

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет біології, географії та екології
Кафедра ботаніки

**РОЛЬ ПРОТИВІРУСНИХ ВАКЦИН У КОНТРОЛЮВАННІ ВІРУСНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна робота (проєкт)
на здобуття ступеня вищої освіти “бакалавр”

Виконала: здобувачка 4 курсу 412 групи

Спеціальності: 014 Середня освіта

Освітньо-професійної програми: Середня
освіта(Біологія та здоров'я людини)

Старостіна Юлія Сергіївна

Керівник: к.б.н., викл. Гавриленко Л.М.

Рецензент: к.б.н., доц. Гасюк О.М.,

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ВАКЦИНОЛОГІЯ ЯК НАУКА	6
1.1 Історія становлення вакцинології та вакцинопрофілактики як науки	6
1.2 Переваги та недоліки імунопрофілактики	11
1.3 Класифікація імунопрофілактичних препаратів	14
РОЗДІЛ 2. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ У ВАКЦИНОЛОГІЇ	17
2.1 Типи вакцин та методи їх приготування	17
2.2 Вакцинація проти окремих збудників	23
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ДЕЯКИХ СОЦІАЛЬНО ЗНАЧУЩИХ ІНФЕКЦІЙ	32
3.1. Вакцинопрофілактика та ситуація з щепленнями в Україні	32
3.2. Найбільш поширені інфекції в Україні	36
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	43

ВСТУП

Актуальність теми дослідження.

Інфекційні хвороби за всіх часів були головними ворогами людини та тварин. Історія знає безліч прикладів спустошливих наслідків віспи, чуми, холери, сибірки, бруцельозу, тифу, дизентерії, кору, грипу, сказу, пташиного грипу, вірусного гепатиту.

У пошуках засобів проти інфекційних заразних хвороб люди випробували багато способів починаючи від заклинань і до дезінфікуючих засобів та карантинних заходів. Однак лише з появою вакцин почалася нова епоха боротьби з інфекціями. Завдяки вакцині імунна система запам'ятовує характерні ознаки ворога і при зустрічі з живим збудником негайно впізнає його та знищує.

Імунопрофілактичні заходи мають на меті змістити рівновагу сил у складних взаємовідносинах між мікроорганізмами та людьми на користь останніх і тим самим створити у них стан специфічної резистентності (імунності) до певного виду збудника конкретної інфекційної хвороби.

Посилення правил гігієни, захисту обличчя та соціального дистанціювання, а також зменшення масових скупчень і промислової та комерційної діяльності допомогли «вирівняти криву випадків» пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Однак цих нефармакологічних заходів самих по собі недостатньо в довгостроковій перспективі. Успішне стримування та викорінення пандемічних вірусів можливе лише за допомогою профілактичних вакцин. Противірусні препарати можуть лише зменшити захворюваність і смертність, пов'язані з інфекцією.

Таким чином, існує нагальна потреба в глобальних програмах готовності, які посилюють нашу здатність швидко тестувати існуючі та нові антивірусні препарати, а також своєчасно розробляти безпечні, ефективні, прості у виробництві та доступні за ціною вакцини. Безпрецедентна швидкість досліджень і розробок, зосереджених на важкому гострому респіраторному синдромі, викликаному коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), у 2023 році може

послужити зразком для пом'якшення потенційно руйнівних соціальних та економічних наслідків вірусних пандемій.

Поява нових патогенних спалахів у майбутньому – це не питання «якщо», а питання «коли». Тому вкрай важливо, щоб розробці ліків і профілактичних вакцин проти вірусів, бактерій та інших патогенів з пандемічним потенціалом приділялась належна увага. Програми глобальної готовності до пандемії базуються на досвіді багатьох вірусних епідемій за останні два десятиліття, у тому числі спричинених SARS-CoV-1, вірусом грипу H1N1, вірусом чикунгунья, коронавірусом близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), Вірус Ебола та вірус Зіка.

