

ВСЕ О ВАКЦИНАХ

ВИДЫ ВАКЦИН

Открытие метода вакцинации дало старт новой эре борьбы с болезнями.

В состав прививочного материала входят убитые или сильно ослабленные микроорганизмы либо их компоненты (части). Они служат своеобразным муляжом, обучающим иммунную систему давать правильный ответ инфекционным атакам. Вещества, входящие в состав вакцины (прививки), не способны вызвать полноценное заболевание, но могут дать возможность иммунитету запомнить характерные признаки микробов и при встрече с настоящим возбудителем быстро его определить и уничтожить.



Производство вакцин получило массовые масштабы в начале XX века, после того как фармацевты научились обезвреживать токсины бактерий. Процесс ослабления потенциальных возбудителей инфекций получил название аттенуации.

Сегодня медицина располагает более чем 100 видами вакцин от десятков инфекций.

Препараты для иммунизации по основным характеристикам делятся на три основных класса.

1. Живые вакцины. Защищают от полиомиелита, кори, краснухи, гриппа, эпидемического паротита, ветряной оспы, туберкулеза, ротавирусной инфекции. Основу препарата составляют ослабленные микроорганизмы — возбудители болезней. Их сил недостаточно для развития значительного недомогания у пациента, но хватает, чтобы выработать адекватный иммунный ответ.
 2. Инактивированные вакцины. Прививки против гриппа, брюшного тифа, клещевого энцефалита, бешенства, гепатита А, менингококковой инфекции и др. В составе мертвые (убитые) бактерии или их фрагменты.
 3. Анатоксины (токсоиды). Особым образом обработанные токсины бактерий. На их основе делают прививочный материал от коклюша, столбняка, дифтерии.
- В последние годы появился еще один вид вакцин — молекулярные. Материалом для них становятся рекомбинантные белки или их фрагменты, синтезированные в лабораториях путем применения методов генной инженерии (рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В).

СХЕМЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ВАКЦИН

Живые бактериальные

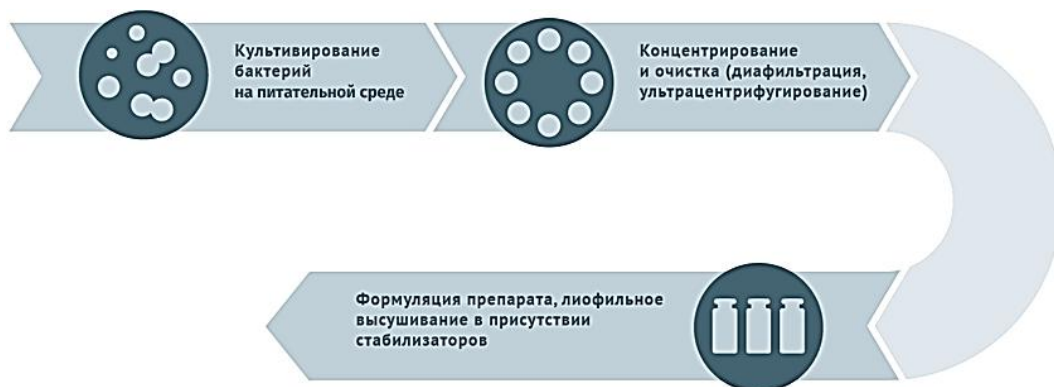


Схема подходит для вакцины БЦЖ, БЦЖ-М

Живые противовирусные



Схема подходит для производства вакцин от гриппа, ротавируса, герпеса I и II степеней, краснухи, ветряной оспы

Субстратами для выращивания вирусных штаммов при производстве вакцин могут становиться:

- куриные эмбрионы;
- перепелиные эмбриональные фибробласты;
- первичные клеточные культуры (куриные эмбриональные фибробласты, клетки почек сирийских хомячков);
- перевиваемые клеточные культуры (MDCK, Vero, MRC-5, ВНК, 293).

Первичный сырьевой материал очищают от клеточного дебриса в центрифугах и с помощью сложных фильтров.

Инактивированные антибактериальные вакцины



- Культивация и очистка штаммов бактерий.
- Инактивация биомассы.
- Для расщепленных вакцин клетки микробов дезинтегрируют и осаждают антигены с последующим их хроматографическим выделением.
- Для конъюгированных вакцин полученные при предыдущей обработке антигены (как правило, полисахаридные) сближают с белком-носителем (конъюгация).

Инактивированные противовирусные вакцины



- Субстратами для выращивания вирусных штаммов при производстве вакцин могут становиться куриные эмбрионы, перепелиные эмбриональные фибробласты, первичные клеточные культуры (куриные эмбриональные фибробласты, клетки почек сирийских хомячков), перевиваемые клеточные культуры (MDCK, Vero, MRC-5, BHK, 293). Первичная очистка для удаления клеточного дебриса проводится методами ультрацентрифугирования и диафильтрации.
- Для инактивации используются ультрафиолет, формалин, бета-пропиолактон.
- В случае приготовления расщепленных или субъединичных вакцин полупродукт подвергают действию детергента с целью разрушить вирусные частицы, а затем выделяют специфические антигены тонкой хроматографией.
- Человеческий сывороточный альбумин применяется для стабилизации полученного вещества.
- Криопротекторы (в лиофилизатах): сахароза, поливинилпирролидон, желатин.

