виробництва Росії готують зі штамів вірусів, вирощених на культурі клітин ембріонів японських перепілок; закордонні вакцини – на культурі клітин курячих ембріонів. Вакцини можуть містити незначну кількість неоміцину або канаміцину (до 10 ОД на одну дозу) як стабілізатора.

Температурний режим зберігання. Враховуючи, що коро́ва вакцина містить живі ослаблені віруси, порушення правил зберігання може значно впливати на ефективність щеплення. Вакцина є дуже сприйнятливою до прямих сонячних променів, тому зберігати її потрібно в темному місці. Зберігання розбавленого розчину за кімнатної температури понад 1 год призводить до втрати імуногенності майже на 50%; у разі зберігання за температури 37 °С і вище він втрачає всі фармакологічні властивості.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Згідно з календарем профілактичних щеплень в Україні (наказ МОЗ № 595 від 2011 р. зі змінами, затвердженими наказом № 551 від 2014 р.), вакцинацію дітей

для профілактики кору проводять одночасно із вакцинацією проти епідемічного паротиту та краснухи у віці 12 міс. Ревакцинацію здійснюють у віці 6 років. Особам, які не були вакциновані проти кору за віком, щеплення можна розпочинати в будь-якому віці. Дитина повинна отримати дві дози з мінімальним інтервалом 28 днів. Кір, епідемічний паротит чи краснуха в анамнезі не є протипоказанням до щеплення.

Вакцини випускають у сухому вигляді в ампулах або флаконах. Безпосередньо перед ін'єкцією вакцину розбавляють розчинником, який додається. Усі вакцини вводять підшкірно в об'ємі 0,5 мл під лопатку або в ділянку плеча, хоча можливе і внутрішньом'язове введення вакцини.

Детальніше про особливості схем вакцинації проти кору – див. відповідний наказ МОЗ України.

Імуногенність та ефективність вакцинації. Тривалість захисту. Рівень сероконверсії після однієї дози вакцини становить 95%, після другої – майже 99%.

У результаті вакцинації проти кору в організмі відбувається ін-апаратний інфекційний процес (легка інфекція). Антитіла до вірусу кору виробляються приблизно у 95% дітей, вакцинованих у віці 12 міс., і 98% дітей, вакцинованих у віці 15 міс. Неефективність вакцинації можлива за наявності в реципієнта пасивно отриманих антитіл (від матері), у разі пошкодження ампули з вакциною, неправильного ведення медичної документації, інших причин. Більшість дітей, в яких не сформувалась імунна відповідь на першу дозу вакцини, реагують на введення другої дози.

Титри антитіл після щеплення значно нижчі, ніж після перенесеного захворювання, але визначаються протягом щонайменше 20 років. У більшості осіб зі знизеним титром антитіл формується анамнестична імунна відповідь після ревакцинації; це є свідченням того, що вони все-таки імунні.

У разі охоплення щепленнями понад 93% населення спалахів кору зазвичай не буває, але вони можуть відновитися при зниженні цього рівня. Якщо врахувати, що 5–8% вакцинованих не відповідають на першу дозу вакцини, і додати нещеплених дітей цього віку, то частка чутливих до інфекції дітей може сягати приблизно 15%. З часом кількість дітей, чутливих до інфекції, збільшується, і це призводить до спалахів кору переважно серед підлітків і дорослих. Уведення другої дози вакцини знижує захворюваність серед осіб старших вікових груп за рахунок зменшення частки чутливих до інфекції.

Отримання препаратів крові (препарати імуноглобуліну, цільна кров, еритроцитна маса) може впливати на сероконверсію після імунізації внаслідок можливого інактивування вакцинного вірусу антитілами. Тому введення живої корової вакцини та препаратів крові потребує дотримання певних інтервалів.

Побічні реакції. Вакцина, як правило, безпечна. Побічні реакції трапляються рідко, зазвичай слабо виражені й нетривалі, здебільшого (за виключенням алергійних реакцій) є проявом реплікації в орга-

нізім вакцинного вірусу і характерні для легкого перебігу інфекційного процесу. Вони виникають у період від 5-го до 15-го дня від моменту вакцинації в неімунних до вірусу кору осіб. Немає даних про підвищений ризик побічних ефектів в осіб, у яких уже сформувався імунітет.

Найчастіша несприятлива реакція – підвищення температури тіла. Після введення вакцини КПК гарячка понад 39,4 °С виникає у 5–15% неімунних осіб, частіше на 7–12-й день. Вважається, що в разі щеплення комбінованою вакциною саме коровий компонент зумовлює більшість випадків гарячки.

Наявність корового компонента також асоціюється із появою транзиторного висипу в 5% реципієнтів вакцини, зазвичай на 7–10-й день після щеплення.

Рідко вакцина КПК може спричинити розвиток тромбоцитопенії впродовж 2 міс. після імунізації (із піком на 2–3-му тижні). Частота цього прояву становить один випадок на 30–40 тис. вакцинацій неімунних осіб. Тромбоцитопенія має транзиторний характер і рідко супроводжується геморагічним синдромом. Ризик розвитку тромбоцитопенії під час захворювання на кір або краснуху значно вищий, ніж після вакцинації. Є повідомлення, що ризик КПК-асоційованої тромбоцитопенії може бути вищим у пацієнтів з імунною тромбоцитопенічною пурпурою в анамнезі, зокрема після попередньої дози вакцини КПК. Тому рішення про її застосування слід приймати з урахуванням потенційних ризиків від самого захворювання на кір, краснуху та епідемічний паротит і ризиків від рецидиву або загострення тромбоцитопенії після вакцинації або природного захворювання. Переваги вакцинації зазвичай більші.

Транзиторна лімфаденопатія іноді виникає після введення КПК та інших вакцин, що містять краснушній компонент, так само як паротит – після введення КПК й інших вакцин, що містять ослаблений вірус епідемічного паротиту. Артралгія та інші ознаки суглобового синдрому після застосування КПК трапляються у 25% дорослих неімунних жінок. Цей побічний прояв асоціюється із краснушним компонентом вакцини.

Алергійні реакції після щеплення вакциною КПК або введення будь-якого її компонента як моновакцини є рідкісними. Більшість із них представлені висипом у місці ін'єкції на зразок кропив'янки. Анафілактичні реакції виникають надзвичайно рідко.

На сьогодні немає жодного підтвердження зв'язку між застосуванням будь-якої з вакцин і розвитком аутизму в дітей. Симптоми аутизму батьки часто помічають на другому році життя, тобто через тижні й місяці після введення вакцини КПК. Інститут медицини (США) й Американська академія педіатрії на підставі результатів дослідження незалежно один від одного дійшли висновку про відсутність зв'язку між аутизмом і щепленням вакциною КПК.

Протипоказання до вакцинації: алергійні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі (алергія у вигляді анафілаксії на білок курячого яйця, неоміцин або канаміцин, желатин), імунодефіцитні

стани (потенційний ризик тяжкої інфекції, спричиненої вакцинним вірусом), вагітність (теоретичний ризик ураження плода).

Особам, у яких відзначалася тяжка алергійна реакція на попередні дози інших вакцин (кропив'янка, набряк Квінке, розлади дихання, артеріальна гіпотензія, анафілактичний шок), не потрібно вводити вакцину КПК. Раніше вважалося, що анафілактична реакція на білок курячих яєць в анамнезі є фактором ризику розвитку тяжких алергійних реакцій на вакцини, де коровий компонент вирощений на клітинах курячих фібробластів. Проте нещодавні результати досліджень продемонстрували, що частіше анафілактичні реакції на ці вакцини асоційовані не з гіперчутливістю до білка курячих яєць, а з алергією на інші компоненти вакцини (такі як желатин). Ризик тяжких алергійних реакцій в осіб із алергією на яйця надзвичайно низький.

За наявності ознак гострого захворювання тяжкого або середнього ступеня тяжкості вакцинацію слід відкласти до повного одужання. Цей запобіжний захід дає змогу уникнути диференціювання симптомів перебігу захворювання з потенційними ННПІ, зокрема гарячки. Нетяжка форма захворювання (наприклад, середній отит, легкий перебіг ГРВІ), період реконвалесценції, проведення антибактеріальної терапії, контакт із хворим інфекційного профілю не є протипоказаннями до вакцинації проти кору.

Вагітним не потрібно робити щеплення через теоретичний ризик ураження плода, зважаючи на те, що вакцина КПК містить живий ослаблений вірус кору. Після вакцинації вагітності бажано уникати протягом наступних 4 тиж. Тісний контакт із вагітною, а також годування груддю не є протипоказанням до вакцинації.

Вакцинація протипоказана при тяжкій імуносупресії будь-якого походження, вродженому імунодефіциті, ВІЛ-інфекції, онкологічних захворюваннях, під час імуносупресивної та радіотерапії. Здорові неімунні особи, які постійно контактують з імуноскомпрометованими особами, повинні отримати щеплення. Загалом пацієнтів, які вживають кортикостероїди (у дозі понад 2 мг/кг на добу або понад 20 мг на добу за преднізолоном) протягом 14 днів і довше, не потрібно вакцинувати КПК під час проведення імуносупресивної терапії і щонайменше протягом 1 міс. після її закінчення. Пацієнтам, які отримують низькі дози кортикостероїдів або короткий курс лікування (менше ніж 14 днів), фізіологічні дози топічних чи аерозольних стероїдів, можна здійснювати вакцинацію проти кору одразу після закінчення терапії, хоча деякі експерти надають перевагу 2-тижневій перерві. Пацієнтам із лейкозом у стадії ремісії, які не отримують хіміотерапії щонайменше протягом 3 міс., можна вводити вакцину КПК.

Кір може мати тяжкий перебіг у ВІЛ-інфікованих осіб. Водночас наявні дані щодо вакцинації таких пацієнтів без ознак тяжкої імуносупресії свідчать, що вона є безпечною, хоча відповідь може бути варіабельною. Тому вакцина КПК рекомендована для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких немає тяжкої імуносупресії (детальніше див. підрозділ 1.6.12).

Слід пам'ятати, що вакцина проти кору може впливати на результати проби Манту, оскільки вакцинний вірус здатний пригнічувати реакцію гіперчутливості сповільненого типу, наслідком чого можуть бути псевдонегативні результати проби Манту в осіб, інфікованих *M. tuberculosis*. У зв'язку з цим її бажано проводити до вакцинації проти кору або не раніше ніж через 4 тиж. після щеплення.

Профілактика контактних осіб. Після контакту із хворим на кір неімунним контактним особам рекомендована екстрена активна або пасивна імунопрофілактика. Екстрена активна імунопрофілактика полягає у введенні вакцини протягом перших 72 год після контакту дітям віком понад 12 міс., підліткам і дорослим, які не хворіли та не були нещепленими проти кору, дітям віком понад 12 міс., за відсутності протипоказань.

Екстрена пасивна імунопрофілактика імуноглобуліном протягом перших 6 днів після контакту показана особам, які не щеплені проти кору і мають протипоказання до екстреної вакцинопрофілактики, особливо категоріям із високим ризиком ускладнень (діти з імунодефіцитом, особи, які отримують хіміо- або радіотерапію тощо). Згідно з рекомендаціями Американської академії педіатрії, застосовують 10–18% розчин нормального людського імуноглобуліну в дозі 0,25–0,5 мл/кг. Імуноглобулін вводять внутрішньом'язово в об'ємі не більше ніж 15 мл і не більше ніж 5 мл в одну ділянку. Його застосування з метою профілактики захворювання найбільш ефективно протягом 3 днів від моменту контакту. Згідно з інструкцією до імуноглобуліну вітчизняного виробника, що зареєстрований в Україні, доза імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення становить 1,5–3 мл.

Для пасивної профілактики кору в імуноскомпromетованих осіб та неімунних вагітних жінок можливо використовувати внутрішньовенний імуноглобулін в дозі 400 мг/кг.

Подальшу вакцинацію проти кору потрібно планувати не раніше ніж через 3 міс. після введення імуноглобуліну.

Вакцинація осіб, які перехворіли, неефективна, але безпечна. Тому, якщо існують сумніви щодо перенесеного захворювання в анамнезі, доцільно проводити щеплення. Слід враховувати, що розмаїття форм кору завжди створює можливість помилки під час діагностики. Серологічне дослідження – єдиний метод, який достовірно підтверджує перенесене захворювання, але масове його проведення є занадто дорогим і майже непотрібним.

Згідно з чинним наказом МОЗ України, перенесене захворювання на кір (епідемічний паротит чи краснуху) не слугує протипоказанням до щеплення тривакциною. Якщо в анамнезі є дані щодо двох із названих хвороб, щеплення треба проводити лише моновакциною проти тієї інфекції, на яку дитина не хворіла.

2.11. Кліщовий енцефаліт

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Кліщовий енцефаліт – зооантропонозна арбовірусна інфекція, що уражає ЦНС і периферичну нервову систему.

Тяжкі ускладнення гострої інфекції можуть завершуватися паралічем та смертю. В Україні спорадичні випадки кліщового енцефаліту реєструють майже щорічно в Автономній Республіці Крим і Волинській області. Найбільш ефективним захистом від кліщового енцефаліту є вакцинація.

Контингенти, які підлягають специфічній профілактиці:

1) населення, яке проживає на ензоотичних щодо кліщового енцефаліту територіях;

2) особи, які приїхали на ензоотичні території для виконання таких робіт:

- сільськогосподарських, гідромеліоративних, будівельних, (пов'язаних із переміщенням ґрунту), заготівельних, промислових, пошукових, експедиційних, геологічних, дератизаційних, дезінсекційних;
- пов'язаних із лісовим господарством, благоустроєм зони оздоровлення та відпочинку населення;

3) особи, які відвідують ендемічні щодо кліщового енцефаліту території з метою відпочинку, туризму, роботи на дачних і присадибних ділянках;

4) особи, які працюють із живими культурами збудників кліщового енцефаліту.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти кліщового енцефаліту. На ринку представлено кілька вакцин, виготовлених на основі інактивованого цільного вірусу кліщового енцефаліту:

1) вакцина проти кліщового енцефаліту (штам далекосхідного типу вірусу Соф'ін) – ліофілізат для приготування суспензії для внутрішньом'язового введення в ампулах із розчинником. Ліофілізована очищена концентрована суспензія вірусу (штам Соф'ін) отримана шляхом його репродукції у первинній культурі клітин курячих ембріонів та інактивованого формаліном. Вакцина призначена для специфічної профілактики кліщового енцефаліту в дітей віком понад 3 роки і дорослих, а також для імунізації донорів з метою отримання специфічного імуноглобуліну;

2) вакцина проти кліщового енцефаліту (штам Neudörfl) – суспензія для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці. Вакцина виготовлена на основі штаму Neudörfl, вирощеного на культурі фібробластів курячих ембріонів (клітинах CEF) та адсорбованого на алюмінію гідроксиді. Випускається у двох варіантах дозування: по 0,25 мг для дітей віком від 1 до 15 років та по 0,5 мг для осіб віком понад 16 років;

3) вакцина проти кліщового енцефаліту (штам K23) – суспензія для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці. Вакцина виготовлена на основі штаму K23, вирощеного на культурі клітин курячих ембріонів та адсорбованого на алюмінію гідроксиді. Випускається у двох варіантах дозування: по 0,25 мг для дітей віком від 1 до 11 років та 0,5 мг для осіб віком понад 11 років.

Температурний режим зберігання. Вакцини зберігають і транспортують за температури від 2 до 8 °С. Заморожування заборонене. Вакцину російського виробництва можна транспортувати за температури 9–25 °С протягом 2 діб. Транспортування на далекі відстані здійснюють тільки авіаційним транспортом. Вакцину проти кліщового енцефаліту (штам Neudörf) рекомендовано зберігати в оригінальній упаковці, щоб захистити від світла.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини залежать від її виду. **Вакцину проти кліщового енцефаліту (штам Соф'їн) застосовують для профілактичної вакцинації та вакцинації донорів.**

Профілактична вакцинація. Курс вакцинації складається з двох доз по 0,5 мл з інтервалом 1–7 міс. Щеплення можна проводити протягом усього року, у тому числі в епідемічний сезон. Відвідування осередку кліщового енцефаліту допускається не раніше ніж через 2 тиж. після другого щеплення. Найбільш оптимальний інтервал між першим і другим щепленнями – 5–7 міс. (осінь–весна). Ревакцинацію проводять одноразово в дозі 0,5 мл через 1 рік після завершення курсу вакцинації. Наступні ревакцинації проводять кожні 3 роки одноразово. Препарат вводять внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз плеча.

Вакцинація донорів. Курс вакцинації передбачає дві внутрішньом'язові ін'єкції по 0,5 мл з інтервалом 5–7 міс. або три ін'єкції в таких дозах: 0,5 мл – для першого, по 1,0 мл – для другого і третього щеплення з інтервалом 3–5 тиж. Перша схема забезпечує кращу імунну відповідь. Ревакцинацію здійснюють одноразово в дозі 0,5 мл через 6–12 міс. Перше дослідження крові донорів слід проводити через 14–30 діб після закінчення курсу вакцинації.

Вакцина проти кліщового енцефаліту (штам Neudörf). Первинний курс вакцинації зазвичай проводять до початку сезону активності кліщів. Перше і друге щеплення бажано здійснювати в зимовий або весняний період (схема А). Допускається проведення щеплень улітку, але за схемою швидкої (екстреної) імунізації (схема В, табл. 2.1).

Таблиця 2.1. Схеми введення вакцини проти кліщового енцефаліту (штам Neudörf)

Вакцинація	Доза	Схема А	Схема В
Перше щеплення	0,5 мл	0 день	0 день
Друге щеплення	0,5 мл	Через 1–3 міс.	Через 14 днів
Третє щеплення	0,5 мл	Через 9–12 міс. після другого щеплення	Через 9–12 міс. після другого щеплення

Ревакцинацію проводять шляхом однієї внутрішньом'язової ін'єкції (0,5 мл) у зовнішню поверхню верхньої третини плеча кожні 3 роки. Дітям віком до 18 міс. вакцину можна вводити у стегно (м'яз – натягач широкої фасції).

Ефективність вакцинації. Вакцини стимулюють формування клітинного й гуморального імунітету до збудника. Вакцина проти кліщового енцефаліту (штам Neudörfl) індукує статистично еквівалентні титри нейтралізуючих антитіл до вірусу (проти європейського, сибірського та далекосхідного штамів), а також менш інтенсивне, але ефективно продукування нейтралізуючих антитіл проти вірусу омської геморагічної гарячки.

Після двох ін'єкцій ліофілізованої вакцини (повний курс вакцинації) нейтралізуючі антитіла виявляють не менше ніж у 90% щеплених. Рівень сероконверсії і високий ступінь захисту в разі застосування вакцини проти кліщового енцефаліту (штам Neudörfl) досягаються у 97–100% щеплених після повного курсу первинної вакцинації.

Тривалість захисту. Досвід застосування показує, що протективний ефект триває понад 3 роки від моменту завершення повного курсу первинної вакцинації, після чого потрібна ревакцинація.

Побічні реакції. Уведення **вакцини проти кліщового енцефаліту (штам Соф'їн)** в окремих випадках спричиняло розвиток місцевих та загальних реакцій. *Місцеві реакції:* гіперемія, набряк, біль у місці ін'єкції, інфільтрат. Можливе незначне збільшення регіонарних лімфатичних вузлів. Тривалість місцевих реакцій – не більше ніж 3 доби. *Загальні реакції* можуть розвиватися в перші 2 доби після вакцинації та проявлятися гарячкою, головним болем, запамороченням. Їх тривалість не перевищує 48 год. Частота реакцій у вигляді підвищення температури тіла понад 37,5 °С не має становити більше ніж 7%. Інколи можливий розвиток алергійних реакцій негайного типу, тому вакцинована особа повинна перебувати під медичним наглядом протягом 30 хв після щеплення. Кабінет, де проводять щеплення, потрібно забезпечити засобами протишокової терапії.

Побічні ефекти після введення **вакцини проти кліщового енцефаліту (штам Neudörfl)** – у дітей віком від 1 до 15 років включали гарячку до 39 °С (переважно в дітей віком 1–2 роки, щеплених першою дозою вакцини), а також головний біль і біль у місці ін'єкції, збудження (у дітей віком від 1 до 5 років), безсоння, анорексію, нудоту, блювання, міалгію, артралгію, еритему, набряк та інфільтрацію ділянки ін'єкції, втому і нездужання (у дітей віком 6–15 років).

Протипоказання до вакцинації залежать від виду вакцини. *Протипоказання до застосування вакцини проти кліщового енцефаліту (штам Соф'їн):*

- гострі інфекційні та неінфекційні хвороби, хронічні хвороби у стадії загострення (щеплення проводять не раніше ніж через 1 міс. після одужання);
- тяжкі алергійні реакції в анамнезі: бронхіальна астма, аутоімунні захворювання;

- тяжка побічна реакція (підвищення температури тіла в місці введення вакцини, набряк, гіперемія більше ніж 8 см у діаметрі) або ускладнення після попереднього щеплення;
- вагітність.

Протипоказання до застосування вакцини проти кліщового енцефаліту (штам *Neudörfl*): гіперчутливість до препаратів альбуміну, будь-якої допоміжної речовини або слідової кількості речовин, які використовують у процесі виробництва (формальдегіду, неоміцину, гентаміцину, протамінсульфату). Потрібно враховувати ймовірність перекресних алергійних реакцій з іншими (крім неоміцину та гентаміцину) аміноглікозидами. Виражена гіперчутливість до білків курячих яєць (анафілактична реакція після споживання яєчного білка) і латексу (наприклад, анафілактична реакція) може зумовити важкі алергійні реакції у сенсibilізованих осіб.

Профілактику контактних осіб шляхом вакцинації не проводять.

Пасивна імунпрофілактика. У разі укусу кліща, інфікованого вірусом кліщового енцефаліту, що підтверджено під час лабораторного дослідження комах, потерпілому вводять специфічний імуноглобулін протягом 1-ї доби після присмоктування кліща. Через 4 доби після укусу пасивну імунпрофілактику не проводять.