Висока інфекційність пандемічних респіраторних вірусів контрастує з традиційно повільними протоколами досліджень і розробки нових противірусних засобів і вакцин, особливо тих, що базуються на нових технологіях або класах ліків. Необхідність ретельної оцінки безпеки та розширення виробничих потужностей противірусних препаратів і вакцин в умовах пандемії є додатковими проблемами, які потребують багато часу. Таким чином, поточні часові рамки для розробки, виробництва та розповсюдження ліків неможливі для боротьби з активними спалахами пандемії. Прикладом є вакцина проти вірусу грипу, розроблена та масово вироблена протягом шести місяців, для боротьби з пандемією, спричиненою вірусом грипу H1N1 (або «свинячим грипом») десять років тому; цей відносно короткий термін розвитку все ж виявився занадто довгим, щоб вплинути на наслідки того спалаху. Сьогодні ми стикаємося з подібною проблемою – SARS-CoV-2 і, як показує досвід, вакцинопрофілактика значно пришвидшила і приблизила той момент коли сурові правила карантину були ослаблені.

Мета роботи: описати методи вакцинації, як найбільш ефективного способу захисту від різноманітних вірусних хвороб.

Предмет роботи: методи захисту від інфекційних хвороб.

Об'єкт роботи: вакцинація, як один із методів захисту від інфекцій.

Завдання роботи:

- Описати становлення вакцинології як науки.
- Визначити ключові поняття вакцинології.
- Описати переваги та недоліки вакцинування та його вплив на сучасний соціум України.
- З'ясувати особливості вакцинопрофілактики соціально значущих інфекцій.

Структура роботи: робота складається із вступу, трьох розділів, висновків і списку використаної літератури.

РОЗДІЛ 1. ВАКЦИНОЛОГІЯ ЯК НАУКА

1.1 Історія становлення вакцинології та вакцинопрофілактики як науки

Історія вакцинології – приклад успіху суто емпіричного методу. Імунологія здобувала перемоги ще до того, як хтось запідозрив існування мікроорганізмів, від яких вона захищала. Все, почалося з давніх китайців і арабів, які багато століть тому помітили, що людина, яка перенесла віспу, рідко занедужує на неї знову. У Європу віспу було завезено у VI столітті н. е. Великі епідемії віспи забирали мільйони життів. У XVII столітті від віспи померло понад 60 млн європейців. У 1770 році в Індії померли 3 млн осіб, у 1782 році хворіли на віспу майже 90 % населення Італії. [5]

В Англії практику віспо-щеплювання ввела леді Монтегю, дружина британського посла в Константинополі, яка під час перебування там прищепила віспу власному синові. Повернувшись у 1718 році до Лондона, вона зробила рішучу спробу долучити до віспо-щеплення своїх співвітчизників. Незважаючи на громи і блискавки, що обрушилися на неї, леді Монтегю випробувала щеплення на шести засуджених у Ньюгейтській в'язниці, а потім на сиротах з приходу Лондонської церкви Св. Якова. Справжній триумф настав, коли принцеса Кароліна дозволила прищепити віспу двом дочкам короля. З того часу практика щеплень набула широкого поширення. [5]

Доктор Вілсон автор книги «Тіло і антитіло» писав: «У 1718 році одна принцеса коштувала як доказ стільки ж, скільки сотень тисяч звичайних дітей у 1956 році ...». Як би там не було, щеплення швидко поширилися не тільки в Англії, а й по всій Європі. З'ясувалось, що здатність віспо-щеплювання попереджати смерть, особливо молодих чоловіків і жінок, послужила вирішальним фактором значного приросту населення Англії в першій половині XVIII століття. Але, зрозуміло, і самі щеплення викликали смертність, до того ж чималу, так як це була вкрай небезпечна процедура, а щеплювальний матеріал

міг дати поштовх до епідемії віспи. У зв'язку з цим почалися пошуки безпечнішого матеріалу для проведення щеплень.

В Україні віспа була відома ще в XV столітті. У XVII столітті віспа забрала третину населення Сибіру, а у перехворілих залишила найважчі наслідки – сліпоту та глухоту. У 1904–1913 рр. в Україні на віспу хворіли понад 4 млн осіб, з них 400 тис. загинули, багато десятків тисяч осліпли. [7]