Схема подходит для производства прививочного материала против гепатита А, желтой лихорадки, бешенства, гриппа, полиомиелита, клещевого и японского энцефалитов

Анатоксины



Для дезактивации вредного воздействия токсинов используют методы:

- химический (обработка спиртом, ацетоном или формальдегидом);
- физический (подогрев).

Схема подходит для производства вакцин против столбняка и дифтерии

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), на долю инфекционных заболеваний приходится 25 % от общего количества смертей на планете ежегодно. То есть инфекции до сих пор остаются в списке главных причин, обрывающих жизнь человека.

Одним из факторов, способствующих распространению инфекционных и вирусных заболеваний, являются миграция потоков населения и туризм. Перемещение человеческих масс по планете влияет на уровень здоровья нации даже в таких высокоразвитых странах, как США, ОАЭ и государства Евросоюза.

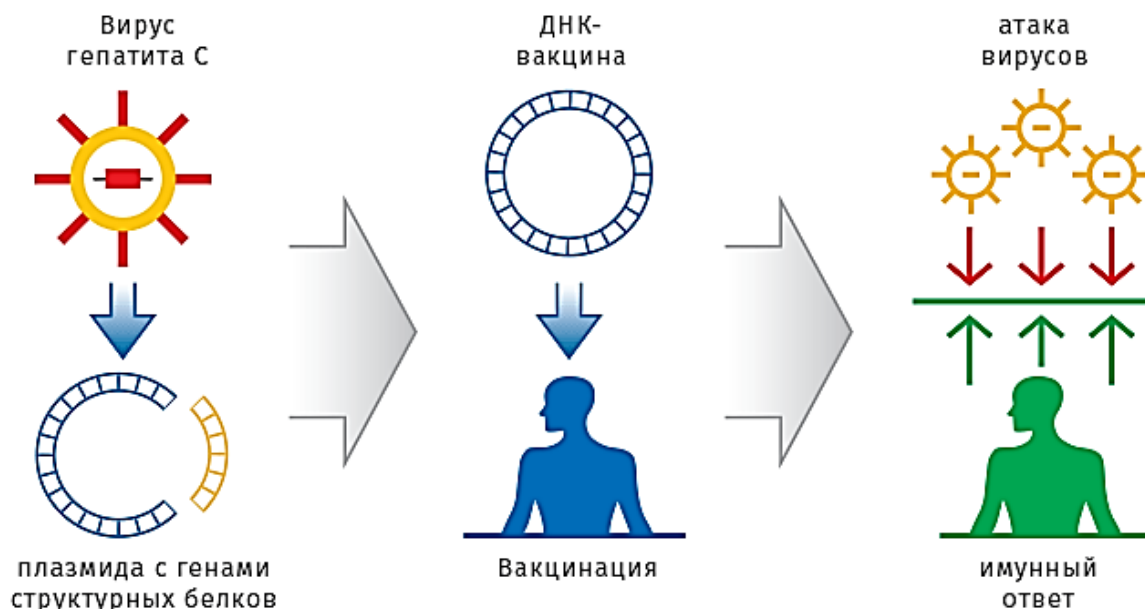
По материалам: «Наука и жизнь» № 3, 2006, «Вакцины: от Дженнера и Пастера до наших дней», академик РАМН В. В. Зверев, директор НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН: ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИММУНИЗАЦИЯ И «ОБРАТНАЯ ВАКЦИНОЛОГИЯ»

Создавать вакцины против новых инфекций, используя старые испытанные технологии, удастся не всегда. Некоторые микроорганизмы, например, вирус гепатита В, практически невозможно вырастить в культуре клеток, чтобы получить инактивированную вакцину. Во многих случаях вакцины на основе убитых микробов оказываются неэффективными, а живые вакцины — слишком опасными. Большие надежды возлагались на вакцины, полученные на основе рекомбинантных белков-антигенов (именно таким способом в 1980-е годы создали вакцину, защищающую от гепатита В).

Но сейчас стало очевидным, что многие рекомбинантные вакцины вызывают слабый иммунный ответ. Вероятно, причина в том, что в таких препаратах содержится «голый» белок и отсутствуют другие молекулярные структуры, часто необходимые для запуска иммунного ответа. Чтобы рекомбинантные вакцины вошли в практику, нужны вещества-усилители (адьюванты), стимулирующие антигенную активность.

За последние 10 лет сформировалось новое направление - генетическая иммунизация. Его называют также ДНК-вакцинацией, поскольку в организм вводят не белок-антиген, а нуклеиновую кислоту (ДНК или РНК), в которой закодирована информация о белке. Реальная возможность использовать эту технологию в медицине и ветеринарии появилась в середине 90-х годов прошлого века. Новый подход достаточно прост, дешев и, самое главное, универсален. Сейчас уже разработаны относительно безопасные системы, которые обеспечивают эффективную доставку нуклеиновых кислот в ткани. Нужный ген вставляют в плазмиду (кольцо из ДНК) или в безопасный вирус. Такой носитель-вектор проникает в клетку и синтезирует нужные белки. Трансформированная клетка превращается в «фабрику» по производству вакцины прямо внутри организма. Вакцинная «фабрика» способна работать длительный период — до года. ДНК-вакцинация приводит к полноценному иммунному ответу и обеспечивает высокий уровень защиты от вирусной инфекции.