2.12. Краснуха

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Краснуха – гостре вірусне захворювання, яке характеризується висипом, незначними катаральними проявами та збільшенням периферичних лімфатичних вузлів (частіше потиличних, шийних, заушних). Краснуху прийнято вважати легким захворюванням, але таке визначення справедливе для перебігу цієї інфекції в дітей. У дорослих вона характеризується тяжчим перебігом і високою частотою ускладнень (артрити, енцефаліти, поліневрити). Реальна оцінка тягаря захворюваності на краснуху ускладнюється тим, що більшість випадків інфекції перебігає у стертих або безсимптомній формі; крім того, діагноз краснухи неможливо встановити за клінічними ознаками, необхідне лабораторне підтвердження. Основний ризик захворювання полягає в тому, що вірус краснухи має тератогенні властивості. Кількість неімунних вагітних сягає 20%, що свідчить про реальну загрозу їх інфікування. Частота синдрому вродженої краснухи (СВК) становить 0,6–2,2 випадку на 1000 народжених живими під час епідемічного спалаху. За оцінками ВООЗ, щорічно на планеті краснуха уражає близько 300 тис. дітей. У зв'язку з цим до першочергових завдань вакцинації належить профілактика вродженої краснухи, включаючи СВК, який слугує частою причиною глухоти, сліпоти і розумової відсталості. Лікування хворих на СВК у всіх країнах є дуже високовартісним, тому ліквідація цього синдрому – одна із глобальних цілей охорони здоров'я, визначених ВООЗ для Європейського регіону на найближчі роки.

Результати всіх досліджень з економічної ефективності вакцинації проти краснухи в країнах, що розвиваються, й індустріально розвинених країнах продемонстрували переваги вакцинації порівняно з витратами на неї, особливо якщо щеплення проводять одночасно із плановою імунізацією проти кору (усі дослідження проводили в країнах із загальним рівнем охоплення щепленнями понад 80%). Широкомасштабна імунізація протягом останнього десятиліття зумовила значне зниження захворюваності або майже повну ліквідацію краснухи та СВК у багатьох розвинених державах і деяких країнах, що розвиваються.

Основними принципами ліквідації краснухи є досягнення високого (не менше ніж 95–98%) рівня охоплення двома дозами щеплення та ефективний епідеміологічний нагляд, який передбачає повне й активне виявлення всіх випадків краснухи і впровадження лабораторної діагностики.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти краснухи. Усі вакцини, що існують на сьогодні, містять живий ослаблений вірус краснухи. Більшість ліцензованих вакцин виготовлено з використанням живого атенуйованого штаму вірусу RA27/3, вирощеного на диплоїдних клітинах людини. Вакцини проти краснухи бувають моновалентними і комбінованими (дво-валентними – із коровим компонентом, тривалентними – із коровим та паротитним компонентами, чотиривалентними – із коровим, паротитним та вітрянковим компонентами).

Кожна доза вакцини містить певну кількість активних частинок вірусу (> 1000 TCID₅₀). Інші вакцини, отримані з використанням атенуйованих штамів вірусу краснухи, таких як штами Мацуба, DCRB-19, Такахаші, Мацуура і К-336, переважно застосовують у Японії; штам BRD-2 – у Китаї.

Температурний режим зберігання. Вакцину слід зберігати за температури 2–8 °С у захищеному від світла місці. За температури 4 °С активність зберігається принаймні протягом 5 років.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Існує три стратегії елімінації краснухи й СВК. *Перша стратегія* – вакцинація дітей – ефективна у боротьбі із самою краснухою, але повністю не вирішує питання СВК (для цього знадобиться 20–30 років). Крім того, якщо вакцинація захищає на термін близько 20 років, то теоретично це може змити захворюваність на краснуху на дітородний вік. *Друга стратегія* – вакцинація дівчат-підлітків віком 11–14 років – ефективна щодо викорінення СВК (однак для досягнення цієї мети знадобиться 10–20 років), але не вирішує проблеми захворюваності на краснуху загалом. *Третя стратегія* – вакцинація жінок дітородного віку, які планують мати дітей, – дуже ефективна стосовно викорінення СВК, але досягти 100% рівня охоплення щепленнями дорослого населення майже нереально; крім того, вона не вирішує

проблему захворюваності на краснуху. З огляду на вищенаведене ВООЗ рекомендує за можливості поєднувати всі три стратегії.

Гарантом ефективної імунопрофілактики є забезпечення дворазового щеплення. При цьому, як наголошують експерти ВООЗ, вакцинація має сенс, якщо двома щепленнями буде охоплено не менше ніж 80% дітей. Інакше передача інфекції не буде зупинена, збільшиться кількість чутливих осіб серед дітей старшого віку й залишиться значна частка жінок дітородного віку з ризиком інфікування під час вагітності. **Частота СВК при цьому може зрости і значно перевищити довакцинальний рівень.** Отже, якщо немає можливості імунізувати все дитяче населення, то вакцину бажано вводити тільки дівчаткам підліткового віку.

Для активної імунопрофілактики в нашій країні застосовують вакцинацію двома дозами живої вірусної вакцини згідно з календарем профілактичних щеплень у віці 12 міс. та 6 років одночасно зі щепленням проти кору й епідемічного паротиту моно- або тривакцинами (КПК). Дітям, які не були вакциновані проти краснухи, щеплення можна починати в будь-якому віці. Жінкам дітородного віку, які не хворіли на краснуху (що підтверджено лабораторними методами) і не були проти неї щеплені, можна проводити імунопрофілактику за власним бажанням згідно з інструкцією для застосування вакцини. Їх слід попереджати про необхідність уникати вагітності протягом наступних 2 міс. Однак виникнення вагітності в цей період не потребує її переривання, оскільки досі у світі не зареєстровано жодного випадку захворювання плода за таких обставин.

Вакцини випускають у сухому вигляді в ампулах або флаконах. Безпосередньо перед застосуванням її розбавляють розчинником, який додається. Розбавлений препарат вводять підшкірно. Допускається внутрішньом'язове введення вакцини.

Ефективність вакцинації. Моновакцина RA27/3 є високоєфективною. Під час клінічних випробувань у 95–100% сприйнятливих дітей віком 12 міс. і старше захисні антитіла сформувалися до 21–28-го дня після вакцинації (рис. 2.4). Вакцинація навіть у віці 9 міс. зумовлює сероконверсію понад 95%.

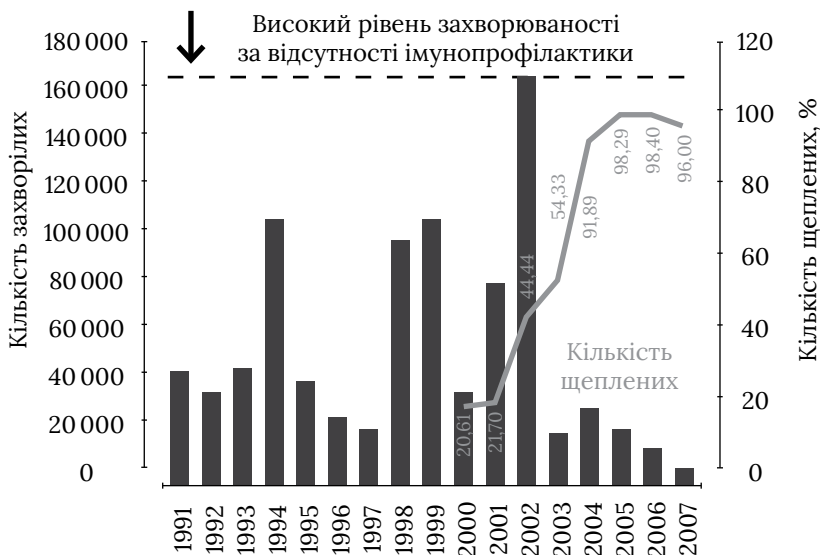


Рис. 2.4. Ефективність вакцинації проти краснухи за період 1991–2007 рр.
(із презентації професора І.П. Колеснікової)

Тривалість захисту. Протективний імунітет, за загальними уявленнями, є довичним, хоча титри антитіл можуть бути нижчими. Дослідження стійкості імунітету після застосування вакцини КПК показали, що близько 97% щеплених залишалися серопозитивними до 15 років після вакцинації.

Побічні реакції. У разі використання моновакцини RA27/3 побічні прояви незначні, особливо в дітей. Більшість даних про побічну дію стосується комбінованої вакцини КПК. До найчастіших належать біль, гіперемія та ущільнення в місці ін'єкції. Також виникають незначне підвищення температури тіла, висип, лімфаденопатія, міалгія, парестезія. Гарячка понад 39,4 °С спостерігається у 5–15% неімунних осіб на 7–12-й день після введення вакцини КПК. Вважається, що в разі щеплення цією вакциною за більшість випадків гарячки відповідальний коровий компонент. Ураження суглобів рідко розвиваються в дітей (0–3%) і чоловіків, але часто трапляються серед підлітків і жінок; вони включають артралгії (25%) та артрит (10%), які зазвичай тривають від кількох днів до 2 тиж. Ці транзиторні реакції спостерігаються лише в неімунних осіб, для яких важливо отримати щеплення.

Оскільки вакцинація безпечна для осіб, у яких уже сформувався імунітет, немає потреби в серологічних дослідженнях до проведення щеплень. Хоча існує побоювання, що вакцинація проти краснухи дорослих жінок може призвести до хронічного артрити, результати масштабних епідеміологічних досліджень ролі вакцини RA27/3

у формуванні хронічного ураження суглобів не підтвердили. Тромбоцитопенія спостерігається рідко і реєструється з частотою один випадок на 30–40 тис. щеплених. Анафілактичні реакції після введення вакцини RA27/3 розвиваються рідко.

Протипоказання до вакцинації: алергійні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі.

Крім того, слід уникати вакцинації під час вагітності через теоретично можливий тератогенний ефект. Не зареєстровано випадків СВК у більше ніж 1000 неімунних щодо краснухи вагітних, які випадково були щеплені вакциною проти краснухи в ранні терміни вагітності, тому вакцинація не є показанням до переривання вагітності. Також немає потреби в проведенні скринінгу жінок щодо можливої вагітності перед щепленням. Планувати вагітність краще через 1 міс. після щеплення.

Вакцину проти краснухи не слід вводити особам з тяжким імунodefіцитом, у тому числі із вродженими порушеннями імунітету, злюкисніми новоутвореннями й особам, які отримують імуносупресивну терапію.

Вакцинацію осіб зі злюкисніми новоутвореннями або після трансплантації кісткового мозку можна здійснювати через 6 міс. після закінчення імуносупресивної терапії.

Наявність у крові специфічних антитіл може впливати на ефективність вакцинації. У зв'язку з цим особам, які отримували препарати крові, вводити вакцину проти краснухи слід не раніше ніж через 3 міс. Бажано утриматися від застосування препаратів крові щонайменше протягом 2 тиж. після вакцинації.

Детальніше щодо дотримання інтервалів між введенням препаратів крові й вакцин, які містять краснушний компонент, див. чинний наказ МОЗ України.

Профілактика контактних осіб. У разі контакту вагітної з хворим на краснуху необхідно серологічним методом визначити чутливість цієї жінки до інфекції. За наявності високих титрів специфічних IgG до закінчення інкубаційного періоду вона є імунною і плоду не загрожує інфікування. Якщо захисних антитіл немає, дослідження потрібно повторити через 4–5 тиж. За наявності сероконверсії жінці рекомендують переривання вагітності. Якщо під час другого дослідження не виявлені антитіла, проводять ще одне дослідження через 1 міс. (або 6 тиж. від моменту контакту).

Постконтактна пасивна профілактика краснухи не розроблена. Є повідомлення про народження дітей із СВК від матерів, які із профілактичною метою отримували препарати імуноглобуліну після контакту з хворим. Призначення вагітним препаратів імуноглобуліну може модифікувати перебіг краснухи без впливу на інтенсивність реплікації вірусу, а отже, не захищає плід. У зв'язку з цим використання їх з метою постконтактної профілактики краснухи не рекомендоване, оскільки наукових даних щодо ефективності високих доз препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну на сьогодні немає. Якщо вагітність неможливо перервати за жодних умов (наприклад, через релігійні переконання), препарати імуноглобуліну можна застосовувати.

Уведення вакцини контактним особам не запобігає розвитку захворювання і не впливає на перебіг природної інфекції.

Вакцинація осіб, які перехворіли. Хоча теоретично вакцинації підлягають лише особи, які не хворіли на краснуху, на практиці краще щеплювати всіх, тому що клінічний діагноз краснухи малоімовірний (за даними літературних джерел, у 50% клінічний діагноз краснухи не підтверджується серологічними методами), а проведення масового серологічного обстеження є занадто високовартісним і складним. Щеплення осіб, які раніше хворіли на краснуху, безпечно.

Згідно з наказом МОЗ України № 595 від 2011 р., перенесена краснуха (епідемічний паротит чи кір) не слугує протипоказанням до щеплення вакциною КПК. Якщо в анамнезі перенесені дві з названих хвороб, щеплення треба проводити лише моновакциною проти тієї інфекції, на яку дитина не хворіла.

2.13. Менінгококова інфекція

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Менінгококова інфекція залишається однією з провідних причин дитячої смертності в Україні, як і загалом у світі. Незважаючи на відносно невисокий рівень захворюваності, летальність при менінгококовій інфекції в Україні на сьогодні сягає 11–17%. Менінгокок зумовлює тяжкі інвазивні форми захворювання – гнійний менінгіт та менінгококцемію. В етіологічній структурі гнійних менінгітів в Україні менінгокок посідає 1-ше місце. Водночас досить поширена і безсимптомна колонізація збудником носоглотки людини – єдиного резервуару інфекції.

Neisseria meningitidis належить до родини *Neisseriaceae*. Менінгококи, які спричиняють менінгіт та менінгококцемію, вкриті полісахаридною капсулою. За антигенами полісахаридної капсули їх поділяють на 13 серогруп. Більшість випадків інвазивних форм інфекції спричинюють 6 серогруп менінгокока (А, В, С, W, X та Y). У різних регіонах переважання тих чи інших серогруп може відрізнитися. Так, у багатьох розвинених країнах переважають менінгококи серогрупи А й, останнім часом, серогрупи С. В Україні домінують менінгококи серогрупи В. Інші серогрупи збудника асоціюються зі спорадичними випадками інфекції. Відомо, що менінгококи можуть включати гени інших мікробів із навколишнього середовища, а також гени інших серогруп. Так, можлива трансформація менінгококів серогрупи В у серогрупу С і навпаки.

Здебільшого колонізація носоглотки супроводжується формуванням імунної відповіді та безсимптомним бактеріоносійством. Генералізована менінгококова інфекція виникає менше ніж в 1% безсимптомних бактеріоносіїв у разі порушення бар'єру слизових оболонок та потрапляння збудника в кровоносне русло. Провідним фактором патогенності менінгокока є ендотоксин (ліпополісахарид). Інвазія

збудника в кров призводить до вивільнення великої кількості ендотоксину, що відбувається не тільки під час руйнування мікроорганізмів, а й унаслідок їх масивного розмноження.

Розрізняють ендемічний та епідемічний типи поширення менінгокової інфекції. Для ендемічного типу характерні спорадичні випадки захворювання та періодичні спалахи інфекції. Більшість випадків інфекції у світі є спорадичними. Захворюваність на менінгокову інфекцію в різних регіонах становить близько 1–7 випадків на 100 тис. населення на рік. Щорічна захворюваність в Україні варіює від 7,5 до 11,8 випадку на 100 тис. дитячого населення. Епідемії менінгокової інфекції виникають на Африканському континенті, у країнах так званого менінгітного поясу», зумовлені переважно менінгококом групи А. Під час епідемії частота захворювання становить один випадок на 1000 осіб. Епідемії захворювання можуть виникати в умовах скупчення людей, наприклад серед паломників хаджу в Саудівській Аравії.

Передача інфекції відбувається повітряно-краплинним шляхом при близькому контакті. Основне джерело інфекції – бактеріоносії. Частота безсимптомного бактеріоносійства сягає 10% загалом у популяції, варіює від 2% у дітей віком до 2 років до 10–40% у підлітків і дорослих. Найвищий рівень бактеріоносійства спостерігається в гуртожитках студентів і новобранців. Захворювання частіше асоціюється із нещодавнім інфікуванням, ніж із бактеріоносійством. Інкубаційний період здебільшого короткий – 48–72 год. Під час обстеження членів родини хворих на менінгокову інфекцію встановлено, що 20–40% контактних осіб є носіями збудника, і тому ризик виникнення нових випадків інфекції зростає в 1000 разів. За даними досліджень, безсимптомне бактеріоносійство триває від 3 (серогрупа А) до 9 міс. (серогрупа В).

Захворюваність на менінгокову інфекцію залежить від особливостей збудника, організму людини та навколишнього середовища. Схильність до інфекції зумовлена віком пацієнта – пік захворюваності припадає на дітей першого року життя, до 40% інфекції виникає в дітей віком до 5 років із піком захворюваності в 3–6 міс. життя. Дещо менший пік захворюваності в підлітків і дорослих віком від 15 до 24 років. Однак останнім часом у розвинених країнах спостерігається тенденція до росту захворюваності на менінгокову інфекцію серед дорослого населення.

Фактори навколишнього середовища, що підвищують захворюваність, сприяють поширенню збудника або впливають на функцію назофарингеального слизового бар'єра. До них належать скупчені умови проживання, активне або пасивне тютюнокуріння, попередні ГРВІ.

Ризик захворювання зростає в осіб із *вродженими дефектами* антитілоутворення та системи комплементу, оскільки антитіла й компоненти комплементу надзвичайно важливі в імунному захисті від менінгокової інфекції. Вроджений дефіцит компонентів комплементу (С5–С9) мембрано-атакуючого комплексу, недостатня кількість пропердину та фактора В підвищують ризик інвазивної менінгокової інфекції у 250–600 разів порівняно із загальною популяцією внаслідок

док порушення ефективного лізису бактерій. Для осіб із вродженими дефектами системи комплементу також характерні рецидивні форми менінгококової інфекції. Специфічні антитіла до менінгокока відіграють важливу роль в опсонофагоцитозі бактерій. У пацієнтів із гіпогаммаглобулінемією та вродженим дефіцитом субкласу IgG2 зростає схильність до інвазивних форм менінгококової інфекції; найвища вона в осіб з аспленією.

Імунітет має типоспецифічний характер. Зрідка спостерігаються повторні захворювання, спричинені іншими серотипами збудника. Специфічні антитіла продукуються в організмі проти капсулярних полісахаридів, зовнішніх протеїнів клітинних мембран, ліпополісахариду. Бактерицидні антитіла надзвичайно важливі для фагоцитозу збудника, що проникає в кров. Дитина перших місяців життя може мати вроджений пасивний імунітет, отриманий від матері, який зникає у віці 5–6 міс., тому найуразливішими є діти віком 6–12 міс. Надалі у більшості осіб з'являються антитіла до основних серогруп збудника. Перехресні антитіла утворюються внаслідок носійства непатогенних нейсерій.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти менінгокока. Найефективнішим профілактичним заходом є вакцинація. П'ять серогруп менінгокока (А, В, С, Y, W135) відповідають майже за всі форми менінгококової інфекції в людини. На сьогодні вакцинацію можна проводити проти всіх п'яти серогруп. Нещодавно у Європі ліцензовано рекомбінантну вакцину проти менінгокока серогрупи В.

Понад 30 років у світі застосовують полісахаридні вакцини проти менінгокока. Двовалентні (серогрупи А і С) або чотиривалентні (серогрупи А, С, Y, W135) полісахаридні вакцини мають задовільну імуногенність у дорослих і дітей віком понад 2 роки. Кон'юговану вакцину проти менінгокока серогрупи С використовують у світі із 1999 р. На сьогодні ліцензовані також кон'югована вакцина проти менінгокока серогрупи А та чотиривалентна кон'югована вакцина проти менінгокока серогруп А, С, Y, W135. Кон'югована вакцина зумовлює адекватне продукування антитіл і формування імунологічної пам'яті в малюків, щеплених у віці 2–4 міс.; її можна застосовувати, починаючи із 2–3 міс. життя, з уведенням трьох доз на першому році життя або однієї дози вакцини в підлітковому віці. Полісахаридна вакцина проти менінгокока серогруп А і С може бути рекомендована для імунізації дітей віком понад 2 роки.

В Україні зареєстровані кон'югована чотиривалентна вакцина проти менінгокока серогруп А, С, Y, W135 та полісахаридна вакцина проти менінгокока груп А і С. Перша містить розчин очищених капсульних полісахаридів *N. meningitidis* серогруп А, С, Y та W135, індивідуально кон'югованих із білком-носієм (очищеним анатоксином *S. diphtheriae*).

Щеплення рекомендують проводити окремим групам підвищеного ризику розвитку тяжких фульмінантних форм інфекції

або для контролю спалахів інфекції, спричинених серогрупами мікроорганізмів, які містяться у вакцині.

Вакцинація за станом здоров'я показана пацієнтам із первинними та вторинними імунodefіцитами (дефект системи комплементу, аспленія, ВІЛ-інфекція), які мають високий ризик розвитку інвазивних форм менінгококової інфекції, у тому числі менінгіту. За можливості щеплення необхідно здійснювати за 10–14 днів до спленектомії. Вакцину можна вводити одночасно (у різні ділянки тіла) із вакцинами проти пневмококової та *Hib*-інфекцій, які також рекомендовані для цих пацієнтів.

У разі епідемічного спалаху генералізованих форм захворювання вакцинація рекомендована особам, які проживають на ендемічних територіях та в осередках інфекції, спричиненої менінгококом відповідної серогрупи.

Температурний режим зберігання. Вакцину слід зберігати за температури 2–8 °С, не заморожувати. Термін зберігання чотиривалентної вакцини проти менінгокока серогруп А, С, Y, W135 – 2 роки.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Чотиривалентну вакцину вводять внутрішньом'язово в дозі 0,5 мл. Рекомендована ділянка для щеплення – передньолатеральна поверхня стегна або найбільш щільна частина дельтоподібного м'яза залежно від віку та маси м'язів. Дітям віком від 9 до 23 міс. вводять дві дози по 0,5 мл з інтервалом не менше ніж 3 міс., особам віком від 2 до 55 років – одну дозу.