Так, при знайомстві з дослідженнями в галузі конструювання вакцин звертає на себе факт значної інтенсифікації у питанні створення та використання вакцин після 1970 року. З початку 1771 року (Англія) до кінця XIX століття було запропоновано та апробовано 4 вакцини (віспо-вакцина, холерна вакцина Хавкіна, антирабічна вакцина Пастера, тифозна вакцина Райта). Основоположником вакцинології по праву може вважатися Едуард Дженнер (1749-1823). [8] Дженнер виявив, що селяни, які працюють з великою рогатою худобою і перехворіли на коров'ячу віспу, не гинули від натуральної віспи. У 1776 році ним був використаний матеріал пustuли однієї з доярок, який він ввів хлопчику – восьмирічному Джеймсу Фіпсу, про життя якого до і після досвіду нам нічого не відомо. За допомогою ланцету Дженнер взяв трохи рідини з гнійника жінки з коров'ячою віспою, а потім негайно зробив тим же ланцетом надрізи на руці хлопчика. Через кілька днів у Джеймса з'явилися жар і біль голови, а в місці надрізу утворився гнійник. Однак температура і всі симптоми швидко зникли, гнійничок, проіснувавши кілька днів у вигляді маленької виразки, благополучно підсох. Хлопчик перехворів на коров'ячу віспу, після чого через шість тижнів Дженнер заразив його вірусом натуральної віспи. Хлопчик не захворів. На щастя для обох, Дженнера та Фіпса, імунітет справді виробився. Таким чином, практика вакцинації отримала експериментальну основу. [9]

Ця процедура стала називатися вакцинацією, тому що основний хвороботворний матеріал брався від корови (латиною – «vassa»). Е. Дженнер почав проводити масові щеплення, що дозволило значно знизити смертність в Англії від натуральної віспи. Як видно, вакцинація проти віспи була першим усвідомленим масовим щепленням у світовій практиці. До 1800 р. було

вакциновано 100 000 чоловік. [9] Сьогодні, через 230 років, ми можемо говорити про перемогу вакцинології над цим особливо небезпечним захворюванням. Підтвердженням цього є факт скасування обов'язкових противісних щеплень у зв'язку з повним, глобальним викоріненням даного вірусу на Землі. Останній випадок натуральної віспи внаслідок природного зараження мав місце у Сомалі 1978 року. [11] В даний час вірус натуральної віспи розглядається світовим співтовариством як один з найімовірніших об'єктів застосування в біотерористичних акціях. Крім того, існує реальна загроза появи віспоподібного захворювання, про що свідчить численні спалахи захворювання людей на віспу мавп (Заїр) та віспу буйволів (Індія).

Значний внесок у розвиток вакцинології зробив Луї Пастер (1822–1895 рр.), який заслужено вважається основоположником імунології. З 1880 року Л. Пастер приступив до проведення експериментів, спрямованих на штучне зниження вірулентності збудників інфекційних захворювань та одержання атенуованих штамів. Ним отримані ослаблені штами збудників курячої холери та сибірки. [11] Принципи і методи атенуації бактерій Пастер використовував при отриманні та практичному використанні вакцини проти сказу, про вірусну природу якого він на сучасному рівні знань міг тільки припускати. Дійсно, отримавши так званий фіксований вірус сказу зі стандартним ступенем вірулентності, Пастер вносив його субокупітально кроликам, викликаючи їх зараження. Потім спинний мозок цих кроликів піддавався висушуванню в різні терміни, що викликало атенуацію вірусу і зменшення кількості живих частинок. Ці дослідження призвели до створення антирабічних вакцин. І ось настав день, коли Пастер застосував своє мистецтво і свої відкриття вже не на тварині, а на людині: з Ельзасу до нього привезли хлопчика на ім'я Жозеф Майстер, якого покусав шалений собака. Пастер почав курс, що складається з 13 ін'єкцій емульгованого матеріалу спинного мозку кролика, через три дні після того, як дитина була укушена. Хлопчик вижив і до кінця своїх днів служив воротарем Пастерівського інституту у Парижі. [10]

Протягом багатьох століть холера була головною проблемою Західної Європи, забираючи сотні тисяч життів. Не дивно, що розробка холерних вакцин наочно ілюструє розвиток імунології в початкові роки її практичного застосування. Перші щеплення проти холери із застосуванням живих ослаблених організмів виявилися надто небезпечним експериментом, що не дозволило розпочати здійснення скільки-небудь широких програм. Однак завдяки невеликим змінам у технології виробництва вбитої вакцини (вібріон холери стали вбивати невисокою температурою, а хімічною речовиною – фенолом) вдалося отримати вакцину, що забезпечує імунітет приблизно протягом одного року. Але для повної безпеки була потрібна повторна імунізація кожні шість місяців. Тому вакцина придатна лише для використання напередодні епідемії.

Тим часом хвороба в Європі була практично переможена, причому не програмами імунізації, а будівництвом каналізаційної мережі та водопроводу.