ДНК-вакцинация заключается в том, чтобы ввести фрагмент ДНК, кодирующий защитные антигены и цитокины, непосредственно в мышечную ткань. «Заразность» большинства вирусов во многом определяется их структурными белками. Плазмида (кольцевая молекула ДНК) с генами таких белков, введенная в мышцу, стимулирует иммунный ответ, который препятствует развитию заболевания.

Используя один и тот же плазмидный или вирусный вектор, можно создавать вакцины против различных инфекционных заболеваний, меняя только последовательность, кодирующую необходимые белки-антигены. При этом отпадает необходимость работать с опасными вирусами и бактериями, становится ненужной сложная и дорогостоящая процедура очистки белков. Препараты ДНК-вакцин не требуют специальных условий хранения и доставки, они стабильны длительное время при комнатной температуре.

Уже разработаны и испытываются ДНК-вакцины против инфекций, вызываемых вирусами гепатитов В и С, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, иммунодефицита человека (ВИЧ), японского энцефалита, а также возбудителями сальмонеллеза, туберкулеза и некоторых паразитарных заболеваний (лейшманиоз, малярия). Эти инфекции крайне опасны для человечества, а попытки создать против них надежные вакцинные препараты классическими методами оказались безуспешными.

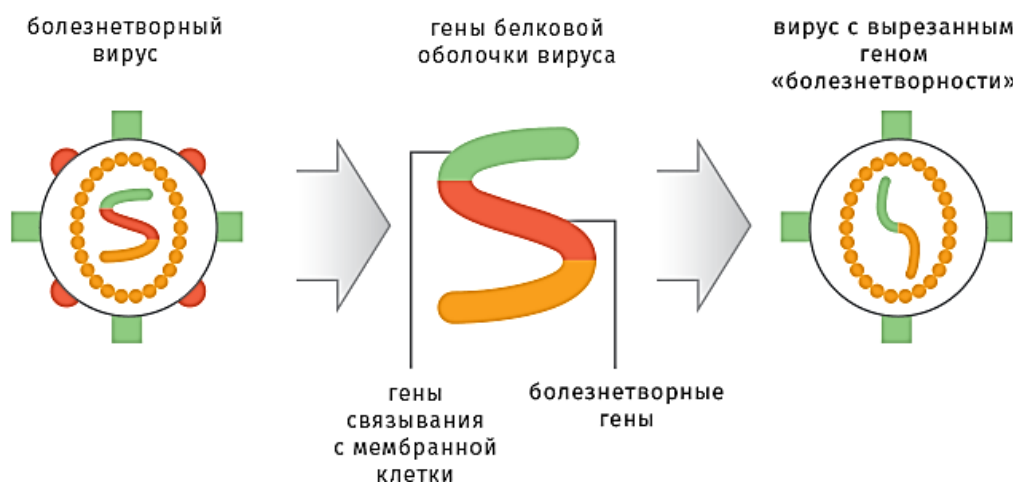
ДНК-вакцинация — одно из самых перспективных направлений в борьбе с раком. В опухоль можно вводить разные гены: те, что кодируют раковые антигены, гены цитокинов и иммуномодуляторов.

ВАКЦИНЫ «ПО РАСЧЕТУ»: «ОБРАТНАЯ ВАКЦИНОЛОГИЯ»

Бурное развитие в последнее десятилетие геномики, биоинформатики и протеомики привело к совершенно новому подходу в создании вакцин, получившему название «обратная вакцинология» (*reverse vaccinology*). Этот термин четко выражает суть нового технологического приема. Если раньше при создании вакцин ученые шли по нисходящей линии, от целого микроорганизма к его составляющим, то теперь предлагается противоположный путь: от генома — к его продуктам. Такой подход основан на том, что большинство защитных антигенов — белковые молекулы. Обладая полными знаниями обо всех белковых компонентах любого возбудителя заболевания, можно определить, какие из них годятся в качестве потенциальных кандидатов на включение в состав вакцинного препарата, а какие — нет.

Чтобы определить нуклеотидную последовательность полного генома инфекционного микроорганизма, достаточно если не нескольких дней, то нескольких недель. Причем предварительная работа по получению «библиотек» клонов ДНК возбудителя уже давно выполняется с помощью стандартных наборов ферментов.

Современные приборы для автоматического определения нуклеотидной последовательности в молекулах ДНК позволяют проводить в год до 14 млн. реакций. Полная расшифровка генома и его описание со списком кодируемых белков занимают несколько месяцев.



Рекомбинантные технологии позволяют получить ослабленный вирус за более короткое время. Для этого из генома вируса «вырезают» ген, который отвечает за вирулентность (болезнетворные свойства), но не влияет на размножение и иммуногенность. Получившийся безобидный вирусный штамм используют для изготовления вакцины.

Проведя компьютерный (*in silico*) анализ генома, исследователь получает не только список кодируемых белков, но и некоторые их характеристики, например, принадлежность к определенным группам, возможная локализация внутри бактериальной клетки, связь с мембраной, антигенные свойства.

Другой подход к отбору кандидатов в вакцины — определение активности отдельных генов микроорганизмов. Для этого одновременно измеряют уровень синтеза матричной РНК всех продуктов генов, производимых в клетке. Такая технология позволяет «вычислить» гены, вовлеченные в процесс распространения инфекции.

Третий подход основан на протеомной технологии. Ее методы дают возможность детализировать количественную и качественные характеристики белков в компонентах клетки. Существуют компьютерные программы, которые по аминокислотной последовательности могут предсказать не только трехмерную структуру изучаемого белка, но и его свойства и функции.