Ефективність вакцинації. Кон'югована вакцина проти менінгокока серогрупи С продемонструвала безпечність й ефективність у профілактиці менінгококової інфекції. Національна програма імунізації проти менінгокока серогрупи С вперше була впроваджена у Великій Британії в 1999 р., включала планову вакцинацію немовлят першого року життя і підлітків. За 10 років захворюваність на інвазивні форми менінгококової інфекції, спричинені менінгококом цієї серогрупи, знизилася на 97%. Ефективність вакцинації проти менінгокока серогрупи С варіювала від 75% в Австралії (після введення однієї дози вакцини дітям віком 12 міс. та підчищаючої імунізації всіх осіб віком до 20 років) до 96,8% у Канаді, де щеплення отримали 82,1% осіб віком від 2 міс. до 20 років. Як свідчать результати досліджень, вакцинація проти менінгокока серогрупи С забезпечує високий рівень захисту і знижує поширеність цієї серогрупи в популяції завдяки формуванню колективного імунітету. Однак тривалість захисту залежить від віку та є більшою в дітей старшого віку порівняно з немовлятами.

Побічні реакції. У разі використання чотиривалентної вакцини проти менінгокока серогруп А, С, Y, W135 побічні прояви незначні, особливо в дітей.

У ході клінічних досліджень у дітей віком від 9 до 18 міс. протягом 7 днів після вакцинації відзначалися болючість і гіперемія в місці ін'єкції, рідко – підвищення температури тіла, сонливість, погіршення апетиту. У дітей віком від 2 до 10 років спостерігали також болючість і гіперемію в місці ін'єкції, інколи – роздратованість, сонливість, ано-

рексію; у підлітків і дорослих найчастіше виникали біль у місці ін'єкції, головний біль і підвищена стомлюваність.

Протипоказання до вакцинації:

- відома гіперчутливість із системними проявами на компоненти вакцини, включаючи дифтерійний анатоксин, або на попереднє введення інших вакцин, які містили компоненти вакцини проти менінгокока;
- гострі інфекційні та неінфекційні захворювання, загострення хронічних захворювань (у цьому випадку щеплення проводять після одужання або в стадії ремісії).

Профілактика контактних осіб. Ризик розвитку інвазивних форм менінгокової інфекції суттєво вищий у близьких і рідних хворого або в дошкільних закладах, ніж загалом у популяції. Протимікробна профілактика дає змогу ефективно запобігати поширенню інфекції серед членів родини хворого, контактних осіб у дитячих дошкільних закладах й усіх осіб, які безпосередньо контактували зі слиною пацієнта (поцілунки, реанімація методом «рот у рот»). Оскільки ризик виникнення вторинних випадків хвороби в оточенні хворого найвищий у перші дні від початку захворювання, хіміопрофілактику необхідно призначати якомога швидше. Обстеження контактних осіб, зокрема бактеріологічне дослідження посівів із рото- й носоглотки, не завжди допомагає визначити потребу в проведенні хіміопрофілактики і затримує ефективний превентивний захід. Застосування антибіотиків дає змогу здійснити санацію носіїв *N. meningitidis*. З метою профілактики вторинних випадків менінгокової інфекції рекомендують призначати такі антибактеріальні препарати, як рифампіцин, цефтріаксон, ципрофлоксацин та азитроміцин.

Особам, які мали близький контакт із хворим на генералізовану форму менінгокової інфекції (у родині, дитячому садку, яслах, школі), проводять хіміопрофілактику: рифампіцин per os протягом 2 днів (у дозі 10 мг/кг 2 рази на добу); цефтріаксон внутрішньом'язово одноразово – дорослим у дозі 250 мг, дітям віком до 15 років – 125 мг; ципрофлоксацин per os одноразово (дорослим – 500 мг); азитроміцин одноразово в дозі 10 мг/кг. Розпочинати профілактику бажано якнайшвидше, протягом 24 год після виявлення першого випадку. Результати бактеріологічного дослідження змивів із дихальних шляхів контактних осіб не впливають на тактику проведення профілактичних заходів.

Хіміопрофілактику можна доповнити щепленням вакциною, що містить ту саму серогрупу менінгокока.

Вакцинація осіб, які переохворіли. Вакцинації підлягають особи із груп ризику.

2.14. Правець

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Правець – гостре, часто летальне захворювання, розвиток якого зумовлений дією надзвичайно сильного нейротоксину, що продукується *Clostridium tetani*. Мікроорганізм є убіквітарним, тому його поширеність у природі проконтролювати неможливо.

У світі щорічно від правця помирає понад 160 тис. осіб. Так, відповідно до оціночних даних, загальна кількість смертей від правця у світі в 2002 р. становила 213 тис. випадків, із них приблизно 180 тис. смертей новонароджених та 15–30 тис. смертей матерів.

Імунізація належить до вискоєфективних засобів профілактики, який забезпечує тривалий захист та рекомендується для всього населення.

Мета щеплення – створення індивідуальної несприйнятливості до збудника правця. Профілактику правця новонароджених у країнах, що розвиваються, здійснюють шляхом дворазового щеплення вагітних.

Активна імунізація населення України проти правця, яку проводять із 1960 р., забезпечила зниження загальної захворюваності у 8,5 рази.

У 1980-ті роки не відзначалося стійкої тенденції до подальшого її зниження – щороку на правець хворіло від 90 до 110 осіб (0,18–0,2 на 100 тис. населення). Із 1993 р., у зв'язку з напруженою епідемічною ситуацією в Україні стосовно дифтерії, значно активізувалася масова імунізація населення проти дифтерії та правця, що зумовило значне зниження захворюваності на правець – до 41 випадку (0,08 на 100 тис.) у 1998 р., причому у віковій групі до 14 років зареєстрований лише один випадок захворювання. Проте правець в Україні дотепер залишається важливою медичною та соціальною проблемою.

У середньому в Україні за останні 5 років летальність від правця перевищує 60%. Певною мірою це зумовлено порушеннями в проведенні як планової активної, так і активно-пасивної (після травми) імунізації, що не забезпечує необхідного захисного рівня протиправцевого імунітету, відсутністю належної санітарно-освітньої роботи та наявністю регіонів із високим ризиком зараження внаслідок контамінації ґрунтів паличкою правця (95–98%).

Відними воротами інфекції є випадкові рани, механічні й термічні поверхневі ушкодження шкіри, відмороження, опіки. Інкубаційний період варіює від кількох діб до 3 міс., частіше 10–14 діб, що залежить від місцевих (необроблена, розчавлена рана, наявність у ній сторонніх тіл, вогнищ некрозу, забруднення рани землею, асоціація палички правця з іншими мікроорганізмами, зокрема стрептококом) та загальних (переохолодження, перевтома, анемія, інфекційні захворювання) факторів. Що коротший інкубаційний період, то тяжчий є перебіг захворювання. Потрапивши в рану, паличка правця починає продукувати

сильний екзотоксин, який має дві фракції – тетаноспазмін (зумовлює судомні скорочення м'язів) і тетанолізін (зумовлює гемоліз еритроцитів). Тетаноспазмін належить до нейротоксинів й уражає ЦНС, зокрема передні роги спинного мозку й рухові ядра стовбура головного мозку. Унаслідок утворення вогнищ збудження рефлекторно уражаються м'язи, зумовлюючи типовий для правця симптом – їх ригідність. Токсин чинить дію на деякі внутрішні органи (міокард, печінку, легені) та вищі вегетативні центри стовбура головного мозку, що призводить до тахікардії, артеріальної гіпотензії, вираженої пітливості.

Специфічна терапія включає використання протиправцевої сироватки, яку вводять 2–3 доби поспіль, поступово знижуючи дозу. Вона ефективна як профілактичний засіб, оскільки нейтралізує лише токсин, який вільно циркулює в крові. На фіксований нервовою тканиною токсин жоден із сучасних препаратів не діє, тому протиправцеву сироватку треба вводити в перші 2–3 доби. Специфічна терапія включає і внутрішньовенне введення протиправцевого імуноглобуліну. У літературних джерелах зазначається сприятливий лікувальний ефект гомологічного антитоксину, тобто сироватки крові, одержаної від імунізованих або гіперімунізованих анатоксином донорів.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти правця. Для активної імунопрофілактики використовують анатоксини. Основою правцевого анатоксину є інактивованій токсин *S. tetani*.

Стандартне виробництво правцевого анатоксину передбачає культивування токсигенних штамів *S. tetani* в поживному рідкому середовищі, що сприяє продукуванню токсинів. Потім шляхом фільтрації поживного середовища виділяють токсин. Надалі отриманий токсин підлягає детоксикації формальдегідом, після чого в кілька етапів здійснюють його очищення і стерилізацію. Для підвищення імуногенності отриманий інактивованій токсин (анатоксин) адсорбують солями алюмінію та кальцію.

Ефективність анатоксинів виражається в міжнародних одиницях і визначається шляхом оцінювання виживаності імунізованих морських свинок або мишей після введення їм правцевого анатоксину. Відповідно до вимог ВООЗ, ефективність правцевого анатоксину має становити не менше ніж 40 МО (визначається на морських свинках або мишах) на одну дозу (0,5 мл) та, у крайньому разі, 40 МО (визначається на морських свинках) або 60 МО (визначається на мишах) на одну дозу правцевого анатоксину в комбінації з дифтерійним анатоксином та цільноклітинною кашлюковою вакциною.

Правцевий анатоксин може випускатися як моновакцина, але переважно використовується в комбінації з дифтерійним анатоксином (АДП; АДП-М) або у складі вакцин із кашлюковим компонентом, як із цільноклітинним (АКДП), так й ацелюлярним (АаКДП).

Температурний режим зберігання. Правцевий анатоксин є достатньо термостабільним, здатний витримувати дію температури до 20 °С протягом кількох місяців та зберігатися протягом кількох тижнів за температури 37 °С без значного зниження імуногенності. Однак він руйнується протягом 2 год за температури 56 °С.

Вакцини, що містять правцевий анатоксин, потрібно зберігати в температурному діапазоні 2–8 °С. Заморожені вакцини не слід використовувати через втрату імуногенності.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Схеми вакцинації проти правця можуть різнитися залежно від країни. Загальним правилом є отримання первинного вакцинного комплексу (трьох доз вакцини з мінімальним інтервалом 4 тиж.) та подальші ревакцинації. Першу ревакцинацію, згідно з календарем профілактичних щеплень, здійснюють у 18-місячному віці, але не раніше ніж через 12 міс. після введення третьої дози вакцини.

Дорослим ревакцинацію проводять кожні 10 років препаратом АДП-М. **Ефективність вакцинації.** У більшості вакцинованих захисний титр токсинонейтралізуювальних антитіл досягається після дворазового щеплення вакциною; уведення третьої дози забезпечує утворення захисного титру антитіл майже у 100% щеплених (рис. 2.5).

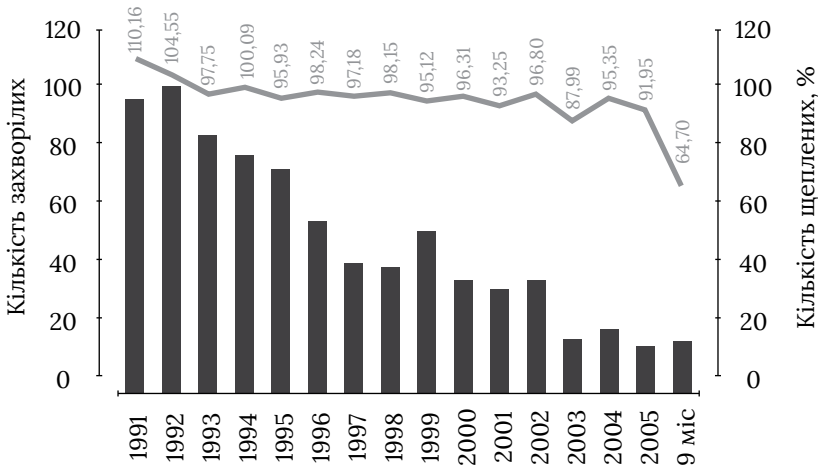


Рис. 2.5. Ефективність вакцинації проти правця протягом 1991–2006 рр.
(із презентації професора І.П. Колеснікової)

Згідно з результатами численних клінічних досліджень, ефективність вакцинації проти правця варіювала від 80 до 100%. За результатами подвійного сліпого контрольованого дослідження, проведеного в сільській місцевості Колумбії, правець новонароджених не виникав у дітей, матері яких отримали дво- чи триразове щеплення під час ва-

гітності. Навпаки, у контрольній групі невакцинованих матерів рівень смертності сягав 78 випадків на 1000 народжених живими. Аналогічне зниження частоти правця серед новонароджених відзначено й в інших країнах під час проведення масової імунізації.

Тривалість захисту варіабельна. Після триразового щеплення вакцинами АКДП/АаКДП немовлят протективний імунітет зберігається протягом 3–5 років. Надалі періодичні ревакцинації забезпечують захисний рівень антитіл упродовж усього життя. Результати досліджень свідчать про наявність імунологічної пам'яті протягом 25–30 років – уведення ревакцинальної дози правцевого анатоксину сприяє швидкому відновленню захисного рівня антитіл.

Побічні реакції. Правцевий анатоксин характеризується високою безпечністю, що дає змогу використовувати його в програмах профілактики правця новонароджених і породіль шляхом вакцинації вагітних у будь-якому триместрі.

Разом із тим приблизно у 25–85% щеплених правцевим анатоксином виникають *місцеві реакції* у вигляді почервоніння та болю; у рідкісних випадках утворюється інфільтрат, у край рідко (1–10 випадків на 1 млн уведених доз) – холодний абсцес. Незначні *загальні реакції* (підвищення температури тіла, відчуття дискомфорту) розвиваються у 0,5–1% щеплених. Ймовірність виникнення місцевих та загальних реакцій зростає разом зі збільшенням кількості раніше отриманих доз.

Частота розвитку анафілактичних реакцій на введення правцевого анатоксину не перевищує таку для інших вакцин (один випадок на 1 млн доз).

Варто зазначити, що частота несприятливих місцевих та загальних реакцій зростає з віком і значно вища в підлітків і дорослих. Так, за даними канадських спеціалістів, до 70% дітей після ревакцинації АДП у віці 4–6 років мають гіперемію в місці введення препарату та/або набряк діаметром понад 5 см. Частка місцевих реакцій зростає в міру збільшення кількості отриманих доз вакцин.

За реактогенністю АДП та АаКДП є рівнозначними.

Протипоказання до вакцинації: алергійні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі. Вагітність і лактація не є протипоказаннями до вакцинації проти правця.

Профілактику контактних осіб не проводять.

Вакцинація осіб, які перехворіли. Такі особи підлягають щепленню, оскільки перенесене захворювання не завжди супроводжується формуванням імунітету достатньої напруженості.

Екстрену профілактику правця на території України здійснюють згідно з наказом МОЗ України № 198 від 05.08.1999. Вона включає первинне хірургічне оброблення рани з одночасною специфічною імунопрофілактикою.

Екстрену імунопрофілактику проводять до 20-го дня від моменту отримання травми, враховуючи можливу тривалість інкубаційного періоду правця. Використовують правцевий анатоксин, комбіновані препарати АКДП, АДП, АДП-М залежно від віку та вакцинально-

го анамнезу, а також один із препаратів: протиправцевий людський імуноглобулін (ППЛІ) або, за його відсутності, кінську очищену концентровану протиправцеву сироватку (ППС). Якщо показана екстрена профілактика правця, можна використовувати комбіновані чотири-, п'яти- та шестикомпонентні вакцини.

Показання до екстреної профілактики правця:

- травми з порушенням цілості шкіри і слизових оболонок;
- відмороження та опіки будь-якого ступеня;
- позалікарняні аборти й пологи;
- гангрена та некроз тканин;
- проникні поранення травного тракту;
- укуси тварин.

Імунобіологічні препарати призначають диференційовано залежно від вакцинального анамнезу і характеру травми. Для зручності під час вибору тактики екстреної профілактики правця лікарю слід користуватися схемою, наведеною у табл. 2.2.

Класифікацію ран, від якої залежатиме вибір імунобіологічного препарату, наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.2. Схема вибору профілактичних засобів для екстреної специфічної профілактики правця
(витяг із наказу МОЗ України № 198 від 05.08.1999)

Попередні щеплення проти правця		Вікова група	Терміни, що пройшли після останнього щеплення	Препарати, які застосовують для профілактики		
Навність документів про щеплення	Курс щеплень будь-яким препаратом, що містить АП-анагтоксин			АП-анагтоксин ¹	ППЛІ ²	ППС
Є документальне підтвердження	Повний курс планових щеплень відповідно до віку	Діти і підлітки	Незалежно від терміну	Не вводять ³	Не вводять	Не вводять
	Курс планових щеплень без останньої ревакцинації ⁴	Діти і підлітки	Незалежно від терміну	0,5 мл	Не вводять	Не вводять
	Повний курс імунізації ⁴	Дорослі	Не більше 5 років	Не вводять	Не вводять	Не вводять
	Два щеплення ⁵	Дорослі	Більше 5 років	0,5 мл	Не вводять ⁶	Не вводять ⁶
Нещеплені	Одне щеплення	Усі вікові групи	Більше 5 років	1,0 мл	250 МО	3000 МО ⁷
		Усі вікові групи	Не більше 2 років	0,5 мл	Не вводять ⁶	Не вводять ⁶
		Діти віком до 5 міс. Інші вікові групи	Більше 2 років	1,0 мл	250 МО	3000 МО ⁷

Попередні щеплення проти правця		Вікова група	Терміни, що пройшли після останнього щеплення	Препарати, які застосовують для профілактики		
Навність документів про щеплення	Курс щеплень будь-яким препаратом, що містить АП-анатоксин			АП-анатоксин ¹	ППЛІ ²	ППС
		Діти віком до 5 міс.		Не вводять	250 МО	3000 МО
Немає документального підтвердження	В анамнезі не було прогипоказань до щеплення	Діти віком над 5 міс., підлітки, військовослужбовці, колишні військові		0,5 мл	Не вводять ⁶	Не вводять ⁶
	Інші контингенти	Усі вікові групи		1,0 мл	250 МО	3000 МО ⁷

Примітки:

- ¹ Замість 0,5 мл АП-анатоксину можна використовувати АДП-М, якщо необхідна планова вакцинація проти дифтерії цим препаратом.
- ² Застосовувати один із зазначених препаратів – ППЛІ або ППС (краще вводити ППЛІ).
- ³ При ранах, забруднених землею («інфікована рана»), якщо після попередньої ревакцинації пройшло більше ніж 5 років, вводять 0,5 мл АП-анатоксину.
- ⁴ Повний курс імунізації АП-анатоксином для дорослих складається з двох щеплень по 0,5 мл кожне з інтервалом 30–40 діб і ревакцинації через 6–12 міс. тією самою дозою. При скороченій схемі повний курс імунізації включає одноразову вакцинацію АП-анатоксином у подвоєній дозі (1,0 мл) та ревакцинацію через 1–2 роки дозою 0,5 мл, надалі – кожні 10 років.
- ⁵ Два щеплення за звичайною схемою імунізації (для дорослих і дітей) та одне щеплення при скороченій схемі імунізації для дорослих.
- ⁶ При ранах, забруднених землею («інфікована рана»), вводять ППЛІ або ППС.
- ⁷ Якщо локалізація рани дозволяє, АП-анатоксин краще вводити в уражену ділянку.

Усі особи, які отримали активно-пасивну профілактику, для завершення курсу імунізації та виключення повторного введення ППС, через 6–12 міс. повинні бути ревакциновані 0,5 мл АП-анатоксину.

Таблиця 2.3. Класифікація ран на потенційно схильні до інфікування («інфікована рана») та менше схильні до інфікування («неінфікована рана»)

Характеристика	«Інфікована рана»*	«Неінфікована рана»
Час від моменту травми	Понад 6 год	Менше ніж 6 год
Конфігурація рани	Колота рана, садно, розрив, ампутація, мацерація, відкритий перелом	«Лінійна рана» (вузька, довга, з рівними краями)
Глибина рани	Понад 1 см	До 1 см
Механізм нанесення рани	Вогнепальна, прокол, стиснення, опік, відмороження	Нанесена гострим предметом (ніж, скло та ін.)
Нежиттєздатні тканини	Є	Немає
Контамінація (грунт, фекалії, тканина, скалки та ін.)	Є	Немає

* До інфікованих ран також належать пупкова рана після пологів поза стаціонаром, позалікарняний аборт, проникні рани кишок, абсцеси, некрози, укуси.

Засоби екстреної профілактики не вводять:

- дітям і підліткам, які мають документальні підтвердження щодо проведених планових щеплень відповідно до віку, незалежно від часу, який пройшов від чергового щеплення;
- дорослим, які мають документальне підтвердження щодо проведення повного курсу вакцинації не більше ніж 5 років тому;
- особам, у яких за даними екстреного імунологічного контролю рівень правцевого анатоксину в сироватці крові становить понад 0,1 МО/мл (за даними біологічної реакції нейтралізації) або понад 0,5 МО/мл (титр РПГА 1 : 160 при активності діагностикуму 1 : 1280).

За необхідності проведення активно-пасивної профілактики одночасно із правцевим анатоксином, але в іншу ділянку тіла, вводять ППЛІ (250 МО) внутрішньом'язово, а за його відсутності – ППС (3000 МО).

Перед введенням ППС для виявлення чутливості до чужорідного білка обов'язково ставлять внутрішньошкірну пробу з робавленою (1 : 100) кінською сироваткою, яка міститься в коробці з препаратом (ампула маркована червоним кольором). Препарат вводять внутрішньошкірно в дозі 0,1 мл. **Пацієнтам із позитивною внутрішньошкірною пробю через 20 хв після ін'єкції (діаметр набряку та гіперемії в місці ін'єкції – 1 см і більше) введення ППС протипоказане!** Якщо внутрішньошкірна проба негативна, підшкірно вводять 0,1 мл нерозбавленої сироватки, а за відсутності реакції через 30 хв – решту дози.

Побічні реакції. ППЛІ малореактогенний. На введення ППС можливі алергійні реакції негайного типу, що можуть розвиватися одразу (через кілька годин після введення) або бути відстроченими (через 2 тиж. й пізніше). Вони проявляються сироватковою хворобою (підвищення температури тіла, висип, свербіж, біль у суглобах, збільшення лімфатичних вузлів, печінки та селезінки). Пацієнти, яким вводили ППС, потребують спостереження протягом 1 год.

2.15. Поліомієліт

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Поліомієліт – інфекційне захворювання, спричинюване поліовірусом I-III серотипів, клінічна картина якого варіює від неспецифічних симптомів до млявих паралічів із можливою подальшою інвалідністю.

Єдиним джерелом інфекції є людина (хворий чи вірусоносії). Також поліовірус здатний тривалий час зберігатися в стічних водах. При незадовільних санітарних умовах поліовірус поширюється переважно фекально-оральним шляхом, тоді як повітряно-краплинний шлях передачі, ймовірно, переважає в разі високого рівня санітарно-гігієнічних умов. Однак у більшості випадків спостерігається змішаний шлях передачі.