Значний внесок у боротьбу з холерою та чумою зробив бактеріолог та епідеміолог В. А. Хавкін (1860–1930 рр.). Вірний вченню Пастера про атенуацію мікробів для приготування вакцин, Хавкін приступив до створення препарату проти холери. Ним було доведено інфекційну природу холери та вперше розроблено вакцини проти холери (1892 р.) та чуми (1896 р.). В. А. Хавкін провів на собі досліди, що довели ефективність та безпеку цих вакцин. Будучи державним епідеміологом індійського уряду, брав участь у вакцинації населення в Індії під час епідемій холери і чуми. [11]

Питаннями боротьби з черевним тифом займався англієць Альмрот Райт – вчений, імунолог, який переміг черевний тиф. У 1907 році він застосував вакцинацію не просто як профілактичний захід, а як загальний метод лікування інфекцій. Райт визначав тип мікробів, що викликають місцеву інфекцію, культивував їх, вбивав та вводив отриману вакцину пацієнту. [12]

З 1900 по 1960 рік було розроблено 10 вакцин (БЦЖ-вакцина, вакцини проти кашлюку, правця, дифтерії, жива та інактивована вакцина проти поліомієліту, вакцини проти кору, паротиту, грипу та жовтої лихоманки). У 1970–1975 рр. були створені полісахаридні вакцини проти менінгококу А і С,

вакцини проти краснухи та паротиту, вакцини жива та інактивована проти поліомієліту на основі людських диплоїдних клітин. Після 1975 року були запропоновані вакцини проти менінгокока В, пневмококів, псевдомонасу, герпесу 1 і 2, цитомегаловірусу, грипу, гепатиту А і В та ін. [12-13]

Історію створення вакцин для основних інфекцій можна представити у наступному хронологічному порядку: [8]

- віспа – 1798;
- сказ – 1895 рік;
- чума - 1897 рік;
- дифтерія – 1923;
- кашлюк - 1926 рік;
- туберкульоз – 1927;
- правець – 1927 рік;
- жовта лихоманка – 1935;
- поліомієліт (інактивована) – 1955 рік;
- поліомієліт (жива) – 1962 рік;
- кір – 1963 рік;
- епідемічний паротит – 1967;
- краснуха - 1969 рік;
- гепатит В (плазмова) - 1981;
- гепатит В (рекомбінантна) – 1986;
- гемофільна В інфекція (НІВ) - 1990;
- гепатит А - 1992 рік;
- вітрянка – 1995 рік;
- кашлюк (ацелюлярний) - 1996 рік;
- пневмокок - 2000 рік.

Вакцинопрофілактика – це стимуляція імунної відповіді при введенні вакцинних препаратів з метою створення захисного імунітету до різних інфекцій. При цьому відбувається активація імунної системи за наступною схемою: [15]

- захоплення макрофагами антигенних субстанцій;

- подання макрофагами інформації про антиген Т лімфоцитам;
- проліферація та диференціація Т-клітин з появою регуляторних хелперів та супресорів;
- перетворення активованих В-клітин на плазматичні антитіло продукуючі клітини;
- формування клітин пам'яті;
- продукція специфічних антитіл.