Используя эти три метода, можно отобрать набор белков и соответствующие им гены, которые представляют интерес для создания вакцины. Как правило, в эту группу входит около 20-30% всех генов бактериального генома. Для дальнейшей проверки нужно синтезировать и очистить отобранный антиген в количествах, необходимых для иммунизации животных. Очистку белка проводят с помощью полностью автоматизированных приборов. Используя современные технологии, лаборатория, состоящая из трех исследователей, может в течение месяца выделить и очистить более 100 белков.

Впервые принцип «обратной вакцинологии» использовали для получения вакцины против менингококков группы В. За последние годы таким способом разработаны вакцинные препараты против стрептококков *Streptococcus agalactiae* и *S. pneumoniae*, золотистого стафилококка, бактерии *Porphyromonas gingivalis*, вызывающей воспаление десен, провоцирующего астму микроорганизма *Chlamydia pneumoniae* и возбудителя тяжелой формы малярии *Plasmodium falciparum*.

Важно не только создать вакцину, но и найти наилучший способ ее доставки в организм. Сейчас появились так называемые мукозальные вакцины, которые вводятся через слизистые оболочки рта или носа либо через кожу. Преимущество таких препаратов в том, что вакцина поступает через входные ворота инфекции и тем самым стимулирует местный иммунитет в тех органах, которые первыми подвергаются атаке микроорганизмов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

Обычные вакцины предназначены для предупреждения болезни: прививку делают здоровому человеку, чтобы заранее «вооружить» организм средствами борьбы с инфекцией (исключение — разработанная Пастером вакцина против бешенства, которую применяют после укуса бешеным животным; ее эффективность объясняется длительным инкубационным периодом этого вирусного заболевания). Но в последнее время отношение к вакцинам исключительно как к профилактическому средству изменилось.

Появились терапевтические вакцины - препараты, которые индуцируют иммунный ответ у больных и тем самым способствуют выздоровлению или улучшению состояния. Такие вакцины нацелены на хронические заболевания, вызванные бактериями или вирусами (в частности, вирусами гепатитов В и С, вирусом папилломы, ВИЧ), опухоли (прежде всего, меланому, рак молочной железы или прямой кишки), аллергические или аутоиммунные болезни (рассеянный склероз, диабет I типа, ревматоидный артрит).

Существующие терапевтические вакцины для лечения хронических воспалительных заболеваний, вызванных бактериями или вирусами, получают классическими методами. Такие вакцины способствуют развитию иммунитета к входящим в их состав микроорганизмам и активизируют врожденный иммунитет.



Один из традиционных методов ослабления вирусов — выращивание в животных клетках. Сначала болезнетворный вирус выделяют из культуры человеческих клеток. Выращивание вне человеческого организма само по себе ослабляет «заразность» вируса. Для некоторых заболеваний, например, краснухи, такой подготовки бывает достаточно, чтобы получить вакцинный штамм. Однако в общем случае для того, чтобы получить ослабленный штамм, вирус пересаживают в среду, приготовленную из клеток животных. Благодаря мутациям вирус приспособится к новой среде обитания. Для создания вакцины ученые отбирают те разновидности вирусомутантов, которые плохо растут на человеческих клетках, а значит, не могут вызвать болезнь.

Одна из важнейших целей разработчиков терапевтических вакцин — ВИЧ-инфекция. Уже проведена серия доклинических и клинических испытаний нескольких препаратов. Их способность вызывать развитие клеточного иммунитета у здоровых людей не вызывает сомнений. Однако убедительных данных о том, что вакцины подавляют размножение вируса у больных, пока нет.

Большие надежды в лечении нарушений иммунитета при раковых заболеваниях связаны с дендритными вакцинами. Их делают на основе дендритных клеток — особой разновидности лейкоцитов, которые занимаются поиском потенциально опасных микроорганизмов. Дендритные клетки «патрулируют», прежде всего, слизистые оболочки и кожу, то есть органы, контактирующие с внешней средой. Встретив патогенную бактерию или вирус, дендритные клетки поглощают «чужака» и используют его белки-антигены для того, чтобы активизировать иммунную систему на борьбу с врагом.

Схема изготовления дендритной вакцины такова: из крови больного выделяют клетки, которые дают начало дендритным клеткам, и размножают их в лабораторных условиях. Одновременно из опухоли пациента выделяют белки-антигены. Дендритные клетки некоторое время выдерживают вместе с опухолевыми антигенами, чтобы они запомнили образ врага, а затем вводят больному. Такая стимуляция иммунной системы заставляет организм активно бороться с опухолью.

Дендритные вакцины можно использовать для лечения как спонтанных опухолей, так и новообразований, ассоциированных с вирусами. Первые результаты испытания дендритных противораковых вакцин на людях (в небольших группах пациентов IV стадии заболевания) показали безвредность таких вакцин, а в ряде случаев зарегистрирован положительный клинический эффект.

У мышей дендритные вакцины помогают предупредить повторное развитие карциномы после удаления опухоли. Это позволяет надеяться, что они будут эффективны для продления безрецидивного периода онкологических больных после хирургического вмешательства.

В XX веке успехи вакцинологии определялись, прежде всего, победами над очередной опасной инфекцией. С развитием наших представлений о работе иммунной системы сфера применения вакцин постоянно расширяется.