До впровадження вакцинації фактично всі діти інфікувалися поліовірусом і приблизно в одного із 200 сприйнятливих осіб розвивався паралітичний поліомієліт.

У 2009 р. всього 23 країни зареєстрували один або більше випадків захворювання, спричинених диким поліовірусом. Із них чотири країни належать до ендемічних (Афганістан, Індія, Нігерія і Пакистан).

В Україні протягом 1991–1996 рр. спостерігалася висока захворюваність на поліомієліт. За цей період було зареєстровано 36 випадків захворювання. Ослаблення вакцинального контролю може призвести до відновлення захворювання. Таким прикладом є результат припинення вакцинації протягом 3 років у Чечні (Російська Федерація), коли в 1995 р. було зареєстровано 143 випадки паралітичного поліомієліту.

Мета імунізації – ліквідація поліомієліту на планеті з подальшою відміною відповідного щеплення. Із 1993 р. в Західній півкулі припинено циркуляцію диких штамів поліовірусу і випадки захворювань на поліомієліт не реєструються.

Здебільшого поліовірусна інфекція перебігає безсимптомно; відзначається лише реплікація збудника в травному тракті. Проте після інкубаційного періоду, який у середньому становить 7–10 днів (від 4 до 35 днів), майже у 24% інфікованих з'являються такі клінічні ознаки, як гарячка, головний біль і фарингіт. Паралітичний поліомієліт розвивається у менше ніж 1% випадків унаслідок проникнення вірусу в ЦНС, де відбувається його реплікація в клітинах передніх рогів (моторні нейрони) спинного мозку. Залежно від ступеня ураження моторних нейронів виникає тимчасовий чи постійний параліч.

У рідкісних випадках деструкція клітин стовбура головного мозку призводить до паралічу дихальних м'язів і навіть зупинки дихання. Типовим проявом паралітичного поліомієліту є гострий м'явий параліч кінцівок, переважно нижніх; зазвичай він асиметричний, зі збереженою чутливістю, стійкий.

Летальність серед хворих на паралітичний поліомієліт варіює від 2 до 20%, але істотно вища при бульбарних формах, особливо серед підлітків і дорослих.

В Україні у 2015 р. було виділено високодивергентний вакциноспоріднений поліовірус (ВСПВ) І серотипу від двох дітей із діагностованим гострим м'явим паралічем. Випадки не пов'язані один з одним, зареєстровані в різних районах Закарпатської області. Поліовірус був виявлений Національною поліовірусною лабораторією (ДЗ «Український центр моніторингу та контролю за захворюваннями МОЗ України», м. Київ) та ідентифікований як циркулюючий ВСПВ (цВСПВ) І серотипу регіональною референс-лабораторією ВООЗ 28 серпня 2015 р. Результати дослідження підтверджені Глобальною референс-лабораторією з поліовірусів CDC в Атланті (США).

Ідентифіковані цВСПВ є рідкісними формами поліовірусу, які виникають лише за умови низького рівня охоплення щепленнями, що відзначався останніми роками. Низький рівень популяційного імунітету дає змогу вакцинному штаму вірусу циркулювати й набувати патогенних

властивостей дикого поліовірусу. Генне секвенування виявило високий рівень дивергентності цього вірусу від оригінального вакцинного вірусу: 26 мутацій в одному випадку і 20 – в іншому. Більше того, випадки мали 18 однакових мутацій, що вказує на їх спільне походження і що виявлений вірус уже мав змогу циркулювати протягом майже 2 років.

Ці два випадки свідчать про активну передачу ВСПВ I серотипу в Україні й трактуються як спалах поліомієліту.

Оскільки між диким поліовірусом та цВСПВ немає відмінностей з точки зору пов'язаного з ними клінічного захворювання, існує високий ризик подальшого виникнення випадків поліомієліту. Цей вірус може поширитися на інші території України та сусідні країни, якщо його передачу не буде негайно зупинено шляхом проведення додаткової вакцинації. Ситуація, що склалася в Україні, загрожує всій Європі втратою статусу регіону, вільного від поліомієліту, який було досягнуто у 2002 р., а також ставить під загрозу успішне виконання Глобальної ініціативи з викорінення поліомієліту, яке очікувалося в найближчому майбутньому.

Популяційний імунітет проти поліомієліту в Україні є надзвичайно низьким. У 2014 р. лише 50% дітей віком до 1 року отримали повний курс вакцинації проти поліомієліту та інших вакцинокерованих захворювань. Через постійне зниження рівня охоплення щепленнями із 2009 р. кількість невакцинованих дітей швидко зросла до приблизно 1,5–1,8 млн осіб.

У 2015 р. й на початку 2016 р. в Україні проведено три національні раунди вакцинації як засіб реагування на спалах поліомієліту з використанням ОПВ.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти поліомієліту. Оральна поліомієлітна вакцина містить атенуйовані штами вірусу поліомієліту I–III серотипів, які вирощують на культурі епітеліальних клітин нирок мавп або диплоїдних клітин людини. Стабілізатором є розчин магнію хлориду або сахароза, консервантом – канаміцин.

На додаток до тривалентної ОПВ (тОПВ), яку використовують у багатьох країнах для планового чи додаткового щеплення, моновалентні ОПВ проти поліовірусу I серотипу (мОПВ I) і III серотипу (мОПВ III) ліцензовані у 2005 р. для використання в окремих країнах.

У 2009 р. були ліцензовані дві бівалентні (I серотип і III серотип) ОПВ (бОПВ). Вакцини мОПВ і бОПВ використовують насамперед для масових кампаній вакцинації населення в разі виникнення спалахів поліомієліту та в ендемічних країнах.

Стандартні рівні поліовірусу в ОПВ, відповідно до вимог ВООЗ, такі: для вірусу I серотипу $\geq 10^{6.0}$ інфекційних одиниць на дозу; II серотипу – $10^{5.0}$, III серотипу – $10^{5.8}$ інфекційних одиниць на дозу.

Імунна відповідь на ОПВ подібна до відповіді, що індукується природною поліовірусною інфекцією, включаючи формування се-

креторних антитіл у травному тракті. Вважається, що сформований місцевий імунітет у кишках здатний запобігти інфекції, спричиненій дикими штамми поліовірусу, та їх поширенню фекально-оральним шляхом серед населення. Оскільки ослаблений поліовірус, що входить до складу ОПВ, конкурує із циркулюючими дикими штамми вірусу поліомієліту за місця прикріплення, ОПВ є вакциною вибору для контролю епідемій та щеплення дітей на територіях, де реєструються випадки захворювань на поліомієліт. Незначний ризик розвитку ВАПП у щеплених – це відносний недолік вакцини. Найбільший ризик захворювання спостерігається при першому введенні ОПВ (один випадок на 700 тис. доз); при повторному введенні частота значно нижча (один випадок на 6,9 млн доз).

Виділення вакцинних штамів поліовірусу з фекаліями після введення ОПВ може призвести до інфікування осіб, які перебувають у тісному контакті зі щепленим. Така непрямая імунізація невакцинованих осіб зумовлює формування протективного імунітету в значно більшій кількості людей, ніж унаслідок власне щеплення. Однак непрямое інфікування створює можливість, хоча і надзвичайно малу, розвитку ВАПП у контактних осіб, переважно в дорослих.

Первинний курс вакцинації складається із чотирьох доз: три дози ОПВ – з мінімальним інтервалом 4 тиж., четверта доза – через 12–18 міс. після введення третьої. В ендемічних регіонах ОПВ призначають новонародженим (ОПВ–0), щоб захистити їх у перші місяці життя; ця доза є додатковою і не зараховується до курсу первинної вакцинації.

ОПВ вводять у ротову порожнину стерильною піпеткою або шприцем за 1 год до їди. Запивати вакцину, їсти та пити протягом 1 год після щеплення не дозволяється. У разі зригування або блювання дитині потрібно дати другу дозу; якщо і в цьому випадку відбулося зригування, нову дозу слід вводити лише під час наступного відвідування.

Інактивована поліомієлітна вакцина містить інактивовані формаліном дикі штамми вірусу поліомієліту трьох серотипів, які попередньо культивують на диплоїдних клітинах людини.

Уведення ІПВ зумовлює формування імунітету до всіх трьох серотипів поліовірусу, який триває щонайменше 10 років, і зменшення фарингеальної та фекальної екскреції вірусу поліомієліту порівняно з невакцинованими особами. ІПВ не застосовують для контролю епідемій і дуже обмежено застосовують на територіях, де реєструються випадки захворювань на поліомієліт. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, на територіях, де реєструються випадки поліомієліту, спричиненого дикими штамми вірусу, вводити ІПВ можна лише пацієнтам із первинними чи вторинними імунодефіцитами, яким протипоказане застосування живих вакцин, а також особам, які перебувають з ними у тісному контакті.

ІПВ виробляють у вигляді моновакцини та комбінованих вакцин з АКДП.

У разі застосування моновакцини ІПВ первинний курс вакцинації складається з трьох доз: дві перші – з мінімальним інтервалом 1 міс., третя доза – через 12–18 міс. після другої.

Моновакцини ІПВ вводять підшкірно чи внутрішньом'язово.

З метою профілактики розвитку ВАПП у дітей для першого щеплення застосовують ІПВ.

Температурний режим зберігання. ОПВ зберігають тривало за температури -20 °С (у морозильній камері). Як продемонстрували результати досліджень, численні повторні цикли розморожування-заморожування не впливають на властивості вакцини. Після розморожування вакцина може зберігатися протягом 6 міс. у холодильнику за температури від 2 до 8 °С.

ІПВ необхідно зберігати за температури від 2 до 8 °С (у холодильнику). Не заморожувати. Захищати від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці. Багатодозовий флакон після відкриття слід використати негайно.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Детальніше про особливості схем вакцинації проти поліомієліту – див. відповідний наказ МОЗ України.

Ефективність вакцинації. ОПВ моделює інфекційний процес і формує тривалий гуморальний та місцевий імунітет до трьох серотипів вірусу поліомієліту в 90–95% щеплених уже після введення другої дози.

Після первинного триразового щеплення ІПВ рівень сероконверсії проти всіх трьох серотипів поліовірусу сягає 99%, тривалість імунітету – не менше ніж 10 років.

Побічні реакції. Після введення ОПВ може спостерігатися поствакцинальний параліч як наслідок можливого відновлення вірулентності вірусу в організмі щепленої або нещепленої особи, яка перебуває у близькому контакті із нещодавно щепленою дитиною. Ускладнення може виникати в інтервалі від 4 до 8 тиж. після щеплення.

Згідно з даними АСІР, загальний ризик розвитку поствакцинального паралічу приблизно оцінюють як один випадок на 2,4 млн щеплених. Однак після першої дози ризик вищий – один випадок на 750 тис. осіб.

Найчастішими побічними реакціями після введення ІПВ є місцеві реакції і гарячка (близько 20 і 10% відповідно).

Протипоказання до вакцинації. ІПВ протипоказана особам з алергічними реакціями на вакцину або її компоненти в анамнезі.

ОПВ протипоказана:

- особам із гіперчутливістю до будь-якого компонента вакцини, вираженою реакцією на попереднє введення;
- у випадку захворювань, що супроводжуються підвищенням температури тіла, або гострих інфекційних захворювань (щеплення слід відкласти);
- при первинних та/або вторинних імунodefіцитах (унаслідок імуносупресивної терапії, ВІЛ-інфекції), а також особам, які перебувають у тісному контакті із хворими дітьми;
- при лейкозі, лімфомі або інших злоякісних новоутвореннях;
- при алергії на стрептоміцин, неоміцин, поліміксин В.

Профілактика контактних осіб. В осередку поліомієліту ОПВ повинні отримати всі нещеплені, які перебувають у контакті з хворими, й особи з невідомим вакцинальним статусом.

Згідно з наказом МОЗ України в осередку поліомієліту щеплення проводять дітям віком до 15 років незалежно від їх вакцинального статусу для підчищаючої імунізації. Вакцину вводять 1 або 2 рази з інтервалом 1 міс. залежно від епідемічної ситуації.

2.16. Пневмококова інфекція

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

S. pneumoniae залишається провідною причиною дитячої смертності у світі. Експерти ВООЗ підрахували, що пневмокок відповідальний більш як за півмільйона смертей дітей віком до 5 років; понад 90% цих смертей припадає на країни, що розвиваються. *S. pneumoniae* спричинює такі інвазивні захворювання, як пневмонія, гнійний менінгіт, бактеріємія, а також гострий середній отит, синусит та інші захворювання різної локалізації в усіх вікових групах населення планети.

Водночас пневмокок – представник нормальної мікрофлори носоглотки. Пневмококова інфекція майже не виникає без попередньої колонізації носоглотки (назофарингеального носійства); це необхідна умова патогенезу. Носоглотка є основним резервуаром, де відбувається селекція стійких до антибіотиків штамів пневмокока. Значний рівень назофарингеального носійства, що варіює від 27% у розвинених країнах до 85% у країнах, що розвиваються, і високий індекс скупченості притаманні маленьким дітям; ця вікова група вважається основним джерелом та найбільш важливим вектором для горизонтального поширення пневмококів у популяції.

За нашими даними, рівень назофарингеального носійства *S. pneumoniae* у дітей віком від 6 міс. до 5 років становить 50,4% (Ді 95% 47,4–53,4) й істотно залежить від соціальної активності дітей та їх сибсів (рис. 2.6).

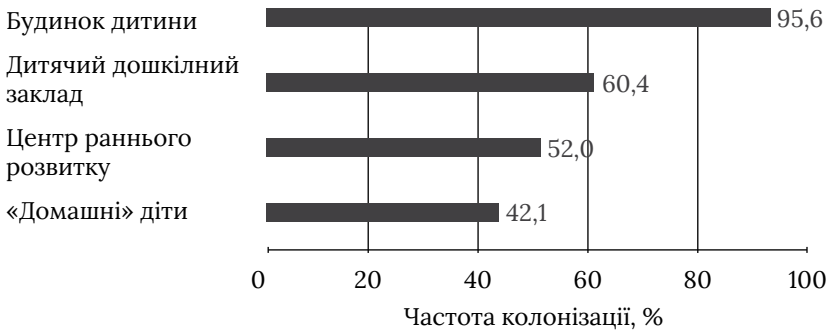


Рис. 2.6. Частота назофарингеального носійства пневмокока залежно від соціальної активності дітей

(Л.І. Чернишова, А.М. Гільфанова, А.В. Бондаренко та ін., 2014)

Активация і розмноження пневмококів відбуваються в разі зміни умов колонізації, наприклад при ГРВІ.

За антигенною структурою полісахаридної капсули розрізняють понад 90 серотипів (імунологічних варіантів) пневмококів, які поділяють на 46 серогруп. Усі вони є потенційно патогенними, але тяжкі інвазивні інфекції спричинюють приблизно 20 із них. Вважається, що 80–90% інвазивних пневмококових захворювань у дітей віком до 5 років зумовлені 13–15 серотипами *S. pneumoniae*.

Планування національних програм імунізації має ґрунтуватися на місцевій чи регіональній оцінці розподілу серотипів пневмокока в різних вікових групах.

Основну частину патогенних штамів пневмокока, виділених із носоглотки дітей, складають серотипи 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F та 23F. За нашими даними (обстежено 900 здорових дітей віком 6 міс. – 5 років, 2013–2014 рр.), переважали 5 серотипів пневмокока (рис. 2.7).

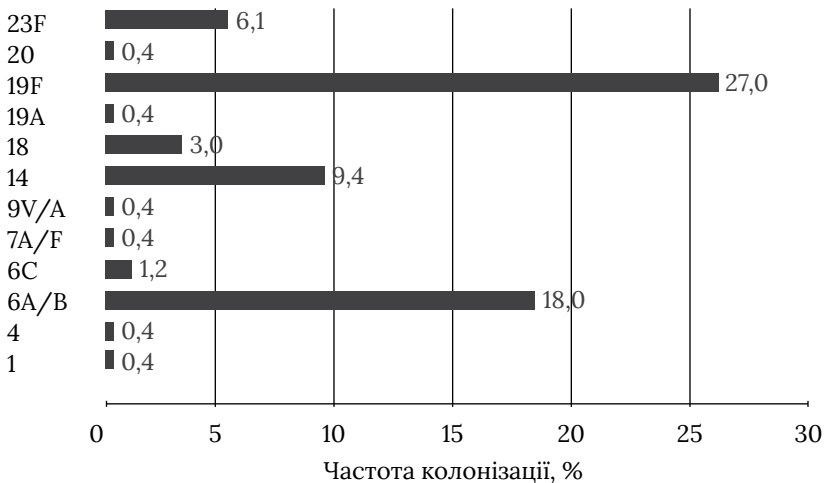


Рис. 2.7. Розподіл серотипів капсульних штамів *S. pneumoniae* (n = 244) у здорових дітей віком до 5 років при назофарингеальному носійстві
(Л.І. Чернишова, А.М. Гільфанова, А.В. Бондаренко та ін., 2014)

Серотипи 6В, 9V, 14 та 19F зазвичай нечутливі до пеніциліну. За нашими даними, пневмококи, виявлені в носоглотці дітей раннього і молодшого віку, резистентні до багатьох антибіотиків. Серотипи 23F, 18, 19F, 6А, 6В, 14 асоційовані з мультирезистентністю до антибіотиків (Л.І. Чернишова, А.М. Гільфанова, А.В. Бондаренко та ін., 2014). Частота носійства сягає піку в перші 2 роки життя, а потім знижується.

Згідно з результатами наших досліджень, частка ізолятів із серотипами, які могли перекриватися ПКВ13, становила загалом 65,5%:

від 52,7% у «домашніх» дітей до 92,6% у вихованців будинків дитини. З віком покриття ПКВ13 штамів пневмококів, виділених із носоглотки, збільшувалось у всіх когортах дітей із різною соціальною активністю.

При пневмококових менінгітах у дітей віком до 5 років пейзаж серотипів збудника був досить широкий, але кожний третій випадок (30,5%) гнійного менінгіту спричинювали пневмококи серогрупи 6. У разі назофарингеального носійства ця серогрупа також займає значне місце – 16,1%. Вакцина ПКВ13 перекриває 64,7% серотипів, які спричинюють пневмококовий менінгіт.

Більшість пневмококових менінгітів у дітей були спричинені тими самими серотипами пневмококів, які визначалися при назофарингеальному носійстві. Лише у 8% випадків з ліквору виділили інші серотипи пневмококів.

Засоби і методи профілактики

Історія застосування вакцин з метою профілактики пневмококових захворювань налічує близько 30 років. У 80-х роках ХХ ст. було створено першу полісахаридну пневмококову вакцину (ППВ), яка містить очищені полісахариди 23 серотипів пневмокока (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9В, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F і 33F). На сьогодні ця вакцина має найбільший склад серотипів пневмокока, що перекриває основні серотипи збудника, які спричинюють інвазивні захворювання в дорослих. Імунітет індукується переважно внаслідок стимуляції В-клітин, які вивільняють ІgМ без допомоги Т-клітин. Імунітет зберігається не впродовж усього життя, тому повторну вакцинацію потрібно проводити кожні 5–6 років.

У дітей віком до 2 років здатність виробляти антитіла до полісахаридних антигенів знижена, а колонізація пневмококом висока. Усе це пояснює підвищену сприйнятливість їх до пневмококової інфекції та низьку ефективність полісахаридних вакцин. Для захисту дітей раннього віку від пневмококової інфекції було створено кон'юговану пневмококову вакцину. У процесі кон'югації з білком-носієм (правцевий або дифтерійний анатоксин, що втрачає активність унаслідок кон'югації) вдалося досягти адекватної імунної відповіді на введення антигенів різних серотипів пневмокока в дітей молодшого віку. Таке поєднання стимулювало Т-клітинну відповідь, що дало змогу отримати повноцінні антитіла та В-клітини пам'яті. Окрім того, це зумовлює формування імунітету слизової оболонки і довічного протективного імунітету після введення кількох доз вакцини. Основний недолік кон'югованих вакцин – захист лише від тих серотипів, які містяться у вакцині. Якщо дитина зазнає впливу інших серотипів збудника, вона не отримує жодного захисту.

Першу семивалентну вакцину проти пневмокока (ПКВ7) було введено в календар щеплень США у 2000 р. Її використання її для планової імунізації дало змогу на 95% знизити частоту інвазивних пневмококових захворювань, спричинюваних вакцинними серотипами, в дітей молодшого віку. Крім того, було продемонстровано зниження

частоти захворювань серед невакцинованих груп населення завдяки популяційному імунітету, зменшенню кількості бактеріоносіїв та обмеженню передачі збудника в популяції.

У 2009 р. було створено десятивалентну ПКВ (ПКВ10), в якій кон'югатом став протеїн D нетипованої гемофільної палички (Ні). Такий вибір зумовлений тим, що серед бактеріальних збудників від 20 до 50% випадків гострого середнього отиту спричинює пневмокок, ще приблизно 30% – нетипована гемофільна паличка, тобто причиною майже 80% випадків захворювання можуть бути ці два патогени.

Із 2009 р. Європейська комісія надала дозвіл на застосування на всій території Європейського союзу 13-валентної вакцини проти пневмокока (ПКВ13).

Для контролю за пневмококовою інфекцією ВООЗ рекомендує включення ПКВ у програми імунізації дітей у всьому світі, що вже зробила 141 країна, зокрема 133 – для планової вакцинації (2017). Цей крок дав змогу знизити рівень захворюваності та безсимптомного носійства в усіх вікових групах унаслідок формування колективного імунітету. В Україні ПКВ доступні на приватному ринку; їх включення до календаря профілактичних щеплень для планової імунізації дітей віком до 5 років широко обговорюється і є пріоритетним.

Щороку кілька країн уводять ПКВ у календарі вакцинації.

Температурний режим зберігання. Вакцину потрібно зберігати в холодильнику за температури від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Вакцина зберігає стабільність протягом 4 днів за температурі до 25 °С. По закінченні зазначеного терміну її слід використати або утилізувати. Цією інформацією повинні керуватися працівники галузі охорони здоров'я в разі тимчасових коливань температури.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. ПКВ13 рекомендується для всіх дітей віком від 6 тиж. до 59 міс. Схема щеплень варіює залежно від віку і фірми-виробника (табл. 2.4).