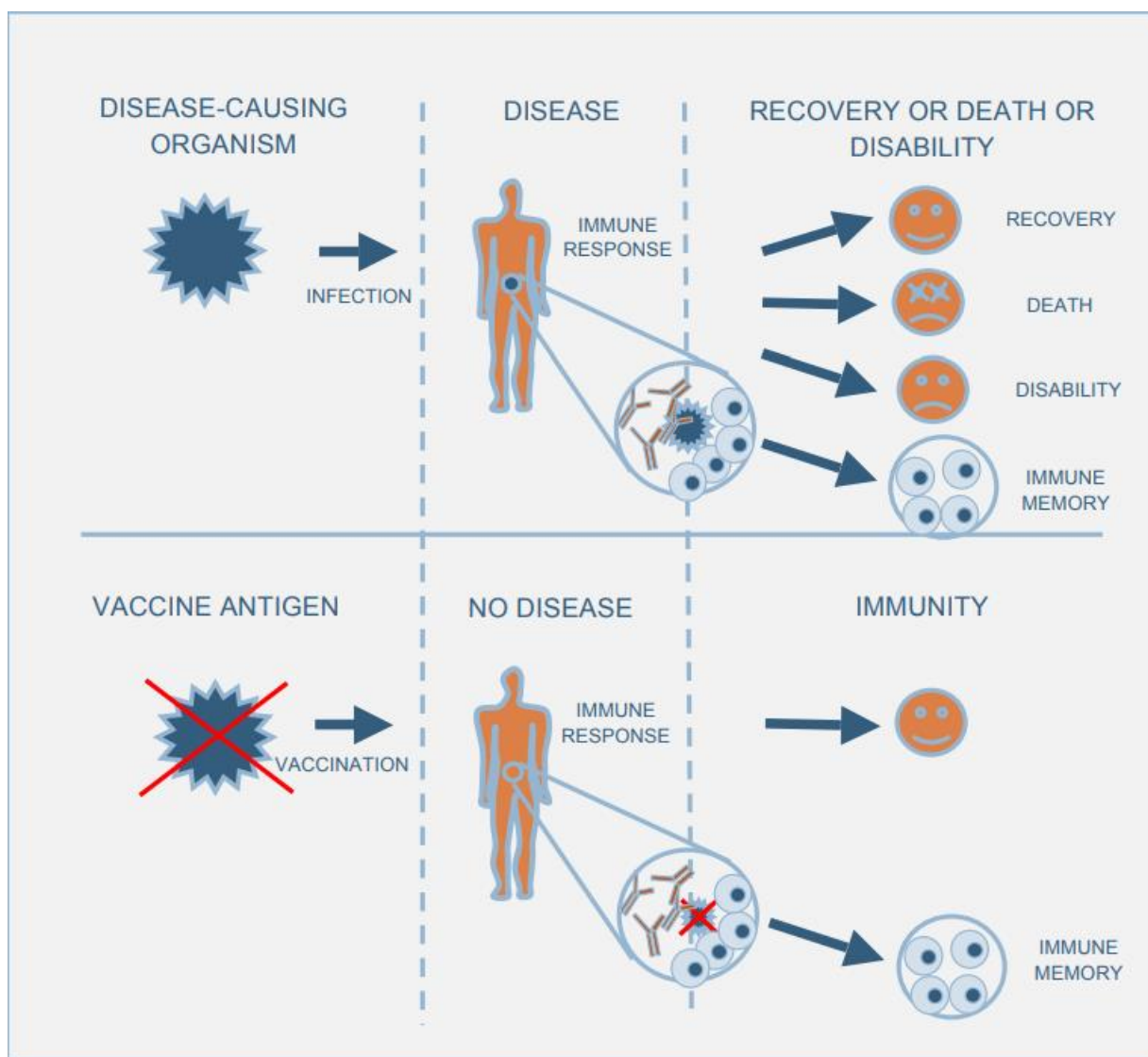
1.2 Переваги та недоліки імунопрофілактики

Поняття вакцинація та імунізація часто використовуються як синоніми, однак це не так. Вакцинація – процес введення вакцини. Імунізація - процес, розпізнавання імунною системою різних сторонніх білків або антигенів у вакцині та виробництва антитіл та інших аспектів імунної відповіді проти цих антигенів.

Ця імунна відповідь забезпечує захист людей проти конкретних інфекційних агентів. Мета полягає в тому, щоб у всіх випадках, вакцинація призвела до імунізації, але насправді немає вакцини зі 100% ефективністю. Таким чином, невелика частка вакцинованих, виробить не 100% імунну відповідь на вакцину. [9]

Принцип дії імунопрофілактики ґрунтується на зниженні потенційної можливості збудника, викликати інфекційне захворювання у людей. Імунопрофілактика не тільки змінює реактивність організму окремої людини, але й підвищує здатність до імунного захисту всього поголів'я. Дія імунопрофілактики на поточний епізоотичний та інфекційний процеси може бути досить точно розрахована. При відповідному виборі часу імунізації людей імунопрофілактика забезпечує максимальний захист у найнебезпечніші для зараження періоди життя людини.

Імунопрофілактика здатна запобігти інфекційній хворобі у людей на певний тривалий термін, а нерідко і на роки. За допомогою імунізації матерів через створення колострального імунітету у новонароджених людей



імунопрофілактика захищає сприйнятливий та імунологічно ще не готовий до власної боротьби з мікроорганізмами приплід. [15]

Використовувані для імунопрофілактики препарати можна точно дозувати, а при необхідності застосовувати в різних поєднаннях (комбіновано). На відміну від антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів, імунопрофілактика не викликає явищ резистентності у мікроорганізмів.