Есть надежда, что в XXI веке вакцины помогут снизить заболеваемость диабетом, миокардитом, атеросклерозом и другими «неинфекционными» болезнями. Полным ходом идет разработка препаратов для иммунопрофилактики и иммунотерапии онкологических заболеваний.

КОНТРОЛЬ НАД ПРОИЗВОДСТВОМ ВАКЦИН

Существующая в Российской Федерации система надзора за качеством вакцин основана не только на контроле конечной продукции, но, прежде всего, на контроле производства, гарантирующего выпуск безопасных вакцин. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, каждое государство, даже не производящее вакцины, должно иметь национальный орган контроля МИБП.

В США за качество вакцин отвечает Центр по оценке и изучению биологических препаратов (CBER), относящийся к FDA, в Англии – Национальный институт биологических стандартов и контроля (NIBSC), в Германии – институт Пауля Эрлиха.

Постановлением Правительства России функции национального органа контроля, отвечающего за качество вакцин, возложены на ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России. Центр оценивает разрабатываемые препараты и сертифицирует серии выпущенных продуктов. За качество вакцин отвечает разработчик и производитель. Качество вакцин, находящихся в обороте, мониторит Росздравнадзор. Соответствие условий производства требованиям GMP (лицензирование предприятий) под эгидой Минпромторга осуществляет ФГУ Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик.



Система оценки безопасности вакцин включает 5 уровней контроля: испытания новых вакцин разработчиком и национальным органом контроля, контроль вакцин на производстве, сертификация серий вакцин ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, инспектирование предприятий и госконтроль соответствия качества вакцин на местах их применения.

1. На первом этапе государственный надзор предусматривает проведение экспертизы нормативной документации, лабораторного контроля экспериментальных, экспериментально-производственных и первых производственных серий вакцин, а также клинических испытаний вакцин на их безопасность.

Для обеспечения безопасности вакцин должны быть изучены и охарактеризованы свойства вакцинного штамма, клеточного субстрата, свойства полуфабриката и конечного продукта. Требованиями к специфической безопасности вакцин являются полнота инактивации токсинов, бактерий, вирусов, отсутствие остаточной вирулентности (или реверсии вирулентности) и контаминации для производственных штаммов – наличие генетической стабильности и генетической гомогенности.

Вакцины должны быть оценены на иммунологическую безопасность по способности вызывать специфические и неспецифические нарушения в иммунной системе, которые могут быть причиной возникновения иммунодефицитных состояний, аллергии и других видов иммунопатологии. Существуют также жесткие требования к безопасности стабилизаторов, консервантов, адъювантов, растворителей и других реагентов. Серии вакцин проверяются на стерильность, токсичность (острую и хроническую), пирогенность (способность повышать температуру тела).

В отличие от многих стран в России существует система государственных испытаний, которые проводятся под руководством контрольного института с применением препаратов сравнения, двойного слепого метода и других принципов контролируемых испытаний без участия разработчиков. Все серии вакцин, применяемые в этих испытаниях, должны пройти лабораторный контроль в ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского

применения" Минздрава России. Вакцины оценивают сначала на взрослых людях, а затем – на детях. При этом используется принцип информированного согласия лиц, участвующих в испытаниях вакцин.

В начале промышленного выпуска новой вакцины национальный орган контроля проверяет 5 первых производственных серий вакцины и проводит сертификацию ее производства. На основании выданного сертификата предприятие может получить лицензию на право производства и реализации препарата.

2. Контроль качества вакцин на предприятиях-изготовителях предусматривает обязательный поэтапный контроль материала на безопасность на разных стадиях технологического процесса (входной контроль исходного сырья, контроль полуфабриката и готовой продукции).

На каждом предприятии существует своя контрольная лаборатория (ОБТК). Территориально она отделена от производства и обладает относительной независимостью. Руководитель ОБТК подчинен непосредственно директору предприятия, являясь его заместителем по качеству. Важной особенностью системы является дублирование контроля продукции, который проводится производственными подразделениями и ОБТК. Это значительно повышает степень гарантии безопасности вакцин. При производстве и контроле вакцин предприятия широко используют стандарты, разработанные ими на основе стандартов ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России.

При ОБТК находится музей юридических образцов серий препаратов, отправляемых предприятием потребителям. Образцы предназначены для повторного контроля препаратов в случае рекламации, неудовлетворительных результатов контроля в ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России или необходимости наблюдения за изменением качества препаратов в процессе их хранения.

3. Все вакцины, применяемые на территории Российской Федерации, подлежат обязательной государственной сертификации, проверке соответствия отдельных серий вакцин требованиям нормативной документации. Учитывая особенности надзора за качеством вакцин, Госстандарт Российской Федерации зарегистрировал в 1997 г. самостоятельную систему сертификации МИБП, отличную от системы сертификации других лекарственных средств.

Существует несколько видов сертификационного контроля серий вакцин: выборочный и сплошной, предварительный и последующий, контроль по паспортам и производственным протоколам и пр. Серии поступают от предприятия в плановом порядке, изымаются со склада предприятий или с мест хранения в связи с рекламацией, а также с мест применения в случае появления поствакцинальных реакций. Для всех вакцин национального календаря прививок и вакцины против желтой лихорадки введен так называемый предреализационный контроль вакцин по сводным протоколам их производства. Такие протоколы составляются на предприятиях по формам, рекомендованным ВОЗ, и направляются в контрольный институт. Предприятие не имеет права отгружать вакцину потребителю без заключения ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России.