Таблиця 2.4. Схеми вакцинації ПКВ13

Вік початку вакцинації	Доза	Кількість доз	Схема
Від 2 до 6 міс.	0,5 мл	3 + 1 (ре-вакцинація)	Три дози з інтервалом не менше ніж 1 міс.; першу дозу зазвичай уводять у віці 2 міс., четверту дозу (ревакцинація) – на другому році життя, оптимально у віці 12–15 міс.
Від 7 до 11 міс.	0,5 мл	2 + 1 (ре-вакцинація)	Дві дози з інтервалом не менше ніж 1 міс., третя доза (ревакцинація) – на другому році життя

Вік початку вакцинації	Доза	Кількість доз	Схема
Від 12 до 23 міс.	0,5 мл	2	Дві дози з інтервалом не менше ніж 2 міс.
Від 2 до 5 років	0,5 мл	1	1 доза одноразово*

* Вакцину не слід вводити внутрішньом'язово пацієнтам із тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями коагуляції, яким можуть бути протипоказані внутрішньом'язові ін'єкції, але можна вводити підшкірно, якщо потенційна користь явно перевищує ризик від застосування вакцини.

Ефективність вакцинації. Планова імунізація немовлят проти пневмококової інфекції сприяла значному зниженню захворюваності та смертності від хвороб, спричинюваних пневмококом.

У Великій Британії впровадження ПКВ13 зумовило зниження захворюваності гнійними бактеріальними плевритами на 74%. Значне зменшення кількості випадків назофарингеального носійства 19A і 7F спостерігалось протягом 1 року після її впровадження. Отже, наслідком вакцинації ПКВ13 є зменшення кількості носіїв вакцинних серотипів пневмокока, що, своєю чергою, знижує захворюваність на пневмококові інфекції у вакцинованих дітей, а також у невакцинованих дітей і дорослих за рахунок зниження частоти циркуляції пневмокока в популяції. Цей феномен називають *ефектом популяційного захисту*.

Експерти ВООЗ вважають, що ПКВ13 і ПКВ10 мають подібну дію, і рекомендують вибирати одну з них залежно від того, які серотипи збудника найбільше поширені в країні.

За нашими даними, ПКВ13 може бути ефективною стосовно майже 60% серотипів пневмококів, які спричинюють гнійні менінгіти в дітей віком до 1 року в Україні, до 85% серотипів пневмококів, які зумовлюють розвиток гнійних менінгітів у дітей віком 3–5 років, і 88% серотипів пневмококів, які виділяються при назофарингеальному носійстві у вихованців будинків дитини (Л.І. Чернишова, А.М. Гільфанова, А.В. Бондаренко та ін., 2014).

Побічні реакції. Згідно з даними ВООЗ, результати клінічних досліджень і епідемічній нагляд у країнах, які впровадили в практику кон'юговані вакцини, не виявили будь-яких суттєвих проблем стосовно їх безпечності.

Протипоказання до вакцинації:

- підвищена чутливість до допоміжних речовин та/або дифтерійного анатоксину;
- гострі інфекційні та неінфекційні захворювання, загострення хронічних захворювань (у цих випадках вакцинацію проводять після одужання або в стадії ремісії).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Даних щодо введення ПКВ13 вагітним немає, тому щеплення слід уникати. Дослідження на тваринах не показали безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Невідомо, чи виділяється ПКВ13 із грудним молоком.

Показання до вакцинації. ППВ23 рекомендують застосовувати в дорослих віком 65 років і більше (особливо тих, які мешкають у будинках для людей похилого віку), а також в осіб віком від 2 до 64 років, які мають фактори ризику тяжкого перебігу інвазивних пневмококових захворювань. До груп ризику належать діти й дорослі з:

- анатомічною та функціональною аспленією;
- серпоподібноклітинною анемією;
- нефротичним синдромом, хронічною нирковою недостатністю;
- хронічними кардіореспіраторними захворюваннями;
- цукровим діабетом;
- цирозом печінки;
- алкоголізмом;
- кохлеарними трансплантатами;
- ВІЛ-інфекцією;
- первинними імунodefіцитами;
- патологією, асоційованою з імуносупресією (хвороба Ходжкіна, лімфома, міелома, імуносупресія внаслідок трансплантації органів).

За можливості, вакцину потрібно ввести не менше ніж за 10–14 діб до спленектомії та початку імуносупресивної терапії.

У разі застосування ППВ23 пацієнтам із груп ризику показана ревакцинація через 3–5 років (через 3 роки – дітям віком до 5 років, через 5 років – пацієнтам віком 10 років і більше) унаслідок доволі швидкого зниження титру антитіл.

3 вересня 2014 р. CDC рекомендує застосовувати обидві вакцини – як полісахаридну (ППВ23), так і кон'юговану (ПКВ13). Дітям віком понад 2 роки потрібно вводити ППВ23 не раніше ніж через 8 тиж. після завершення всіх рекомендованих доз ПКВ13. Одну дозу ПКВ13 вводять через 1 рік пацієнтам, які раніше отримали більше ніж одну дозу ППВ23. Дітям, не щепленим ППВ23, спочатку слід ввести одну дозу ПКВ13, а потім (з інтервалом не менше ніж 8 тиж.) – одну дозу ППВ23. Згідно з інструкцією для використання, ПКВ13 можна застосовувати в будь-якому віці із 6-го тижня життя.

Пневмококові вакцини можна вводити одночасно з вакциною проти грипу (але в різні ділянки тіла) та вакцинами, передбаченими календарем профілактичних щеплень, окрім БЦЖ. Вакцину вводять тільки внутрішньом'язово в передньобічну поверхню стегна (дітям віком до 2 років) або в дельтоподібний м'яз плеча (дітям віком понад 2 роки).

2.17. Ротавірусна інфекція

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Ротавіруси є найпоширенішою причиною гострої діареї в дітей молодшого віку у світі. В Україні вони спричинюють понад 40% гострих гастроентеритів, які потребують госпіталізації, у дітей віком до 5 років (Л.І. Чернишова та ін., 2011). Загалом до досягнення 5-річного віку понад 95% дітей хворіють на ротавірусну інфекцію. Можливими наслідками тяжкого перебігу захворювання за відсутності лікування є виражена дегідратація, дисбаланс електролітів та гіповолемія, циркуляторний колапс і смерть. За оцінками ВООЗ (2017), щорічно від діареї, якій можна було б запобігти методом вакцинації, помирає 527 тис. дітей віком до 5 років (одна дитина щохвилини!); більшість із них проживає в країнах із низьким рівнем життя.

Ротавірусна інфекція є «демократичною» хворобою: страждають як багаті, так і бідні. Основний механізм зараження – фекально-оральний. Виділення великої кількості віріонів із фекаліями (1000 на 1 г) розпочинається ще до появи клінічних симптомів і продовжується після одужання хворих. Контаміновані речі (іграшки, горщики, ліжка) залишаються джерелом інфекції протягом багатьох днів/тижнів. Механізм зараження зберігається попри посилені санітарно-гігієнічні заходи. Ротавірусна інфекція є найчастішою причиною нозокоміальних діарей у дітей через високу стійкість ротавірусів у зовнішньому середовищі лікувальних закладів.

Незважаючи на значне різноманіття генотипів ротавірусу, розвиток більшості випадків захворювання в людини спричинюють 5 із них: G1, G2, G3, G4 та G9. За даними Л.І. Чернишової (2011), збудником діарей у лікарнях м. Одеси найчастіше був генотип G1 (39%), м. Києва – генотип G4 (52%).

Найефективнішим методом профілактики на сьогодні вважається вакцинація.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти ротавірусної інфекції. У 1999 р. високоефективна ротавірусна вакцина RotaShield™, ліцензована для застосування в США, була вилучена з ринку менше ніж за рік після її впровадження через імовірний зв'язок із розвитком інвагінації кишок. У 2006 р. було видано ліцензії на дві нові живі атенуйовані ротавірусні вакцини для перорального застосування: моновалентну ротавірусну вакцину на основі ослаблених людських ротавірусів (zareєстрована в Україні у 2008 р.) та п'ятивалентну рекомбінантну вакцину на основі генетично модифікованих бичачих і людських ротавірусів. У ході великих клінічних досліджень, проведених у промислово розвинених країнах Західної Європи та Латинської Америки, обидві вакцини продемон-

стрували дуже хороші показники безпечності й ефективності. Ретельний моніторинг застосування вакцин не виявив будь-якого підвищення ризику інвагінації кишок серед щеплених. Нині ці вакцини постійно застосовують у 85 країнах, зокрема у 80 – для планової імунізації. Отже, близько 40 млн дітей щеплені від ротавірусу.

Рідка жива моновалентна атенуйована ротавірусна вакцина для перорального застосування забезпечує ранній захист від інфекції. Вона містить людський ослаблений штам вірусу RIX4414, який належить до генотипу G1P8 та росте на культурі клітин *Vero*. Доведено здатність вакцини формувати перехресний імунітет від G1 і не-G1 штамів ротавірусу. Вакцину випускають у формі суспензії (1,5 мл на 1 дозу) у попередньо заповненому оральному аплікаторі або тубі № 1, 5.

Температурний режим зберігання. Вакцину слід зберігати за температури від 2 до 8 °С (у холодильнику) в оригінальній упаковці, щоб захистити від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Лише дві пероральні дози рідкої живої моновалентної ротавірусної вакцини є достатніми для забезпечення раннього захисту від інфекції. Першу дозу вакцини можна вводити, починаючи із 6-го тижня і до 20-го тижня життя. Другу дозу потрібно ввести до 24-го тижня життя. Інтервал між першою і другою дозами вакцини має становити не менше ніж 4 тиж.

Зазначену вище схему вакцинації можна застосовувати в недоношених дітей, дотримуючись такого самого дозування. Ця вакцина призначена лише для перорального використання, тому в жодному разі її не можна вводити у вигляді ін'єкції. Немає обмежень щодо вживання немовлям їжі або рідини (включаючи грудне молоко) як до вакцинації, так і після неї. За даними клінічних досліджень, зривання або спльовування після застосування вакцини спостерігалось дуже рідко, і в таких випадках повторну дозу не вводили. Однак, якщо дитина зригнула або виплюнула майже всю дозу, можна одразу дати повторну дозу.

Рідку живу моновалентну атенуйовану ротавірусну вакцину можна поєднувати з усіма вакцинами, рекомендованими Національним календарем щеплень. Настійно рекомендується, щоб немовлята, які отримали першу дозу вакцини, завершили 2-дозову схему вакцинації.

Ефективність вакцинації. Безпечність та ефективність рідкої живої моновалентної атенуйованої ротавірусної вакцини перевірено у ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень, проведених у країнах Європи, Латинської Америки, Азії та Африки. Після застосування двох доз вакцини протективна ефективність зберігалася протягом першого й другого років життя дитини і становила 84,7–96,4% для тяжкого ротавірусного гастроентериту та 58,3–89,5% для ротавірусного гастроентериту будь-якого ступеня тяжкості. Ефективність вакцини стосовно частоти ротавірусних гастроентеритів, які потребують медичної допомоги, сягала 83,8%, а стосовно частоти госпіталізацій – 96,0%.

Тривалість захисту. Після двох доз ротавірусної вакцини протективний імунітет до віку 3 роки спостерігався в 91,7–100% випадків.

Побічні реакції. Для оцінювання побічних проявів живої моновалентної атенуйованої ротавірусної вакцини було проведено 23 клінічні дослідження (використано 106 000 доз вакцини) із залученням 51 тис. немовлят. У ході трьох плацебо-контрольованих клінічних досліджень не було виявлено відмінностей між вакциною та плацебо стосовно частоти й тяжкості таких очікуваних симптомів (zareєстрованих протягом 8 днів після вакцинації), як діарея, блювання, втрата апетиту, гарячка, дратівливість та кашель/нежить. Не спостерігалось зростання частоти й тяжкості цих реакцій і після введення другої дози. У великому клінічному дослідженні із залученням 63 225 пацієнтів у Латинській Америці й Фінляндії не було виявлено підвищення ризику інвагінації кишок у групі пацієнтів, щеплених вакциною, порівняно із групою плацебо.

Протипоказання до вакцинації:

- алергічні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі;
- наявність в анамнезі інвагінації, некоригованої вродженої вади травного тракту (наприклад, дивертикула Меккеля), що може бути передумовою розвитку інвагінації кишок, рідкісної спадкової непереносимості фруктози, глюкозо-галактозної мальабсорбції або дефіциту цукрози і мальтози.

Профілактику контактних осіб не проводять.

2.18. Сказ

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Сказ – вірусна зоонозна інфекційна хвороба зі 100% летальністю. У 99% випадків джерелом інфекції для людини були собаки. За оцінками ВООЗ, від сказу у світі щороку помирає щонайменше 55 тис. осіб. Переважну більшість летальних наслідків реєструють у сільських місцевостях країн Африки та Азії; лише в одній Індії щороку смертність сягає близько 20 тис. випадків.

Найбільш поширений сказ серед дітей віком до 15 років, переважно чоловічої статі.

В Україні щороку реєструють поодинокі випадки сказу. Також протягом року близько 90–100 тис. осіб звертаються по медичну допомогу після нападу тварин, серед них – близько 2000 осіб, які постраждали від нападу підозрілих щодо сказу тварин. Так, у 2011 р. загальна кількість ушкоджень та облинь людей, завданих собаками, становила 78,7%, кішками – 16,2%, лисицями – 0,53%; зафіксовано поодинокі випадки нападу вовків, кажанів та інших тварин.

Завдяки імунізації домашніх і диких тварин в індустріально розвинених країнах захворювання трапляється дуже рідко.

Щороку понад 15 млн осіб проводять імунопрофілактику від сказу. Згідно з експертними оцінками, за відсутності екстреної посткон-

тактної імунопрофілактики в країнах Африки та Азії кількість померлих від сказу щороку становила би близько 327 тис. осіб.

Інфікування людини відбувається в разі потрапляння зараженої слини від хворої тварини через укуси або безпосередньо в рану (подряпина). Також інфікування можливе при потрапленні вірусу на слизову оболонку. Зафіксовано рідкісні випадки розвитку захворювання після вдихання аерозолі, що містив вірус сказу.

Зазвичай інкубаційний період становить 1–3 міс., але може тривати від 1 тиж. до 1 року. Його тривалість залежить від кількох факторів: кількості вірусу, що потрапив в організм; іннервації в місці проникнення вірусу; близькості розміщення ураженої ділянки до структур ЦНС. Вірус по периферичних нервових волокнах потрапляє в ЦНС, де розмножується і поширюється в різні тканини й органи, у тому числі слинні залози.

Оцінити ризик виникнення захворювання після укусу тварини надзвичайно складно. Він залежить від глибини рани, ступеня її облякування та вмісту вірусу в слині.

Лікування сказу не розроблено. Єдиним засобом профілактики є активна й пасивна імунізація. Варто зазначити, що вакцина проти сказу – єдина, до застосування якої відсутні будь-які протипоказання.

Заходи і методи профілактики

Вакцини проти сказу з'явилися понад 40 років тому. За роки використання антирабічна вакцина, що містила інактивованій вірус сказу, вирощений на культурі клітин або курячих ембріонів, продемонструвала високий рівень безпечності й ефективності в профілактиці сказу як у плановому порядку, так і в разі екстреної постконтактної профілактики. Вакцини, виготовлені з використанням нервової тканини для культивування вірусу, мали високі показники тяжких побічних ефектів та меншу ефективність. На сьогодні такі вакцини не рекомендовані ВООЗ для використання.

З метою виготовлення культуральних антирабічних вакцин вірус вирощують на культурі диплоїдних клітин людини (ембріональні клітини фібробластів), або на культурі клітини *Vero* (клітини нирки африканських зелених мавп), або на культурі клітин нирок сирійських хом'ячків, або з використанням курячих чи качиних ембріонів.

Вакцини, виготовлені з використанням курячих ембріонів та культури клітин *Vero*, мають вищий ступінь безпечності, є більш ефективними та менш дорогими порівняно з вакцинами, виготовленими з використанням диплоїдних клітин людини.

Вірус сказу, вирощений у культурі клітин, піддається інактивації. Як стабілізатор у деяких вакцинах проти сказу використовують желатин.

Антирабічні вакцини випускають лише в однодозових флаконах.

Температурний режим зберігання. Вакцину потрібно зберігати за температури від 2 до 8 °С у захищеному від сонячного світла місці. Після розбавлення розчинником, що постачається фірмою-ви-

робником, вакцину слід використати негайно або протягом 6–8 год, якщо вона зберігається при зазначеній вище температурі.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Вакцину вводять внутрішньом'язово. Альтернативний шлях уведення вакцини – внутрішньошкірний – є більш економічним, оскільки передбачає меншу кількість доз. До недоліків такого шляху належить відсутність навченого медичного персоналу. Внутрішньошкірний шлях застосовують у таких країнах, як Індія, Філіппіни, Шрі-Ланка і Таїланд.

Ефективність вакцинації. Оскільки сказ є смертельною хворобою, рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень за участю людей не проводили з етичних міркувань.

У ході клінічних досліджень як на тваринах, так і на людях усі вакцини мали високий ступінь імуногенності – утворення вірусонейтралізуювальних антитіл спостерігали майже в усіх щеплених.

Однак, хоча переважна більшість щеплених осіб виробляють антитіла після введення вакцини, пасивна імунопрофілактика та хірургічне оброблення рани є обов'язковими, особливо для тих, хто не відповів формуванням антитіл на вакцинацію.

Тривалість захисту. Розвиток імунологічної пам'яті після вакцинації проти сказу має вирішальне значення для формування протективного імунітету. Під час обстеження осіб, щеплених 5–21 рік тому, було виявлено адекватну анамнестичну відповідь на ревакцинацію.

Тривалий захист формується і в разі внутрішньошкірного введення вакцини, а також може зберігатися навіть тоді, коли антитіла не виявляються.

Побічні реакції. Загалом антирабічні вакцини є безпечними. Однак у 35–45% щеплених відзначалися транзиторна еритема, набряк у місці ін'єкції, особливо при внутрішньошкірному введенні ревакцинальної дози.

У 5–15% щеплених розвиваються системні реакції – транзиторне підвищення температури тіла, головний біль, запаморочення.

Протипоказання до вакцинації. Наявність в анамнезі тяжких алергійних реакцій на попередню дозу вакцини або на будь-який її компонент слугує протипоказанням до планової імунізації антирабічною вакциною.

Оскільки сказ є смертельною хворобою, то протипоказань до постконтактної вакцинації не існує. Це також стосується постконтактної вакцинації дітей, вагітних і ВІЛ-інфікованих. За наявності в анамнезі тяжких алергійних реакцій на введення антирабічної вакцини щеплення проводять, підготувавши необхідні засоби для надання кваліфікованої невідкладної допомоги в разі розвитку анафілактичної реакції – анафілатичного шоку.

Важливо пам'ятати, що пацієнти, які вживають хлорохін для лікування або профілактики малярії, можуть не давати оптимальної імунної відповіді на внутрішньошкірне введення антирабічної вакцини. У цій ситуації вакцину необхідно вводити внутрішньом'язово.

Як і всі інші щеплення, вакцинований повинен перебувати під медичним наглядом щонайменше 30 хв.

Профілактику контактних осіб не проводять.

Антирабічна профілактика включає комплекс неспецифічних заходів, а також активну й пасивну імунопрофілактику.

До **неспецифічних заходів** належить дотримання санітарно-епідеміологічного благополуччя в країні (наприклад, відловлювання бродячих собак), накладення карантину на домашніх тварин, яких транспортують, санітарно-освітня робота серед населення. Сюди також входять обов'язкове звернення по медичну допомогу з приводу укусів тварин, своєчасне хірургічне оброблення укушених ран.

Специфічна профілактика полягає у вакцинації собак, вакцинації осіб із груп ризику, тобто тих осіб, які під час своєї професійної діяльності можуть бути укушеними (ветеринари, працівники лабораторій, які працюють із тваринами, егері тощо), активній та пасивній імунізації осіб, які зазнали нападу тварин. Відповідно до цього вакцинацію проти сказу ще розподіляють на передконтактну (до укусу тварини – особи з групи ризику) та постконтактну (особи, укушені або облінені тваринами). У зв'язку із циркуляцією вірусу серед диких тварин сказ і до сьогодні залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в усьому світі. У разі звернення особи, яка зазнала нападу тварини, лікар повинен розпочати вакцинацію з урахуванням низки факторів, наведених нижче.

Вид тварини, яка напала. Після укусів м'ясоїдних тварин (особливо лисиць, вовків, собак, кішок, тхорів) ризик розвитку сказу високий, а після укусу кажанів – дуже високий. Іноді вірус виявляють у свійських тварин, білок, ондатр, бабаків.

Обставини укусу. Ризик розвитку сказу значно вищий, якщо тварина нападає самостійно, а не тоді, коли її напад спровокований людиною (наприклад, якщо дитина дразнила тварину).

Локалізація рани і тяжкість ураження. Ризик розвитку захворювання значно вищий при великій кількості укусів, розміщенні їх у ділянці голови, шиї, кистей, особливо за наявності рваних ран. Облінені подряпини, поодинокі поверхневі рани (окрім ран на голові, шиї, кистях) асоціюються зі значно нижчим ризиком.

Вакцинація тварини. За наявності свідоцтва про щеплення від сказу тварина вважається безпечною. Якщо даних про вакцинацію немає, тварина вважається небезпечною.

Епідеміологічна ситуація в країні та регіоні залежить від виду місцевості, можливостей лабораторної діагностики сказу, роботи санітарно-епідеміологічної служби.

На ринку України наявні вакцини для внутрішньом'язового та внутрішньошкірного застосування. Усі вони безпечні й ефективні. До цього часу у світі вже введено мільйони доз вакцин. Хоча імуногенність цих вакцин однакова, витрати на внутрішньошкірне введення на 60–80% менші. Так, одна доза внутрішньом'язової вакцини становить 0,5 мл, внутрішньошкірної – 0,1 мл.

Передконтактна профілактика рекомендована всім особам, які мають постійний, частий або підвищений ризик контакту з вірусом сказу.

Це мандрівники в сільські регіони з високим ризиком поширення збудника й обмеженим доступом до медичної допомоги, незалежно від тривалості перебування на даних територіях, а також діти, які проживають у місцевостях зі значним поширенням вірусу або відвідують їх.

У країнах і регіонах, де сказ поширений, ВООЗ сприяє проведенню відповідних досліджень та впровадженню вакцинації проти сказу в національні календарі щеплень.

Постконтактній профілактиці підлягають усі, хто контактував із потенційно хворими тваринами, оскільки сказ є захворюванням зі 100% летальністю.

Для зручності вибору постконтактних профілактичних засобів залежно від характеру ушкоджень розрізняють такі категорії:

- *категорія I* – відсутність ушкоджень або непрямий контакт із твариною; облизання неушкодженого шкірного покриву;
- *категорія II* – облизання ушкодженого шкірного покриву і неушкоджених слизових оболонок; поодинокий поверхневий укус плеча або передпліччя, нижніх кінцівок або тулуба, завданий домашньою твариною;
- *категорія IIIA* – облизання ушкоджених слизових оболонок, будь-який укус голови або обличчя, шиї, пальців, кистей, промежини, статевих органів; широкий або глибокий укус будь-якої локалізації; множинні (2 і більше) укуси, завдані домашніми тваринами;
- *категорія IIIB* – будь-який укус чи облизання будь-якої локалізації, завдані дикою м'ясоїдною твариною або кажаном.

Залежно від характеру ушкодження вибирають схему профілактичних заходів.

**Вибір схеми постконтактної профілактики сказу
залежно від характеру ушкодження
(згідно з рекомендаціями ВООЗ)**

Категорія	Рекомендоване лікування
I	Не потрібне, якщо є відомості про тварину. В інших випадках – вакцинація за схемою (внутрішньошкірно або внутрішньом'язово): 0–7–28*
II	Негайно: внутрішньом'язово 0–3–7–14–28–90 або внутрішньошкірно: 0–3–7–28 + антирабічний імуноглобулін (якщо в пацієнта імунодефіцит). Припинити лікування, якщо тварина, яка перебувала під спостереженням 10 днів, здорова або якщо забита тварина в результаті дослідження виявилася не сказеною

Категорія	Рекомендоване лікування
III	Негайно: внутрішньом'язово 0-3-7-14-28-90 або внутрішньошкірно: 0-3-7-28 + антирабічний імуноглобулін. Припинити лікування, якщо тварина, яка перебувала під спостереженням 10 днів, здорова або якщо забита тварина в результаті дослідження виявилася не сказеною

* Цифрами позначено дні введення вакцини.

У розвинених країнах є антирабічний імуноглобулін, який отримують із крові осіб із високим титром антитіл до сказу (доза 20 МО/кг, в 1 мл – 150 МО, внутрішньошкірно). За його відсутності використовують антирабічну сироватку, виготовлену із крові імунізованих коней. Сироватку вводять пацієнтам із категорії III та категорії II за наявності імунодефіциту. Застосування сироватки при сказі – чи не єдиний випадок, коли протипоказань немає. Проте вводити її слід за методом Безредки, а за можливого розвитку алергії щеплення виконують в умовах відділення інтенсивної терапії. Доза антирабічної сироватки становить 40 МО/кг (в 1 мл – 200 МО), шлях уведення – підшкірний.

Вакцинацію раніше імунізованих осіб проводять однією дозою антирабічної вакцини внутрішньошкірно або внутрішньом'язово за схемою 0-3. Антирабічна сироватка не показана. Можна використовувати альтернативну схему: чотири ін'єкції по 0,1 мл вакцини внутрішньошкірно (ділянка дельтоподібного м'яза та підлопаткова ділянка). Бустерні дози рекомендовані лише особам із високим ризиком контакту із вірусом сказу (наприклад, працівники лабораторій, ветеринари).

Дози і схеми вакцинації однакові для дітей і дорослих.

Курс лікування призначають незалежно від терміну звернення потерпілого по медичну допомогу, навіть через кілька місяців після контакту із хворою на сказ або невідомою твариною. Спостереження протягом 10 діб, якщо це можливо, встановлюють тільки за собаками й кішками.

Імунітет при сказі остаточно не вивчений, оскільки захворювання має 100% летальність. У вакцинованих осіб захисний рівень антитіл зберігається протягом 1 року, проте в разі ревакцинації він різко підвищується. Зростання рівня антитіл після введення бустерної дози спостерігається і через 21 рік після первинної вакцинації.

2.19. Туберкульоз

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Туберкульоз залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я у багатьох країнах. З усіх випадків смерті, яким можна запобігти, безпосередньо на туберкульоз припадає 26%.

За сучасними оцінками ВООЗ, близько 1/3 населення світу інфіковано мікобактерією туберкульозу без клінічних проявів; у 5–10% випадків у них протягом життя розвинеться захворювання з відповідними симптомами. Понад 1,5 млн людей на планеті щороку помирають від туберкульозу. Більшість летальних наслідків припадає на країни, що розвиваються, де інфікування зазвичай відбувається в дитинстві. У країнах із високим тягарем хвороби ризик інфікування туберкульозом протягом року оцінюють як 0,5–2%. Смерть дітей переважно зумовлена туберкульозним менінгітом або дисемінованою формою захворювання.

Основними напрямками боротьби з туберкульозом традиційно є рання діагностика й адекватне лікування хворих на туберкульоз легень, спостереження за контактними особами і вакцинація БЦЖ.

За останні 20 років розвиток резистентності до кількох протитуберкульозних препаратів першого ряду ускладнив боротьбу з туберкульозом у багатьох країнах.

Вакцина БЦЖ забезпечує захист дітей від туберкульозного менінгіту і дисемінованого туберкульозу. На сучасному етапі розвитку медичної науки, згідно із рекомендаціями ВООЗ, вона залишається одним з найважливіших заходів профілактики туберкульозу. Нині імунізація БЦЖ є обов'язковою у 64 державах та офіційно рекомендована в 118 країнах світу. Імунітет, індукований вакциною БЦЖ (мобілізуються Т- і В-ланки імунної системи), формується приблизно через 6 тиж. після щеплення.

Захворюваність на туберкульоз в Україні зростає, що не дає змоги відмовитися від щеплення вакциною БЦЖ, як це зроблено в країнах із низьким рівнем захворюваності (США, Канада, Бельгія, Данія, Іспанія, Італія). У цих державах вакцинацію проводять лише в групах підвищеного ризику.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти туберкульозу. Вакцина БЦЖ є суспензією живих атенуйованих штамів *M. bovis*; випускається у вигляді ліофілізату. Є також вакцина із меншою кількістю антигена (БЦЖ-М), яка містить половину дози і застосовується з 1986 р. для щадної імунізації недоношених новонароджених, яким вакцину не було введено в пологовому будинку за медичними протипоказаннями. Згідно зі світовими тенденціями, щеплення недоношених, якщо вони не мають супутньої

патології, не має особливостей і не відрізняється від щеплення доношених новонароджених. У зв'язку з цим у країнах Західної Європи вакцина зі зменшеною кількістю мікобактерій в одній дозі (БЦЖ-М) не випускається і не застосовується.

Усі існуючі нині вакцинні штами походять від вихідного (первинного) ізоляту *M. bovis*, який Кальметт і Герен пасерували через численні цикли протягом 13 років (1909–1921). Перші вакцинні штами спричинювали різноманітні ускладнення, і знадобилося багато років, щоб вакцина набула поширення. В Україну цей штам завіз Л.А. Тарасевич у 1925 р. Його позначили як VCG-1. Вітчизняні вчені створили суху вакцину із тривалим терміном зберігання, яку можна транспортувати у будь-які регіони країни. Проте обов'язкову планову імунізацію в СРСР розпочали лише в 1962 р. після відповідної ухвали уряду.

Згодом із первинного штаму БЦЖ у різних лабораторіях було отримано нові штами із фенотиповими й генотиповими відмінностями. Для запобігання подальшому відхиленню від первинного штаму ВООЗ із 1956 р. зберігає ліофілізовані посівні серії вакцинних штамів. Нові партії вакцини виготовляють із посівного матеріалу шляхом культивування бацили в штучному середовищі. Через 6–9 днів культуру збирають, фільтрують, концентрують, а потім гомогенізують і розбавляють перед ліофілізацією кінцевого продукту. Розбавлена вакцина містить як живі, так і вбиті бацили. Кількість культивованих бацил на одну дозу та біохімічний склад вакцини істотно варіюють залежно від штаму й методу виготовлення вакцини. Існує велика кількість штамів БЦЖ, хоча на французький (пастерівський) штам 1173P2, датський штам 1331, штамп фірми «Глаксо» 1077 і токійський штам 172 припадає близько 90% вакцинацій БЦЖ у світі. Ефективність жодного з них не має явних переваг порівняно з іншими штамми, і не досягнуто консенсусу щодо того, який штам БЦЖ є оптимальним для використання.

Суху вакцину БЦЖ випускають в ампулі, запаяній під вакуумом, яка містить $1,0 \pm 0,001$ мг вакцини, що становить 20 доз, кожна по 0,05 мг.

Температурний режим зберігання. Вакцини БЦЖ і БЦЖ-М зберігають у спеціально виділеній кімнаті в холодильнику за температурою 5–8 °С. Термін придатності вакцини БЦЖ – 2 роки, БЦЖ-М – 1 рік. У тій самій кімнаті її розбавляють і набирають у шприц, індивідуальний для кожної дитини. Готову до використання вакцину необхідно оберегати від дії сонячного світла і вводити одразу після розбавлення.

Схеми вакцинації. Залежно від епідеміологічної ситуації різні країни використовують різні календарі щеплень. У країнах із високим тягарем захворювання на туберкульоз ВООЗ рекомендує щеплювати дітей якомога раніше після народження. У деяких країнах вводять бустерні дози вакцини БЦЖ, однак ефективність такої стратегії не доведено. Те саме стосується ревакцинації раніше щеплених осіб, у яких проба Манту негативна.

Згідно з наказом МОЗ України № 947 від 2018 р., у нашій країні щепленню для профілактики туберкульозу підлягають усі новона-

роджені, які не мають протипоказань. Планову імунізацію проводять на 3-тю – 5-ту добу життя дитини (не раніше ніж через 48 год після народження) вакциною БЦЖ. Недоношених дітей вакцинують після досягнення маси тіла ≥ 2500 г. Діти, які не були щеплені в пологовому стаціонарі, підлягають обов'язковій вакцинації в закладах охорони здоров'я. Дітям, яким не виповнилося 2 міс., щеплення проти туберкульозу проводять без попередньої проби Манту. Після досягнення віку 2 міс. пробу Манту ставлять обов'язково. Щеплення здійснюють у разі негативного її результату.

Дітям, щепленим вакциною БЦЖ, у яких не сформувався рубчик, але є достовірне підтвердження отримання щеплення, не вводять повторну дозу вакцини. Слід пам'ятати, що проба Манту тимчасово може пригнічуватись або ставати псевдонегативною під час вірусних інфекцій, особливо кору. Результат вважають негативним за відсутності інфільтрату (або гіперемії) або наявності лише уколочної реакції (до 1 мм). Інтервал між проведенням проби Манту й ревакцинацією не має перевищувати 2 тиж.

Спосіб введення вакцини. ВООЗ рекомендує внутрішньошкірне введення вакцини в ділянку дельтоподібного м'яза за допомогою голки і шприца. У деяких країнах застосовують інші методи, наприклад, метод множинного наколювання, а також скарифікаційний метод.

Сушу вакцину розбавляють безпосередньо перед щепленням відповідно до інструкції для застосування: 0,05 мг вакцини БЦЖ – в об'ємі 0,1 мл, 0,025 мг вакцини БЦЖ-М – в об'ємі 0,1 мл. Кількість бацил в одній дозі відрізняється залежно від вакцинного штаму.

Після попереднього оброблення шкіри 70% розчином етилового спирту голку вводять зрізом догори в поверхневий шар шкіри на межі верхньої та середньої третин зовнішньої поверхні лівого плеча. Спочатку вводять незначну кількість вакцини, що дає змогу переконатися, що голка розміщена внутрішньошкірно, а потім – решту дози. У разі дотримання правильної техніки щеплення має утворитися папула білого кольору, яка зникає через 15–20 хв. Забороняється накладати пов'язку або обробляти місце ін'єкції спиртовим розчином йоду та іншими дезінфекційними засобами. Уведення препарату під шкіру неприпустиме, враховуючи можливість розвитку холодного абсцесу.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, вакцину БЦЖ можна застосовувати одночасно з іншими вакцинами, включеними до календаря профілактичних щеплень. **В Україні щеплення вакциною БЦЖ в один день з іншими вакцинами заборонене.** Крім того, у день щеплення для запобігання контамінації будь-які інші парентеральні маніпуляції дитині не проводять.

Реакція на введення вакцини. У разі правильної техніки щеплення в місці внутрішньошкірної ін'єкції вакцини БЦЖ у нормі розвивається специфічна реакція у вигляді інфільтрату діаметром не більше ніж 10 мм із невеликим вузликом у центрі й утворенням кірочки, подібної до віспяної; у деяких випадках відзначається пустуляція. Іноді в центрі інфільтрату з'являється невелике вогнище некрозу із незнач-

ним серозним секретом. Ступінь вираженості подібних проявів може залежати від віку й імунного статусу реципієнта вакцини, навичок медичного працівника, який проводить щеплення, а також штаму та дози вакцини БЦЖ. Поствакцинальна реакція з'являється через 4–6 тиж.; після ревакцинації місцеві реакції можуть виникати вже на 1-му тижні після щеплення. Зазвичай вони супроводжуються незначним збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів. Зворотний їх розвиток відбувається протягом 2–4 міс., іноді довше, після чого в 90–95% щеплених утворюється поверхневий рубчик (розміром 3–10 мм). Такі реакції вважаються нормальними і не потребують лікування. Слід уникати механічного подразнення ділянки шкіри, де проводили щеплення, під час водних процедур.

Вакцинація вважається якісною, а сформований протитуберкульозний імунітет – ефективним, якщо утворюється рубчик розміром 4 мм і більше, неякісною – при розмірі рубця 3 мм і менше. Для оцінювання протективного імунітету дітям віком понад 4 роки щорічно (перед іншими щепленнями або через 1 міс. після них) проводять туберкулінову пробу (пробу Манту з 2 ТО ППД-Л). Після щеплення вакциною БЦЖ протягом кількох років може спостерігатися позитивна проба Манту. Інтенсивність шкірної реакції згасає з часом.

Побічні реакції. Після щеплення вакциною БЦЖ розвиток ускладнень можуть спричинити два основні фактори: порушення техніки введення і наявність у складі вакцини живої мікобактерії туберкульозу. До таких ускладнень належать холодний абсцес, виразка, БЦЖ-лімфаденіт, келоїдний рубець, БЦЖ-остит або остеомієліт, генералізована БЦЖ-інфекція.

Холодний абсцес – ускладнення, що виникає в разі введення вакцини підшкірно, а не внутрішньошкірно. Утворення абсцесу відбувається через 4–6 тиж. після щеплення, унаслідок чого формується великий зірчастий рубець.

Виразка діаметром понад 10 мм часто спостерігається в дітей із підвищеною чутливістю до компонентів вакцини або порушеннями імунітету.

БЦЖ-лімфаденіт розвивається в разі проникнення мікобактерій зі шкіри в лімфатичні вузли. Як правило, збільшується лімфатичний вузол у лівій пахвовій ямці, іноді можуть уражатися лімфатичні вузли, розміщені над ключицею або під нею. Запалені лімфатичні вузли мають вигляд червоно-багрових щільних утворень діаметром 2–5 см; через деякий час вони розм'якшуються і з них витікає гній. У деяких дітей на ураженій ділянці згодом формується кальцинат.

Келоїдний рубець – утворення в місці ін'єкції великого червоного рубця – є патологічною реакцією шкіри на щеплення. За наявності такого рубця ревакцинацію не проводять. Виражені місцеві реакції, наприклад, велика виразка і регіонарний лімфаденіт, спостерігаються із частотою 1 : 1000, переважно (понад 90%) в осіб з імунodefіцитом.

БЦЖ-остит або остеомієліт – ураження мікобактеріями туберкульозу кісток, яке може розвинутиися через 6–24 міс. після щеплення,

зазвичай у дітей із вираженими порушеннями імунітету (1 : 200 тис. вакцинованих).

Генералізована БЦЖ-інфекція розвивається виключно в імуноскомпрометованих пацієнтів із частотою один випадок на 100 тис. щеплених дітей. Украй рідко (0,19–1,56 випадку на 1 млн вакцинованих) можливий летальний наслідок. Це відбувається, якщо щеплення проводять особам із недіагностованими тяжкими порушеннями клітинного імунітету.

Протипоказання до вакцинації та ревакцинації. *Протипоказання до вакцинації БЦЖ:*

- порушення імунітету (ВІЛ-інфекція, встановлений або підозрюваний первинний імунodefіцит, лейкоз, лімфома або генералізоване злоякісне захворювання);
 - проведення імуносупресивної терапії (застосування кортикостероїдів, алкілюючих агентів, антиметаболітів, променева терапія);
 - маса тіла при народженні < 2500 г, а також інші патологічні стани (внутрішньоутробна інфекція, гемолітична хвороба новонароджених, генералізовані ураження шкіри, гнійно-септичні захворювання, тяжка патологія ЦНС тощо);
 - тяжкі ускладнення після вакцинації БЦЖ в сімейному анамнезі.
- Протипоказання до ревакцинації БЦЖ:*
- гострі захворювання або загострення хронічних захворювань (щеплення проводять через 30 днів після одужання);
 - вроджений імунodefіцит клітинної або фагоцитарної ланки імунітету;
 - онкологічне захворювання;
 - ускладнення після вакцинації БЦЖ в анамнезі;
 - інфікування мікобактерією туберкульозу (діти, хворі на туберкульоз, діти, які перенесли туберкульоз або є інфікованими);
 - позитивна або сумнівна проба Манту.

Ефективність вакцинації. Уперше вакцину БЦЖ було використано для вакцинації людей у 1921 р. Після її включення в Розширену програму імунізації ВООЗ у 1974 р. глобальні показники охоплення вакцинацією в ендемічних щодо туберкульозу країнах перевищили 80%. Нині вакцину БЦЖ щорічно отримують близько 100 млн дітей. Хоча досвід використання цієї вакцини на сьогодні найдовший, вона все ще викликає полеміку через суперечливі дані щодо її ефективності.

Як свідчить досвід використання вакцини БЦЖ, її вплив на профілактику туберкульозу в глобальному масштабі відносно невеликий. Широкомасштабні дослідження, проведені в 1935–1975 рр. для оцінювання протективного ефекту щеплення стосовно туберкульозу легень, дали сприятливі результати. У цілому найвищі показники захисту (60–80%) спостерігалися в Північній Америці та Північній Європі, тоді як у тропічних регіонах результати дослідження зазвичай свідчили про низький ефект або його відсутність. Наприклад, діапазон індукції імунної відповіді БЦЖ-штаму Тайса, який раніше широко використовували в США, варіював від 0 до 75%. Вакцинний штам Копенгаген

забезпечував 77% захист під час вакцинації школярів в Англії і нульовий захист у разі його використання серед населення Південної Індії. Ці протиріччя пояснюються різними факторами, основними з яких є відмінності у структурі досліджень, відмінності в імуногенності вакцинних штамів, експозиція до інших менш патогенних мікобактерій, що зустрічаються в навколишньому середовищі, особливо тропічних країн. Вплив мікобактерій навколишнього середовища може індукувати несприйнятливість до вакцини БЦЖ в організмі людини, знижуючи імунну відповідь.

Метааналіз 10 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що середній ступінь захисту від туберкульозного менінгіту й дисемінованого туберкульозу становить 86%; відповідний результат досліджень типу «випадок–контроль» сягав 75%. За результатами іншого метааналізу, що включав 15 проспективних досліджень і 12 досліджень типу «випадок–контроль» з періодом спостереження 12,5 року, зумовлений вакциною БЦЖ захист від туберкульозу в ході проспективних досліджень становив 51% (RR 0,49, ДІ 95%: 0,34–0,70), а в ході досліджень типу «випадок–контроль» – 50% (RR 0,50, ДІ 95%: 0,39–0,64). Захист від пов'язаних із туберкульозом летальних наслідків сягав 65%, від туберкульозного менінгіту – 64%, від дисемінованого туберкульозу – 78%.

Загалом результати численних досліджень ефективності вакцини БЦЖ свідчать, що імунізація дітей грудного віку не запобігає інфікуванню, однак забезпечує істотний захист від туберкульозного менінгіту і дисемінованого туберкульозу серед дітей грудного та раннього віку.

Вакцинація осіб із позитивною пробою Манту, незалежно від того, зумовлений результат впливом мікобактерій навколишнього середовища, мікобактерій туберкульозу чи вакциною БЦЖ, не підвищує імунітет проти туберкульозу. Також вона не запобігає реактивації латентного туберкульозу, що є основним джерелом поширення хвороби серед населення. Отже, застосування вакцини БЦЖ майже не впливає на передачу мікобактерії туберкульозу.

Оскільки щеплення не забезпечує абсолютного та постійного захисту від інфекції, то за наявності симптомів захворювання діагноз туберкульозу слід підозрювати незалежно від вакцинального анамнезу.

Тривалість захисту після введення вакцини БЦЖ новонародженим не дуже добре вивчено, однак вважається, що індукований вакциною захист з часом слабшає і, ймовірно, втрачається у віці 10–20 років. У Саудівській Аравії протективна ефективність вакцинації новонароджених стосовно туберкульозу легень, туберкульозного менінгіту або дисемінованого туберкульозу спостерігалася протягом понад 20 років і становила 82% серед дітей віком до 15 років, 67% – у віковій групі 15–24 роки і 20% – серед осіб віком 25–45 років.

Туберкуліодіагностика є найбільш економічно доступним і результативним методом встановлення діагнозу туберкульозу. Крім того, в Україні її застосовують для відбору контингентів, які підлягають ревакцинації проти туберкульозу, а також перед первинним щепленням дітей віком понад 2 міс., які не були щеплені в пологовому будинку.

На сучасном етапі основним методом туберкулінодіагностики є внутрішньошкірна проба Манту. Туберкулін – це очищений білковий дериват мікобактерій туберкульозу. Препарат випускається в ампулах та має вигляд безбарвної прозорої рідини. Після відкриття ампулу можна зберігати не довше ніж 2 год.

Пробу Манту проводять у положенні сидячи. Ділянку шкіри на внутрішній поверхні середньої третини лівого передпліччя обробляють 70% розчином етилового спирту і підсушують стерильною ватою. Голку зрізом догори вводять внутрішньошкірно у поверхневий шар шкіри паралельно до її поверхні, після чого вводять одну дозу. Результат проби оцінюють через 72 год, хоча інфільтрат зберігається 96 год і довше. Міліметровою лінійкою із пластмаси вимірюють та реєструють поперечний (відносно до осі руки) розмір інфільтрату. Забороняється користуватися міліметровим папером, шкалою від термометра тощо.