4. Следующей формой государственного контроля вакцин является инспектирование предприятий с целью проверки соблюдения требований GMP, гарантирующих безопасность коммерческих препаратов. Инспектирование предприятий обязательно при выдаче разрешения на выпуск нового препарата, при пересмотре или переутверждении нормативной документации на препарат, а также в связи с ухудшением качества выпускаемой продукции. Кроме того, требования ВОЗ предусматривают плановое регулярное инспектирование предприятий не реже одного раза в два года.

5. Государственный контроль за качеством вакцин на местах их применения возложен на органы и учреждения Роспотребнадзора. Они должны следить за соблюдением правил хранения, транспортирования и реализации препаратов, чтобы обеспечить безопасность пациенту, медицинскому работнику и населению в целом.

При транспортировании и хранении вакцин необходимо соблюдать условия, обеспечивающие их сохранность от механических повреждений и неблагоприятного воздействия температуры окружающей среды. Транспортирование вакцин должно осуществляться в специальных контейнерах с термоиндикаторами или авторефрижераторным транспортом при температуре от +2 до +8 С.

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России разрабатывает требования к вакцинам и производит экспертизу нормативной документации на препараты. В документации на препарат (фармокопейная статья, инструкция по применению, регламент) представлены предельные концентрации добавок, примесей, даны допустимые параметры побочных реакций на введение вакцин. Указанные документы подвергаются экспертизе в спецлабораториях ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, курирующих отдельные группы препаратов в лабораториях общего назначения

(контаминации, стерильности, биохимии, физических методов исследования и пр.), а также в лаборатории стандартизации нормативной документации. Результаты экспертизы документации, лабораторных и клинических (полевых) испытаний рассматриваются на Ученом совете ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России.

Все материалы с заключением Ученого совета передаются в Комитет иммунобиологических препаратов, который является экспертным органом при Минздраве России. В функции комитета входят оценка результатов лабораторных испытаний вакцин, утверждение программ испытаний, очередная экспертиза нормативной документации, принятие рекомендаций по регистрации новых отечественных и зарубежных препаратов или по изъятию устаревших вакцин из практики здравоохранения.

Национальный орган контроля МИБП имеет право запрещать применение вакцины при несоответствии ее качества установленным требованиям, переводить контроль вакцины с выборочного на сплошной, приостанавливать действие ранее выданного сертификата на право производства вакцины, представлять Минздраву России материалы для решения вопроса о прекращении производства устаревших вакцин или вакцин, не соответствующих по качеству установленным требованиям.

Существуют также и международные требования к проведению испытаний вакцин, которые используются у нас в стране.

Этапы испытаний следующие:

1. Доклинические – процесс тщательного и всестороннего изучения препарата на экспериментальном уровне, в результате которого подтверждается максимальная безопасность при использовании вакцин для людей.
2. Клинические – проводятся с участием людей, по их результатам решается вопрос о целесообразности применения препарата в практике здравоохранения. Также на этом этапе получается более полная информация о дозировке, схеме приема, сведения о возможных побочных реакциях или нежелательных явлениях, связанных с приемом препарата, о противопоказаниях к его применению и т.д.

Принципы организации и проведения КИ и ДКИ новых препаратов



На всех современных производствах существуют общие требования к проведению клинических испытаний.

Эти требования базируются на защите прав и достоинства человека, определенных в Хельсинской декларации 1964 г., подписанной руководителями всех стран мира. Основные из них: добровольное участие, полная информированность участников о целях, задачах, пользе исследования, а также о возможных нежелательных явлениях, связанных с введением препарата, обязательное страхование добровольцев, гарантия оказания им при необходимости квалифицированной медпомощи в полном объеме, конфиденциальность полученных данных, возможность отказа от участия в испытаниях на любом их этапе.

В РФ принят закон о лекарственных средствах, в котором определены этические и правовые аспекты проведения клинических испытаний: наличие программы (протокола), в котором излагаются цели и задачи, методика проведения, объем и сроки исследования, клинические базы, на которых будет осуществляться работа, а также этические и правовые аспекты. Протокол проходит экспертную оценку различными учреждениями и специалистами и на конечном этапе одобряется Комитетом по этике при Минздравсоцразвития России. При экспертизе протоколов клинических испытаний этическими комитетами на первом месте стоят интересы участников испытаний (пациентов и врачей), а не цель испытаний.

СХЕМА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВАКЦИН:

Первый этап – только взрослые добровольцы, лишь после получения положительных результатов испытания проводятся на детях, причем с постепенным переходом от старших возрастных групп к младшим. Дети участвуют только с письменного согласия родителей.

Предельные концентрации примесей и добавок в вакцинах указаны в нормативной документации, они не должны превышать лимитов, установленных ВОЗ.

Только после успешного прохождения этих этапов испытания, препарат утверждается к использованию.

Но на этом исследования не заканчиваются.

Далее следует работа по сбору информации о возможных нежелательных явлениях, связанных с вакцинацией, а также оценка влияния иммунизации на снижение заболеваемости – то есть, эффективность вакцин. Эта работа, проводимая постоянно, позволяет получить полную информацию по всесторонней оценке нового препарата.

Так, на основании наблюдений за использованием вакцин, собирается огромное количество статистической информации, по которой можно судить о их качестве и сравнивать эффективность с аналогами, выпускаемыми другими производителями.

Каждый этап проводится очень тщательно.