У разі позитивної проби Манту подальше щеплення вакциною БЦЖ не проводять, у разі сумнів, за рекомендаціями ВООЗ, її не слід рутинно застосовувати під час прийняття рішення щодо потреби в повторному щепленні.

За даними літературних джерел, у 15–20% хворих на активну форму туберкульозу реєструють псевдонегативні результати проби Манту; вона може тимчасово ставати негативною внаслідок транзитного пригнічення реакції гіперчутливості сповільненого типу (анергії). Одностайної відповіді щодо причин цього явища на сьогодні немає. Доведеним є факт, що транзитрна анергія найчастіше спостерігається після перенесених вірусних інфекцій, особливо кору, у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД та при тяжких розладах харчування. Серед потенційних причин псевдонегативних результатів проби Манту також можна назвати попереднє введення живих вірусних вакцин (наприклад, КПК), порушення метаболізму (наприклад, при хронічній нирковій недостатності), захворювання лімфоїдних органів (лімфоми, лімфогранульоматоз, саркоїдоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз), уживання лікарських препаратів (кортикостероїдів та інших імунодепресантів), вік (новонароджені й особи похилого віку), нещодавню або гостру інфекцію, спричинену *M. tuberculosis*, стрес (опіки, операції, реакції «трансплантат проти хазяїна»).

Нові вакцини проти туберкульозу. Останніми роками значно збільшилася кількість протитуберкульозних вакцин-кандидатів, які проходять випробування в наукових лабораторіях.

Основними напрямками розроблення вакцин є профілактика інфікування нових суб'єктів, запобігання реактивації латентної інфекції та розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз (терапевтичні вакцини). До числа найбажаніших наукових досліджень нині належать рекомбінантні модифіковані вакцини БЦЖ, атенуйовані штами *M. tuberculosis*, субодиночні вакцини і ДНК-вакцини.

2.20. Ніб-інфекція

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Вважається, що гемофільна інфекція щорічно стає причиною щонайменше 3 млн випадків тяжких захворювань і приблизно 386 тис. летальних наслідків.

Ніб є одним із найчастіших збудників бактеріальних менінгітів та інших тяжких інвазивних інфекцій у дітей молодшого віку. За даними досліджень багатьох розвинених країн, цей збудник посідає 1-ше місце в етіології гнійних менінгітів, спричинює до 35–60% усіх випадків захворювання. Ніб-інфекція у 55–65% дітей перебігає у вигляді менінгіту, у решти – у вигляді епіглотиту, бактеріємії, целюліту (флегмони), пневмонії та септичних артритів. Летальність при Ніб-менінгіті становить близько 5%. Тяжкі неврологічні розлади внаслідок перенесеного гнійного менінгіту розвиваються у 10–15% пацієнтів, глухота – у 15–20%.

Ризик розвитку Ніб-менінгіту щонайменше удвічі вищий у дітей, які відвідують дитячі колективи, ніж у «домашніх». Його частота також значно підвищена в дітей із серпоподібноклітинною анемією, аспленією та дефіцитом антитіл.

Для культивування Ніб необхідні спеціальні середовища росту й умови транспортування. Уживання антибактеріальних препаратів до взяття бактеріологічних проб може утруднити лабораторну діагностику. Підтвердження Ніб-етіології хвороби з використанням імунологічних методів є складним, оскільки потребує високоякісного обладнання, тому такі методики обмежено доступні в клінічній практиці. Для застосування методу ПЛР також необхідні спеціальне обладнання і висококваліфікований персонал.

У 2000–2004 рр. місія ВООЗ в Україні проводила оцінювання тягаря Ніб-менінгітів серед дітей віком до 5 років. За даними професора Л.І. Чернишової, показник захворюваності в м. Києві варіює від 3,7 до 17,4 випадку на 100 тис. дітей віком до 5 років.

В Україні частота носійства Ніб у дітей віком до 2 років становить 6,06% і є зрівняною з поширеністю носійства Ніб у Російській Федерації та в довакцинальний період у США (4,8% у 1989 р.). Ці дані отримані під час обстеження здорових дітей, які приходили на планові щеплення в поліклініки різних районів м. Києва (Л.І. Чернишова та ін., 2004).

Вакцинацію проти Ніб-інфекції введено до календаря профілактичних щеплень в Україні у 2006 р.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти Ніб-інфекції. На сучасному етапі застосовують кон'юговані Ніб-вакцини. Вони є II поколінням таких вакцин і містять комплексний антиген (полісахаридний антиген PRP, з'єднаний із біл-

ком-носієм), на відміну від вакцин I покоління, які містили лише очищений полісахарид бактерій.

До складу наявних на сьогодні вакцин для імунізації немовлят входять PRP, кон'югований або з нетоксичним мутантом дифтерійного токсину CRM197 (кон'югований олігосахарид PRP-CRM197), або із правцемив анатоксином (PRP-T), або із білком зовнішньої мембрани менінгокока (PRP-OMP). **Щеплення такою вакциною не сприяє формуванню імунітету проти менінгокової інфекції, дифтерії та правця!**

Вакцина на основі PRP, кон'югованого із дифтерійним анатоксином (PRP-D), є менш імуногенною в дітей віком до 18 міс., ніж інші кон'югати, тому її припинили виробляти.

Нині випускають дві форми вакцини – рідку та ліофілізовану (у вигляді сухого порошку).

Основною перевагою кон'югованих вакцин є здатність значно підсилувати імунну відповідь у дітей молодшого віку, у тому числі першого року життя. Це відбувається внаслідок того, що некон'юговані вакцини I покоління містили тільки очищені полісахаридні антигени, які фактично є Т-незалежними антигенами і стимулюють лише В-лімфоцити. Кон'юговані вакцини за рахунок поєднання полісахариду із білком-носієм перетворюються на Т-залежні антигени і здатні стимулювати макрофаги, Т-хелпери та В-лімфоцити, що зумовлює значне посилення імунної відповіді й формування клітин пам'яті.

Кон'юговані Hib-вакцини різних виробників можуть відрізнитись одна від одної не лише білком-носієм, а й розміром (молекулярною масою) полісахариду, типом консерванту та розчинника. У зв'язку з цим перше щеплення рекомендують проводити вакциною однієї фірми-виробника, а ревакцинацію можна здійснювати препаратами інших виробників.

Вакцини проти Hib-інфекції добре поєднуються з АКДП/АаКДП, оскільки терміни щеплення збігаються. На сучасному етапі розроблені й широко застосовуються комбіновані вакцинні препарати. Найбільшого поширення набули полівалентні вакцини на основі ацелюлярного кашлокового компоненту: АаКДП+ВГВ/Hib, АаКДП+ІПВ/Hib, АаКДП+ВГВ+ІПВ/Hib. Моновакцини проти Hib-інфекції також можна вводити одночасно з вакцинами, передбаченими календарем профілактичних щеплень, але в різні ділянки тіла.

Температурний режим зберігання. Усі вакцини, які містять компоненти Hib, слід зберігати за температури від 2 до 8 °С. Рідку вакцину не потрібно заморожувати. Ліофілізована вакцина може бути заморожена одразу після розбавлення, але, оскільки найбільш часто використовуваний розчинник (АКДП або АаКДП) не можна піддавати заморожуванню, рекомендується зберігати ліофілізовану вакцину також за температури 2–8 °С, щоб уникнути помилок.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини в різних країнах залежать від місцевої епідеміологічної ситуації та програм імунопрофілактики, прийнятих у цих країнах. Загалом перші три дози вводять одночасно з первинною вакцинацією проти дифтерії, правця,

кашлюку (АКДП/АаКДП). Ревакцинацію проводять на другому році життя, зазвичай поєднуючи з ревакцинацією проти дифтерії, правця, кашлюку. У більшості промислово розвинених країн ревакцинація рекомендується дітям у віці 12–18 міс.

Згідно з календарем профілактичних щеплень, в Україні вакцинацію проти *Hib*-інфекції з 2014 р. здійснюють у віці 2, 4 та 12 міс. Що пізніше дитина отримує щеплення, то менше доз вакцини слід застосувати для досягнення захисту. Для дітей віком від 1 до 5 років достатнім є одноразове щеплення.

Діти, які перехворіли на інвазивні форми *Hib*-інфекції у віці до 2 років, повинні отримати щеплення згідно з календарем профілактичних щеплень, оскільки в них може не бути адекватної імунної відповіді.

Вакцинний полісахаридний антиген можна виявити в сечі щеплених протягом 2 тиж. після введення кон'югованих *Hib*-вакцин. Цей феномен слід відрізнити від антигенурії, яка пов'язана з інвазивною *Hib*-інфекцією.

Усі кон'юговані *Hib*-вакцини вводять внутрішньом'язово. Рідкі вакцини використовують безпосередньо із флакона, а ліофілізовані вакцини потрібно розбавляти перед щепленням або розчинником, або іншою вакциною, яка спеціально призначена для цього і наведена в інструкції фірми-виробника.

У віці понад 5 років вакцинація показана дітям, які не були щеплені раніше та мають високий ризик розвитку інвазивної форми *Hib*-інфекції: з анатомічною чи функціональною аспленією, ВІЛ-інфекцією, селективним дефіцитом IgA-антитіл.

Ефективність вакцинації. Доведено, що *Hib*-вакцини мають високу ефективність (95–100%).

Вакцинацію проти *Hib*-інфекції включено до календарів щеплень багатьох країн світу (США, Канада, Австралія, Ізраїль, більшість країн Південної Америки та Західної Європи). У цих країнах майже повністю зникли інвазивні форми захворювання. Так, у США їх частота в дітей віком до 5 років знизилася на 98% за 5 років після внесення *Hib*-вакцини до календаря профілактичних щеплень. У Фінляндії та Ісландії через 1 рік після впровадження планової імунізації не зареєстровано жодного випадку інвазивної форми інфекції. Такі ж тенденції виявлено в Німеччині, Великій Британії, Франції, Австрії, Іспанії. Окрім того, щеплення *Hib*-вакциною виявилось ефективним для профілактики назофарингеального носійства збудника. Планова імунізація, за даними деяких авторів, зменшила кількість *Hib*-менінгітів і на 60% знизила частоту носійства збудника у щеплених дітей, що дає підстави говорити про створення колективного імунітету. Цей опосередкований ефект (колективний імунітет) продемонстровано в низці досліджень ефективності після впровадження вакцини, що зумовило майже повну ліквідацію захворювання у промислово розвинених країнах і країнах, що розвиваються, навіть якщо рівень охоплення щепленнями був субоптимальним.

Ефективність *Hib*-вакцин зазвичай оцінюють за ступенем зниження захворюваності на інвазивні форми інфекції серед вакцинованих дітей порівняно з тими, хто не отримав щеплення. Результати вибіркового контрольного досліджень із використанням різних складів вакцин у різних групах населення виявили виняткову епідеміологічну ефективність. Так, у Північній Каліфорнії, де використовували вакцину PRP-CRM197 (95% ДІ 68–100%), цей показник становив 100%; 95% серед індіанців США, яким вводили вакцину PRP-OMP (95% ДІ 72–99%) – 95%; у Гамбії, де застосовували вакцину PRP-T (95% ДІ 67–100%), – також 95%.

Впровадження щеплень проти *Hib*-інфекції в країнах із недостатньою бактеріологічною розшифровкою гнійних менінгітів сприяло суттєвому зменшенню кількості випадків усіх менінгітів у дітей (дослідження, проведене в Індонезії, острів Ломбок).

Результати досліджень, під час яких здійснювали рентгенологічну діагностику пневмонії у вакцинованих, показали зниження частоти тяжких форм пневмонії приблизно на 20%.

За даним ВООЗ, ефективність щеплення полягає у зменшенні кількості всіх рентгенологічно підтверджених пневмоній (Південна Америка, 2006 р.):

- 47% – одна доза *Hib*-вакцини;
- 52% – дві дози *Hib*-вакцини;
- 55% – три дози *Hib*-вакцини.

Усі розроблені *Hib*-вакцини захищають виключно від захворювань, спричинених серотипом *b*, але не іншими серотипами.

Тривалість захисту. Здебільшого первинна вакцинація забезпечує захист від інвазивних форм інфекції. Підтверджено, що захисний титр антитіл зберігається не менше ніж 4 роки.

Кон'юговані *Hib*-вакцини, ліцензовані нині для планової імунізації немовлят, зумовлюють протективну циркуляцію антитіл та імунологічну пам'ять у всіх вікових групах.

Побічні реакції. *Hib*-вакцина є низькоректогенною, але почервоніння, припухлість і біль у місці ін'єкції трапляються у 25% вакцинованих. Така реакція розвивається зазвичай у 1-й день після щеплення і триває 1–3 дні. У дітей іноді може підвищуватися температура тіла або виникати короткочасне збудження. Якщо *Hib*-вакцину вводять одночасно з АКДП/АаКДП, частота підвищення температури тіла та збудження не перевищує таку в разі введення лише АКДП/ АаКДП.

Протипоказання до вакцинації: алергійні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі.

Профілактика контактних осіб. Невакцинованим дітям, які контактували в родині із хворим на інвазивну форму *Hib*-інфекції, рекомендують призначити рифампіцин протягом 4 днів у дозі 10 мг/кг (але не більше ніж 600 мг) 1 раз на добу, що дає змогу запобігти розвитку вторинних випадків захворювання.

2.21. Черевний тиф

Обґрунтування доцільності вакцинації як методу профілактики

Черевний тиф – потенційно тяжке, загрозливе для життя захворювання, спричинюване *Salmonella enterica*, серотип *Typhi*. Людина є єдиним резервуаром *S. typhi*. Трансмісія здійснюється фекально-оральним шляхом, рідко – через забруднені фекаліями воду та їжу. Іноді можлива трансплацентарна передача за наявності бактеріємії в матері; дитина може інфікуватися під час народження за умови контакту із випороженнями матері. Інфікувальна доза становить близько 10^7 бактерій. Пацієнти з холециститом та жовчнокам'яною хворобою особливо сприйнятливі до хронічного бактеріоносійства і можуть виділяти понад 10^9 бактерій на 1 г фекалій. Тому країни з неадекватною санітарною системою, високою скученістю населення й обмеженим доступом до джерел водопостачання мають найбільший рівень захворюваності.

За даними ВООЗ, щорічно в світі реєструють 22 млн випадків черевного тифу, унаслідок захворювання помирають 560 тис. пацієнтів. В ендемічних регіонах (Азія, Африка, Центральна та Південна Америка) щорічна захворюваність варіює від 500 до 900 випадків на 100 тис. населення, тоді як у розвинених країнах – лише 0,2–3,7 випадку на 100 тис. На сьогодні на всій території України трапляються лише спорадичні випадки черевного тифу. Проте стрімка зовнішня міграція населення є вагомим фактором ризику. У зв'язку із цим вакцинація проти черевного тифу рекомендована для осіб, які від'їжджають у регіони з підвищеним ризиком інфікування *S. typhi*. Актуальність планової імунізації зростає з огляду на підвищення антибіотикорезистентності збудника, що асоціюється з високим рівнем ускладнень та летальності.

ВООЗ рекомендує щеплювати всіх дітей в ендемічних регіонах, а також осіб із високим ризиком інфікування: мандрівників, військових, рятувальників, працівників медичних лабораторій. Вакцинальні кампанії також можна використовувати для контролю спалахів захворювання. Згідно з наказом МОЗ України № 551 від 11.08.2014 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні», для профілактики черевного тифу щепленню за епідеміологічними показаннями підлягають працівники водогінних та каналізаційних мереж, станцій очистки. Вакцинацію за епідемічними показаннями проводять у разі визначення території неблагополучною за 2–3 міс. до епідемічного спалаху за рішенням головного державного санітарного лікаря відповідної території.

Засоби і методи профілактики

Вакцини проти черевного тифу. На сьогодні розроблено такі оральні та парентеральні протитифозні вакцини:

1) оральна жива атенуйована вакцина, вироблена зі штаму Ty21a *S. enterica*, серотип *Typhu*. Одна доза містить 2–6,8 × 10⁹ КУО бактерій, а також допоміжні речовини: сахарозу, аскорбінову кислоту, суміш амінокислот, лактозу, магнію стеарат. Випускається у формі желатинової капсули. Призначена для вакцинації осіб віком 7 років і більше. Профілактика захворювання показана для мандрівників, осіб, які мають побутовий контакт із носіями *S. typhi*, працівників мікробіологічних лабораторій, які часто працюють із цим збудником;

2) Vi-капсульна полісахаридна вакцина (TVIPSV, субодинична), що складається із 25 мкг очищеного капсульного Vi-полісахариду, екстрагованого із *S. typhi* Ty2. Випускається у вигляді розчину для ін'єкцій (1 доза – 0,5 мл). Показана для профілактики черевного тифу в дорослих і дітей віком понад 2 роки, осіб, які від'їжджають в ендемічні регіони, емігрантів, медичного персоналу й військовослужбовців. Дітей віком до 2 років не вакцинують через високий ризик недостатньої імунної відповіді в цій віковій групі;

3) мультивалентна комбінована вакцина, що містить адсорбовані на гідроксиді алюмінію 25 мкг Vi-полісахариду *S. typhi* й вирощений на диплоїдних клітинах людини інактивованій вірус гепатиту А. Вакцина призначена для профілактики черевного тифу та гепатиту А в осіб віком понад 15 років;

4) кон'югована вакцина (V-TT) – Vi-полісахарид *S. enterica*, серотип *Typhi* (5 мкг), кон'югований із 5 мкг правцевого анатоксину в ізотонічному розчині натрію хлориду. На сьогодні ліцензована лише в Індії;

5) активована цільноклітинна вакцина тифозно-паратифозна АВ (tab vaccine) – комплексна трикомпонентна вакцина проти черевного тифу, паратифів А і В. CDC та ВООЗ не рекомендують використовувати цю вакцину для імунопрофілактики черевного тифу.

Температурний режим зберігання. Оральну живу атенуйовану вакцину та Vi-капсульну полісахаридну вакцину слід зберігати за температури від 2 до 8 °С (у холодильнику). Не заморожувати. У разі заморожування вакцину необхідно знищити. Захищати від світла. Транспортування вакцини потрібно здійснювати згідно із правилами холододового ланцюга.

Схеми вакцинації та способи введення вакцини. Одну капсулу живої атенуйованої вакцини слід проковтнути цілою за 1 год до їди, запиваючи холодною або теплою (37 °С) водою. Капсула має бути перевірена на цілість; жувати й ламати її заборонено. Схеми вакцинації така: 0–2–4–6. Бустерну серію із чотирьох доз слід отримувати кожні 5 років (для осіб із тривалим ризиком інфікування); імунізацію потрібно завершити щонайменше за 7 днів до потенційного контакту зі збудником.

Vi-капсульну полісахаридну вакцину вводять одноразово підшкірно або внутрішньом'язово. За наявності ризику захворювання ревакцинацію здійснюють кожні 3 роки шляхом уведення однієї дози вакцини (0,5 мл). Перед використанням вакцину слід тримати за кімнатної температури протягом кількох хвилин. Щеплені особи повинні перебувати під медичним наглядом протягом 30 хв.

Тифозно-паратифозну АВ вакцину вводять підшкірно тричі в дозі 0,5 мл з інтервалом 10 днів.

Ефективність вакцинації. Жодна із зазначених вакцин не має 100% ефективності, тому особи із групи ризику повинні завжди дотримуватися заходів безпеки під час споживання їжі й питної води в ендемічних регіонах.

Оральна вакцина запобігає розвитку 30–50% випадків черевного тифу протягом перших 2 років після вакцинації.

Vi-капсульна полісахаридна вакцина запобігає розвитку близько 2/3 випадків тифу в 1-й рік після вакцинації і має кумулятивну ефективність 55% на 3-й рік. Рівень серопротекції після першого щеплення вакциною сягає 90%.

Для оптимальної ефективності вакцинацію слід проводити не менше ніж за 1 міс. до поїздки, хоча за необхідності щеплення можна отримати ближче до дати від'їзду.

Тривалість захисту. Vi-капсульна полісахаридна вакцина забезпечує формування імунітету проти черевного тифу через 2–3 тиж. після щеплення; його тривалість – не менше ніж 3 роки.

Після щеплення комбінованою вакциною (інактивованій вірус гепатиту А/Vi-полісахарид) захист від гепатиту А триває 1 рік, від тифу – 3 роки.

Щеплення тифо-паратифозною АВ вакциною забезпечує формування стійкого імунітету (до 10 років).

Побічні реакції. Протягом 48 год після введення Vi-капсульної полісахаридної вакцини можливий розвиток місцевої реакції (97–98% випадків), яка супроводжується незначною болючістю (27–41% випадків), почервонінням (4–5% випадків), ущільненням або набряком м'яких тканин у місці ін'єкції (5–15% випадків). Ці клінічні прояви належать до помірних та короткочасних. Загальні реакції (підвищення температури тіла, головний біль, слабкість, біль у м'язах та суглобах, нудота, біль у животі) трапляються рідко. Іноді можливий розвиток таких алергійних реакцій, як свербіж, висип, кропив'янка. В окремих випадках можуть спостерігатися сироваткова хвороба й анафілактичні реакції.

Оральна жива ослаблена вакцина є менш реактогенною. До побічних проявів належать біль у животі (6% випадків), нудота (6% випадків), головний біль (5% випадків), гарячка (3% випадків), діарея (3% випадків), блювання (2% випадків), висип (1% випадків).

Мультивалентна комбінована вакцина, яка містить Vi-полісахарид S. typhi та інактивованій вірус гепатиту А, вважається безпечною. Повідомлялося переважно про біль у місці ін'єкції та головний біль.

Протипоказання до вакцинації та особливості застосування.
Протипоказання до вакцинації:

- усіма вакцинами: тяжкі алергійні реакції на вакцину або будь-який її компонент в анамнезі;
- оральною живою атенуваною вакциною: первинні та вторинні імунodefіцити (ризик захворювання, спричиненого живою бактерією).

Слід керуватися Переліком протипоказань до проведення профілактичних щеплень відповідно до типу вакцини, затвердженим наказом МОЗ України № 551 від 11.08.2014.

У разі ризику виникнення захворювання вагітність не слугує причиною для відмови від щеплення. Протягом вагітності вакцину можна використовувати тільки за призначенням лікаря.

Застережні заходи:

- для всіх вакцин: помірні або тяжкі гострі захворювання (утруднена диференційна діагностика проявів хвороби та реакції на щеплення);
- оральна жива атенуйована вакцина: гострі шлунково-кишкові захворювання, хронічна діарея, уживання антибіотиків та сульфаніламідних препаратів (інактивація живих бактерій), період лактації;
- Ві-капсульна полісахаридна вакцина: гострі інфекційні захворювання, окрім випадків, коли ризик захворіти на черевний тиф переважає. Вакцину можна використовувати в період лактації.

Профілактику контактних осіб шляхом вакцинації не проводять.

2.22. Герпесвірусна інфекція

Хоча на сьогодні налічується 8 типів вірусів із родини *Herpesviridae*, термін «герпесвірусна інфекція» у медичному середовищі, як і в медичній літературі, частіше застосовується стосовно захворювань, спричинюваних вірусами простого герпесу 1-го (HSV-1) і 2-го (HSV-2) типів. Діти зазвичай інфікуються HSV-1 у перші кілька років життя. Серед дорослого населення 60–90% осіб інфіковані цим вірусом. У США 57,7% населення інфіковано HSV-1, 16,2% – HSV-2. Серед серопозитивних до HSV-2 тільки 18,9% знали, що інфіковані.

В імуноскомпрометованих пацієнтів герпесвіруси часто зумовлюють тяжкі захворювання, які належать до опортуністичних, або імунodefіцитасоційованих, інфекцій. Проблема опортуністичних інфекцій стає все більш актуальною зі збільшенням кількості імуноскомпрометованих пацієнтів (унаслідок трансплантації органів і тканин, застосування гормонів та цитостатиків), особливо з набутим імунodefіцитом при ВІЛ-інфекції. Пильна увага до герпесвірусних інфекцій зумовлена ще й тим, що вони входять до так званого TORCH-комплексу, який призводить до розвитку внутрішньоутробних інфекцій.

Інфекція, спричинювана вірусом простого герпесу

Інфікування герпесвірусами зазвичай відбувається в дитячому віці або внутрішньоутробно. Тільки в 1/6 інфікованих імунокomпетентних дітей на момент інфікування наявні клінічні прояви; частіше це гінгівостоматит або лабіальний герпес. Також можливі ураження очей (кон'юнктивіт, блефарокон'юнктивіт) та шкіри – оперізувальний герпес, пароніхія, інфіковані поприлості, герпетична екзема Капоші.

До найтяжчих проявів герпесвірусної інфекції слід віднести **герпетичний енцефаліт**. HSV є однією із провідних причин розвитку спорадичних фокальних енцефалітів. У США частота герпетичного енцефаліту становить один випадок на 250–500 тис. осіб. Пік захворюваності припадає на дві вікові групи: 5–30 років і понад 50 років.

Потрапивши в організм людини, герпесвірус залишається в ньому на все життя. Лише в 1/3 імунокомпетентних пацієнтів після первинної інфекції можлива реактивація HSV із клінічними проявами (рецидивна HSV-інфекція), причину якої на сьогодні не встановлено.

Генітальний герпес найчастіше маніфестує в осіб молодого віку і дорослих. Його частота залежить від кількості сексуальних партнерів та нерідко асоціюється з іншими інфекціями, які передаються статевим шляхом.

Клінічні прояви HSV-інфекції в імуноскомпрометованих пацієнтів частіше є результатом активації латентної інфекції. Ступінь ураження клітинного імунітету визначає тяжкість клінічних симптомів. Ризик активації вірусу виникає в разі зниження показника CD4+ Т-лімфоцитів $\leq 25\%$. При імуносупресії частою ознакою є віремія, яка спричинює вісцеральні прояви: гепатит, пневмонію, некротичний трахеобронхіт, ураження ЦНС та ін.

Частота **неонатальної HSV-інфекції** становить 1 : 2000–1 : 5000 пологів. Інфікування новонародженого під час проходження пологовими шляхами – найчастіший шлях передачі інфекції. У разі використання інвазивних методів моніторингу в пологах може розвинути висхідна інфекція. Внутрішньоутробний шлях інфікування (*in utero*) трапляється дуже рідко: 30% неонатальної HSV-інфекції спричинена HSV-1, 70% – HSV-2. Ризик розвитку цієї патології в 10 разів вищий у дитини, народженої від матері, яка нещодавно перехворіла на HSV-інфекцію. Якщо жінка інфікувалася під час вагітності, часу для вироблення специфічних антитіл і передачі їх через плаценту плоду може бути недостатньо. При первинній інфекції в матері 50% новонароджених можуть інфікуватися HSV, при рецидивній інфекції – не більше ніж 5%. Наявність у матері перед пологами специфічних антитіл знижує ризик вертикальної трансмісії та тяжкість клінічних проявів при вродженій інфекції.

Описано три форми перинатальної герпесвірусної інфекції:

- 1) інфекція шкіри/очей/слизових оболонок – 40%;
- 2) інфекція ЦНС – 35%;
- 3) генералізована інфекція – 25%.

Рано розпочате лікування першої форми має сприятливий прогноз. Пізні лікування у 75% новонароджених призводить до прогресування (ураження ЦНС) або генералізації інфекції з тяжкими наслідками.

Вакцини проти HSV-інфекції. Дотепер не отримано жодної ефективною профілактичної вакцини. Труднощі розроблення такої вакцини пов'язані із властивістю HSV перебувати в латентному стані без системної віремії. Тому навіть активне продукування специфічних антитіл не запобігає подальшому рецидиву. HSV має механізми ухи-

ляння від імунного нагляду. На відміну, наприклад, від поліомієліту, коли для захисту достатньо формування лише гуморального імунітету, для профілактики герпесвірусної інфекції необхідно також стимулювати Т-клітинний імунітет – лімфоцити CD4+ і CD8+. Незважаючи на труднощі розроблення протигерпетичних вакцин, дослідження в цьому напрямі проводяться активно. Було запропоновано субодиничну вакцину (глікопротеїн + ад'ювант), застосування якої зумовлювало посилене продукування специфічних антитіл, але клітинно-опосередкована імунна відповідь не формувалася. Вакцина не запобігала сероконверсії в серонегативного індивіда. Живі атенуйовані HSV-вакцини зумовлювали більш активну імунну відповідь, але мали недостатню безпечність, оскільки не виключалася реверсія вірулентності. Вакцина виявила ефективність у тварин, однак перша фаза клінічних випробувань показала обмежену імуногенність. Рекombінантна субодинична вакцина gD2 в поєднанні з новим ад'ювантом (MF59) чинила протективний вплив у серонегативних жінок (48%), запобігала розвитку клінічних проявів (78%) у серопозитивних жінок, але не захищала чоловіків (третя фаза досліджень).

Компромісом між живою і субодиничною вакциною стала вакцина із дефектом у глікопротеїні, що унеможливує реплікацію HSV. Ця вакцина зумовлює більш активну відповідь, безпечна, ефективна у тварин, але друга фаза клінічних випробувань не підтвердила її клінічну ефективність.

Принципово новими є так звані ДНК-умісні вакцини. Для їх виробництва використовують бактеріальні плазмиди, які продукують HSV-протеїни. Ці вакцини підвищують не тільки клітинно-опосередкований, а й вроджений імунітет (природні кілери, інтерферони). Нині ДНК-умісні вакцини доведено до етапу клінічних випробувань. Є надія, що вони допоможуть зменшити трансмісію HSV, ослабити клінічні прояви захворювання або повністю унеможливити їх виникнення. Проте вважається, що забезпечити захист у місці інюкуляції збудника ніколи не вдасться.

У березні 2015 р. в журналі *eLife* повідомлялося про експериментальні дослідження нової вакцини, яка показала непогані результати. Автори статті наголошують: якщо застосування вакцини в людей буде таким само ефективним, як у мишей, то вакцинація, проведена в ранньому віці, може повністю запобігти латентному перебігу HSV-інфекції.

Цитомегаловірусна інфекція

Цитомегаловірусна (CMV) інфекція належить до імунодефіцит-асоційованих (опортуністичних) інфекцій. Вона є важливою і поширеною причиною смертності в пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом, первинними імунодефіцитами Т-лімфоцитів, в імуноскомпроментованих осіб (імуносупресивна терапія в реципієнтів трансплантатів, при онкогематологічних захворюваннях). Вроджена CMV-інфекція є серйозною проблемою охорони здоров'я. Вона призводить до вроджених

дефектів і неврологічних розладів, у тому числі до розумової відсталості, дитячого церебрального паралічу та нейросенсорної глухоти.

CMV-інфекція поширена в усьому світі. У США загальна її частота сягає близько 60%. Тільки 0,5–1,0% дітей інфікуються внутрішньоутробно, тоді як 40% – протягом перших 10 років життя. Кількість серопозитивних до CMV осіб перевищує 80% у віці 60 років і старше. Серопозитивність варіює в різних соціально-економічних та етнічних групах і підвищується серед осіб, які працюють у дитячих колективах.

Вакцина проти CMV-інфекції перебуває на етапі вивчення, особливо для двох категорій пацієнтів – серонегативних матерів і серонегативних реципієнтів трансплантатів. Живі атенуйовані й CMV-субодичні вакцини пройшли випробування, але жодну з них поки що не застосовують у клінічній практиці.

У 2013 р. компанія Astellas Pharma розпочала третю фазу дослідження CMV-вакцини (на основі ДНК вірусу) в осіб – реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин, а у 2015 р. – вакцини ASP0113 на першому етапі у здорових добровольців. У 2016 р. фірма VBI Vaccines розпочала першу фазу дослідження профілактичної вакцинації проти CMV-інфекції (VBI-1501).

Іншими кандидатами є вакцина-триплекс (CMV-MVA) та пептидна вакцина (CMVpp65-A0201). Станом на сьогодні вони перебувають у другій фазі клінічного випробування.

КОРИСНІ ПОСИЛАННЯ

Сторінка сайту МОЗ України щодо вакцинації. – Режим доступу : <http://moz.gov.ua/immunization>

Сторінка сайту Центру громадського здоров'я МОЗ України щодо імунізації. – Режим доступу : <https://phc.org.ua/pages/diseases/immunization>

Сторінка сайту ВООЗ щодо імунізації (англійською мовою). – Режим доступу : <http://www.who.int/topics/immunization/en/>

Сторінка сайту ВООЗ щодо імунізації (російською мовою). – Режим доступу : <http://www.who.int/topics/immunization/ru/>

Сторінка сайту ВООЗ з посиланням на тренінгові матеріали щодо імунопрофілактики (англійською мовою). – Режим доступу : <http://www.who.int/immunization/documents/training/en>

Сторінка сайту ВООЗ з позицією стосовно вакцинокерованих інфекцій (англійською мовою). – Режим доступу : <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>

Сторінка сайту Глобального комітету з безпеки вакцин (ВООЗ) (англійською мовою). – Режим доступу : http://www.who.int/vaccine_safety/committee/en/

Сторінка сайту Європейського комітету з контролю за захворюваннями, ECDC (англійською мовою). – Режим доступу : <https://ecdc.europa.eu/en/home>

Сторінка сайту ECDC з календарями щеплень країн ЄС (англійською мовою). – Режим доступу : <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>

Сторінка сайту Центрів з контролю і профілактики захворювань США (CDC) щодо вакцин та імунізації (англійською мовою). – Режим доступу : <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>

Сторінка сайту щодо програми імунізації в Австралії (англійською мовою). – Режим доступу : <http://www.immunise.health.gov.au/>

Сторінка сайту щодо імунізації в Ірландії (англійською мовою). – Режим доступу : <https://www.hse.ie/eng/health/Immunisation/>

Сторінка сайту інформаційного веб-сайту державного сектора Сполученого Королівства з настановами щодо імунопрофілактики інфекційних хвороб The Green Book (англійською мовою). – Режим доступу : <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>

Сторінка сайту Агенства громадського здоров'я Канади щодо вакцин та імунізації (англійською мовою). – Режим доступу : <https://www.canada.ca/en/public-health/topics/immunization-vaccines.html>

Сторінка сайту Міністерства охорони здоров'я держави Ізраїль щодо вакцинації (російською мовою). – Режим доступу : <https://www.health.gov.il/Russian/Subjects/vaccines/Pages/default.aspx>

Сторінка сайту Східно-Української академії педіатрії з інформацією щодо вакцинації. – Режим доступу : <http://euap.org.ua/category/rabochie-gruppy-komitety/vakcinacija/>

Сторінка сайту ГО «Батьки за вакцинацію». – Режим доступу : <http://www.bzv.org.ua/>

Сторінка сайту з інформацією про вакцини, вакциноконтрольовані інфекції. – Режим доступу : <http://moi-privivki.com/>

Сторінка сайту ВООЗ «Питання охорони здоров'я. Подорожі» (російською мовою). – Режим доступу : www.who.int/topics/travel/ru

Сторінка сайту ВООЗ «Міжнародні подорожі і здоров'я» (англійською мовою). – Режим доступу : <http://www.who.int/ith/en>

Настанови з безпечних харчових продуктів для туристів (російською мовою, на сайті ВООЗ, формат PDF). – Режим доступу : http://www.who.int/foodsafety/publications/consumer/travellers_ru.pdf

Сторінка сайту Центрів з контролю і профілактики захворювань США щодо здоров'я мандрівників (англійською мовою). – Режим доступу : <http://wwwnc.cdc.gov/travel>

Сторінка сайту Центрів з контролю і профілактики захворювань щодо вакцинації мандрівників (англійською мовою). – Режим доступу : <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/vaccinations.htm>

MDtravelhealth.com – інформаційний сайт США з вакцинації мандрівників залежно від країни, куди планується подорож (англійською мовою). – Режим доступу : <http://www.mdtravelhealth.com>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Вакцины и вакцинация : национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 872 с.

Волоха А.П. Вакцинація групи ризику. Лекція для проведення сим-позиуму в рамках програми післядипломної дистанційної освіти / А.П. Волоха // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3 (54). – С. 160–166.

Волоха А.П. Вакцинація дітей з ВІЛ-інфекцією : метод. реком. / А.П. Волоха, Л.І. Чернишова, І.В. Раус. – 2015.

Волоха А.П. Лікування і профілактика гнійних менінгітів у дітей / А.П. Волоха // Соврем. педиатрия. – 2013. – № 6 (53). – С. 10–17.

Волоха А.П. Менінгококова інфекція / А.П. Волоха // Соврем. педиатрия. – 2015.

Волоха А.П. Проблеми імунізації ВІЛ-інфікованих дітей (огляд літератури) / А.П. Волоха, Л.І. Чернишова, І.В. Раус // Соврем. педиатрия. – 2013. – № 2 (50). – С. 10–17.

Дитяча імунологія : підручник / Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та ін. ; за ред. проф. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи. – К. : ВСВ «Медицина», 2013. – 720 с.

Зміни генотипів ротавірусів за роками у дітей в Україні / Л.І. Чернишова, Н.М. Радіонова, Ю.П. Харченко та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 77, № 2. – С. 36–39.

Крамарьов С.О. Менінгококова інфекція : сучасний стан проблеми / С.О. Крамарьов // Терапія. – www.therapia.com.ua

Лапій Ф.І. Вакцинація дітей за схемами, що передбачені календарем вакцинації за віком / Лапій Ф.І. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 77, № 2. – С. 17–21.

Лапій Ф.І. Еволюція поглядів щодо вакцинації для профілактики кашлюку / Ф.І. Лапій // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 56–62.

Лапій Ф.І. Кашлюк немовлят : можливі шляхи попередження / Ф.І. Лапій // Соврем. педиатрия. – 2012. – № 6. – С. 35–38.

Лапій Ф.І. Кашлюк немовлят : нові стратегії захисту / Лапій Ф.І. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 77, № 2. – С. 25–28.

Лапій Ф.І. Міфи та реалії вакцинації. Ч. 2. Про хімічні сполуки у вакцинах / Ф.І. Лапій // З турботою про дитину. – 2013. – № 6. – С. 37–39; № 7. – С. 34–35.

Лапій Ф.І. Тактика вакцинації дітей із порушенням календаря планової вакцинації в практиці лікаря-педіатра / Ф.І. Лапій // Здоров'є ребенка. – 2012. – № 1 (36). – С. 78–81.

Лапій Ф.І. Тактика вакцинації дітей з порушенням календаря планової вакцинації в практиці лікаря-педіатра / Ф.І. Лапій // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 77, № 2. – С. 13–16.

Лапій Ф.І. Що варто знати лікарю про вакцинацію. Ч. 1. Основні нормативно-правові документи, що регламентують проведення імунопрофілактики в Україні / Ф.І. Лапій // З турботою про дитину. – 2014. – № 3 (48). – С. 10–14.

Міжнародний консенсус (ICON): алергічні реакції на вакцини / S.C. Dreskin, N.A. Halsey, J.M. Kelso et al. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – № 8 (97). – С. 22–36.

Наказ МОЗ України від 16.09.2011 № 595 (у редакції наказу МОЗ України від 11 серпня 2014 року № 551 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні»).

Наказ МОЗ України від 31.12.2009 № 1086 «Про затвердження форми первинної облікової документації № 063-2/о «Інформована згода та оцінка стану здоров'я особи або дитини одним з батьків або іншим законним представником дитини на проведення щеплення або туберкулінодіагностики» та Інструкції щодо її заповнення».

Наказ МОЗ України від 31.12.2009 № 1095 «Примірне положення про Кабінет щеплень».

Наказ МОЗ України від 18.05.2018 № 947.

Організація моніторингу ефективності впровадження нових вакцин / Р.О. Моїсеєнко, Л.І. Чернишова, А.В. Бондаренко та ін. // Україна. Здоров'я нації. – 2012. – № 4. – С. 71–74.

Педіатрія : національний підручник : у 2 т. / за ред. проф. В.В. Бережного), розділ з імунізації. С. 39–62 (Л.І. Чернишова, Ф.І. Лапій). – К., 2013.

Учайкин В.Ф. Руководство по клинической вакцинологии / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 592 с.

Чернишова Л.І. Імунологічні основи вакцинації. Лекція для проведення симпозіуму в рамках програми післядипломної дистанційної освіти / Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Ф.І. Лапій // Здоров'є ребенка. – 2014. – № 1 (52). – С. 188–193.

Чернишова Л.І. Неприятливі події після імунізації. Лекція для проведення симпозіуму в рамках програми післядипломної дистанційної освіти / Л.І. Чернишова // Здоров'є ребенка. – 2014. – № 2 (53). – С. 145–149.

Чернишова Л.І. Пневмококові захворювання – проблема, що має рішення / Л.І. Чернишова // Здоров'є ребенка. – 2013. – № 3 (46). – С. 107–112.

Чернишова Л.І. Проблема ротавірусної діареї у дітей / Л.І. Чернишова, Ю.П. Харченко, І.В. Юрченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 77, № 2. – С. 32–35.

Чернишова Л.І. Стратегія профілактики поліомієліту / Л.І. Чернишова // Соврем. педиатрия. – 2015. – № 5.

Чернишова Л.І. Сучасні технології виготовлення вакцин. Лекція для проведення симпозиуму в рамках програми післядипломної дистанційної освіти / Л.І. Чернишова, Ф.І. Лапій // Здоров'є ребенка. – 2014. – № 4 (55). – С. 167–172.

Apicella M. Neisseria Meningitidis / M. Apicella // Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. – 4th ed. – Churchill Livingstone, 2010. – P. 2737–2752.

Brayer A.F. Invasive meningococcal disease in childhood / A.F. Brayer, S.G. Humiston // Pediatr. Rev. – 2011. – Vol. 32. – P. 152–161.

Canadian Immunization Guide. – <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.php>

CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. – <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>

Corre N. Vaccination in HIV-infected Individuals / N. Corre, B. Autran // Future Virology. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 85–102.

Guidance on vaccination of HIV-Infected children in Europe / E.N. Menson, M.J. Mellado, A. Bamford et al. // HIV Medicine. – 2012. – Vol. 13 (6). – P. 333–336.

Guidance (UK): Immunisation against infectious disease: the green book front cover and contents page. – <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book-front-cover-and-contents-page>

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children / G.K. Siberry, M.J. Abzug, S. Nachman et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2013.

IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / L.G. Rubin, M.J. Levin, P. Ljungman et al. // Clin. Infect. Dis. – 2013. – <http://cid.oxfordjournals.org>

Immunisation Guidelines for Ireland. – Режим доступу : <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines>

Immunizations for Patients With Metabolic Disorders / J.D. Kingsley, M. Varman, A. Chatterjee et al. // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – P. 460.

Rainwater-Lovett K. Immunological basis for revaccination of HIV-infected children receiving HAART / K. Rainwater-Lovett, W.J. Moss // Future Virology. – 2011. – Vol. 6, N 1. – P. 59-71.

Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe. Invasive pneumococcal disease, invasive Haemophilus influenzae disease and invasive meningococcal disease // ECDC Surveillance report. – www.ecdc.europa.eu

The Australian Immunisation Handbook. – 10th Ed. – <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>

Vaccines / by S.A. Plotkin, W. Orenstein, P.A. Offit. – Ebook, 6th ed.

WHO. Vaccine Position Papers. – <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>

ЧЕРНИШОВА Людмила Іванівна
ЛАПІЙ Федір Іванович
ВОЛОХА Алла Петрівна та ін.

**ІМУНОПРОФІЛАКТИКА
ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ**

Навчально-методичний посібник

За редакцією
професора Л.І. Чернишової,
доцента Ф.І. Лапія,
професора А.П. Волохи

Даний матеріал створено за фінансової підтримки ТОВ «МСД Україна». Всі погляди, наведені в даному матеріалі, відображають думку авторів та не є рекламою лікарських засобів в контексті Закону України «Про лікарські засоби».

Дана інформація надана компанією МСД у якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом чинної Інструкції для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до призначення лікарського засобу пацієнтам.

Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в чинній Інструкції для медичного застосування.

Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.

UA-NON-00230

Матеріал затверджено до розповсюдження: квітень 2020.

Матеріал придатний до: квітень 2025.

ТОВ «МСД УКРАЇНА»
Бізнес-центр «Горизонт Парк»
вул. Амосова, 12, 3 пов., корп. 1,
м. Київ, Україна, 03038
тел./факс: +38 044 393 74 80
www.msd.ua



MSD

INVENTING FOR LIFE

© 2020 ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.