В зависимости от заболевания процесс от открытия до клинического широкомасштабного испытания вакцин может длиться и более 10 лет.

На самом последнем этапе, когда проводятся широкомасштабные испытания вакцин-кандидатов на здоровых пациентах, определяется эффективность вакцины и побочные реакции. Число испытуемых составляет тысячи человек, а длительность наблюдения определяется, исходя из результатов, полученных на предыдущих этапах испытаний, и обычно ограничивается 1-2 годами (но не менее 6 месяцев).

ВАКЦИНЫ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРИВИВОК

Заболевание	Название вакцин	Количество стран, которые включили прививку в национальный календарь
Туберкулез	БЦЖ, БЦЖ-М	Более 100
Не уменьшают риск заражения, так как не предотвращают первичное инфицирование, но способны предотвращать у детей до 80% тяжелых форм инфекции. Защита от связанных с туберкулезом летальных исходов составляет 65%, от туберкулезного менингита - 64% и от диссеминированного туберкулеза - 78%.		
Дифтерия	АДС, АДС-М, АД-М, АКДС, "Бубо-М", "Бубо-Кок", "Инфанрикс", "Пентаксим", "Тетраксим", "Инфанрикс Пента", "Инфанрикс Гекса"	194
Все компоненты вакцин способны формировать иммунитет практически у 100% привитых. Эффективность современных вакцин составляет 95-100%. Такое осложнение, как энцефалопатия, может встречаться до 1/1200 заболевших и непривитых и менее одного случая на 300 тыс. привитых.		
Столбняк	АС – столбнячный анатоксин, АКДС, АДС, АДС-М, "Пентаксим", "Бубо-Кок", "Бубо-М", «Инфанрикс Пента», "Инфанрикс Гекса", "Тетраксим", "Инфанрикс"	194
Естественного иммунитета от столбняка не существует. Крайне высока летальность в регионах, где отсутствуют профилактические прививки и квалифицированная медпомощь - около 80 %. Единственным средством профилактики является прививка, эффективность которой составляет 95-100%. Стойкий иммунитет сохраняется приблизительно 5 лет, после чего плавно угасает, поэтому ревакцинация требуется каждые 10 лет.		
Коклюш	АКДС, "Бубо-М", "Бубо-Кок", АКДС-ГепВ, "Пентаксим", "Инфанрикс Пента", "Инфанрикс Гекса", "Тетраксим", "Инфанрикс"	194
Врожденный иммунитет отсутствует. Единственным средством профилактики является вакцина. Все лицензированные бесклеточные и цельноклеточные вакцины при условии достижения надлежащего уровня охвата прививками обеспечивают >90% защиты. В 2008 году в результате вакцинации против коклюша было предотвращено около 687 000 случаев смерти.		
Корь	Вакцина коревая культуральная живая, вакцина паротитно-коревая культуральная живая, "Приорикс", М-М-Р II	111
В 2000-2013 гг. вакцинация от кори предотвратила 15,6 миллионов случаев смерти. Глобальная смертность от кори снизилась на 75%. Вакцинация также эффективно предотвращает риск опасных осложнений. Например, такое осложнение, как энцефалит, встречается в 1 случае из тысячи заболевших людей, и в 1 случае на 100 000 привитых.		

Грипп	"Ультерак", "Ультрикс", "Микрофлю", "Флюваксин", "Ваксигрип", "Флюарикс", "Бегривак", "Инфлювак", "Агриппал S1", "Гриппол плюс", "Гриппол", "Инфлексал V", "Совигрипп"	
<p>Вакцинация против гриппа снижает уровень заболеваемости в 1,4-1,7 раза. Прививка эффективна во всех возрастных группах в диапазоне 70-90% случаев. В результате иммунизации у здоровых взрослых сокращается число госпитализаций по поводу пневмонии на 40%, а среди пожилых людей - на 45-85%. Кроме того, на 36-69% снижается частота среднего отита, на 20% - обострений хронического бронхита, на 60-70% сокращается количество обострений бронхиальной астмы.</p>		
Гемофильная инфекция типа b/ Хиб	"Акт-ХИБ", "Хиберикс Пентаксим", гемофильная тип B конъюгированная, "Инфанрикс Гекса"	189
<p>Дети в возрасте до 5 лет не могут самостоятельно, без прививки формировать адекватный иммунитет к ХИБ. Инфекция плохо поддается лечению, гемофильная палочка рекордно устойчива к антибиотикам. Эффективность вакцинации - 95-100%. У 35% заболевших гемофильным менингитом развиваются стойкие дефекты. В Голландии исследование показало полное отсутствие случаев менингита гемофильной этиологии в течение 2-х лет после начала иммунизации.</p>		
Краснуха	Вакцина против краснухи живая, вакцина против краснухи живая аттенуированная, "Приорикс", ММР-II	137
<p>Дети легко переносят болезнь, но у беременных женщин она может приводить к серьезным последствиям, вызывая гибель плода или врожденные пороки развития. До введения вакцины до 4 детей из 1000 появлялись на свет с СВК. В России, начавшей массовую вакцинацию только в 2002-2003 гг., достигнуты большие успехи: в 2012 г. заболеваемость упала до 0,67 на 100 тыс. Единственная доза вакцины обеспечивает более 95% длительного иммунитета.</p>		
Гепатит В	"Эувакс В", "Вакцина против гепатита В рекомбинантная", "Регевак В", "Энджерикс В", вакцина "Бубо-Кок", "Бубо-М", "Шанвак-В", "Инфанрикс Гекса", "АКДС-ГЕП В"	183
<p>От последствий гепатита В ежегодно умирает около 780 000 человек. Вакцинация является основным и важным средством профилактики, защищает от возникновения первичного рака печени. Во многих странах, где обычно от 8% до 15% детей имели хроническую вирусную инфекцию гепатита В, вакцинация способствовала снижению показателей хронической инфекции до менее 1%. С помощью прививок удается снизить уровень заболеваемости гепатитом в 30 раз и предотвратить, по крайней мере, 85-90% смертей, происходящих вследствие этого заболевания.</p>		
Гепатит А	"Аваксим", "Аваксим 80", "Вакта", "Хаврикс 720", "Хаврикс 1440"	
<p>Специального лечения гепатита А нет. Выздоровление от инфекции может происходить медленно и занимать несколько недель или месяцев. Летальность от гепатита А колеблется в пределах от 1% до 30%. После вакцинации иммунитет против вируса гепатита А формируется у 95% лиц уже через 2 недели после первой инъекции и у 100% лиц - после введения второй дозы вакцины.</p>		
Полиомиелит	"Инфанрикс Гекса", "Пентаксим", вакцина полиомиелитная пероральная 1, 3 типов, "Имовакс Полио", "Полиорикс", "Тетраксим"	
<p>Полиомиелит поражает нервную систему и за считанные часы может привести к параличу. Полиомиелит неизлечим, его можно только предотвращать. Вакцины против полиомиелита формируют длительный иммунитет к вирусу всех типов у 95% привитых уже после первого курса вакцинации (три прививки). Благодаря вакцинации с 1988 года число случаев заболевания полиомиелитом в мире уменьшилось более чем на 99%: с 350 000 до 406 случаев, зарегистрированных в 2013 году.</p>		
Паротит	Паротитно-коревая культуральная (живая), паротитная культуральная (живая), "Приорикс", ММР-II	120
<p>У этой детской болезни могут быть серьезные осложнения, включая параличи, эпилептические припадки, парезы черепного нерва, стеноз канала улитки и гидроцефалию. Приобретенная нейросенсорная глухота, вызванная паротитом, является одной из основных причин глухоты в детстве. Эффективность прививки - более 95%. Заболеваемость эпидемическим паротитом за последние пять лет неуклонно снижалась, что явилось следствием высокого уровня охвата детей вакцинацией (и особенно ревакцинацией) - с 72% в 1999 году до 96,5% в 2006 году. По состоянию на 01.01.2014 в нашей стране заболеваемость составила 0,18 на 100 тыс. человек.</p>		
Пневмококковая инфекция	"Пневмо-23", 13-валентная "Превенар 13", 10- валентная "Синфлорикс"	153
<p>Пневмококковая инфекция является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В мире отмечается рост привыкания пневмококка к антибиотикам, а это означает, что лечение антибиотиками зачастую неэффективно. Массовая вакцинация более чем на 80% снижает частоту пневмококковых менингитов и тяжелых пневмоний у детей и более чем на треть - заболеваемость всеми пневмониями и отитами.</p>		
Вирус папилломы человека / РШМ	"Гардасил", "Церварикс"	62
<p>Существует более 100 типов ВПЧ, из которых, по меньшей мере, 13 приводят к развитию рака. Установлено, что рак шейки матки РШМ в 100% случаев обусловлен онкогенными типами ВПЧ.</p> <p>При охвате девочек 12-13 лет полным курсом первичной иммунизации (3 дозы) вакциной против папилломавирусной инфекции можно прогнозировать снижение рисков развития рака шейки матки на 63%, цервикальной интраэпителиальной неоплазии третьей степени тяжести (предрак) - на 51%, цитологических нарушений в возрастных когортах до 30 лет - на 27%.</p>		
Ротавирусная инфекция	"РотаТек"	75
<p>Ротавирусы инфицируют почти каждого ребенка до достижения им возраста 3-5 лет и являются причиной возникновения тяжелой диареи. Препаратов, убивающих ротавирус, не существует, и не существует терапии ротавирусной инфекции.</p> <p>Существующие вакцины демонстрируют 80-90%-ную эффективность в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ). В большинстве случаев вакцинация в младенческом возрасте обеспечивает защиту от тяжелого РВГЭ, по крайней мере, на 2 года (период наибольшего риска).</p>		

Менингококковая инфекция	Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая, полисахаридная менингококковая вакцина А+С, "Менактра", "Менцевакс АСWУ", Менинго А+С", "Менюгейт" (подана на регистрацию), "Бексеро" (подана на регистрацию)	США, европейские страны
Инфекция вызывает менингококковый менингит, который при отсутствии лечения в 50% случаев заканчивается смертельным исходом. Но даже в случаях раннего диагностирования и надлежащего лечения 5-10% пациентов умирают. Так что самым эффективным средством является профилактика. Вакцинация проводится однократно, эффективность составляет около 90%, иммунитет формируется в среднем в течение 5 дней и сохраняется 3-5 лет для полисахаридных и 10 лет – для конъюгированных вакцин.		



**ЧТО БЫ
НЕ БОЛЕТЬ...**



ВАКЦИНАЦИЯ



**НАДЕЖНАЯ
ЗАЩИТА**



**БУДЬТЕ
ЗДОРОВЫ!**