Імунопрофілактика вимагає менших економічних витрат навіть за індивідуального введення препаратів кожній людині, нерідко вона виявляється економічною порівняно, наприклад, з іншими методами запобігання інфекцій.

Негативними моментами застосування імунопрофілактики є: [16]

- переоцінка можливостей імунопрофілактики. Людина часто переконана, що з проведенням вакцинації вже вирішено всі проблеми профілактики від

інфекційної хвороби, і це неминуче призводить до зменшення проведення загальних профілактичних та санітарно-ветеринарних заходів;

- більшість імунопрофілактичних препаратів викликає поствакцинальні реакції (реактогенність та алергенність вакцин), які протягом певного часу (1-10 днів) знижують продуктивність людей та якість їх здоров'я;
- деякі вакцинні препарати призводять до розвитку реакцій підвищеної чутливості негайного або уповільненого типу (алергія), що вважається зниження загальної резистентності організму людей;
- стресорний вплив ін'єкційного введення та реактогенність імунопрофілактичних препаратів на організм людей особливо при частому використанні таких засобів, що призводить до зниження якості здоров'я та продуктивності;
- імунопрофілактика майже завжди супроводжується тимчасовим (на 7-14 днів) імунодефіцитним станом організму, що необхідно враховувати у конкретній епізоотичній ситуації та, тим більше, не зловживати імунопрофілактичними засобами;
- імунопрофілактика ускладнює та ускладнює оцінку результатів діагностичних досліджень, і, отже, може ускладнювати постачання точного діагнозу хвороби та збільшувати труднощі боротьби з хворобами.

Для кожної конкретної інфекційної хвороби та епізоотичної ситуації потрібно дуже обґрунтовано вибирати найбільш підходящі імунопрофілактичні препарати та відповідний варіант їх застосування з урахуванням ефективності та економічних витрат, щоб забезпечити найкращий результат масової вакцинації.

Виходячи з переваг, доцільності та недоліків специфічної (імунологічної) профілактики інфекційних хвороб тварин та людини, вироблено та сформульовано показання та протипоказання для проведення імунопрофілактики.

Активна імунопрофілактика обов'язкова на територіях для запобігання гострим особливо небезпечним зооантропонозам і зоонозам: [4]

1. епізоотичних вогнищ;

2. загрозових зон;
3. природних (диких) осередків будь-яких інфекцій;

Протипоказання для активної імунізації (вакцинації):

1. хворі особи, виснажені чи ослаблені (незалежно від характеру хвороби, включаючи незаразні);
2. особи, які мають імунітет до цього збудника;
3. імунізовані будь-яким імунопрофілактичним препаратом не раніше 15-20 днів.

1.3 Класифікація імунопрофілактичних препаратів

Імунологічні профілактичні препарати – продукти біологічного походження. Їхнє промислове виготовлення, контроль, способи зберігання та застосування підпорядковуються диференційованим, точно встановленим і для кожного препарату правилам. Імунопрофілактичні препарати, за винятком гомологічних імуноглобулінів, мають одну загальну характеристику: вони викликають розвиток імуногенезу в організмі, а, отже, імунного стану у них. [21]

Імунні сироватки. Імунні сироватки – це профілактичні та лікувальні засоби, які виробляють із крові гіперімунізованих особин або здорових, але перехворіли, та які містять антитіла проти відповідних антигенів конкретного збудника інфекційної хвороби.

Вакцини. Вакцини є засобами активної специфічної профілактики, які виготовляють із збудників хвороб або їх антигенів і токсинів, які призначені для того, щоб викликати у людей утворення імунітету (факторів імунітету) проти антигенів або відповідного мікробного токсину.

Більшість вакцин, що застосовуються в даний час, містять антигени патогенного організму, проти якого передбачається створити імунітет, або антигени його авірулентних мутантів. Такі вакцини можна назвати гомологічними вакцинами.

В окремих випадках для приготування вакцин використовують інші організми, які, ймовірно, містять перехресно реагують антигени і створюють достатній імунітет. Такі вакцини називають гетерологічними вакцинами.

Іноді при деяких хронічних захворюваннях, таких як зараження шкіри стафілококами, джерелом антигену для вакцини фактично може бути штам вірулентного організму, що заражає дану особину. У цьому випадку одержують аутогенні вакцини. [15]

Нарешті, дуже рідко застосовуються неспецифічні вакцини, що містять суміш різних бактерій, які можуть відігравати певну роль при важковиліковних захворюваннях, можливо, як фактори вторинного зараження.

Ад'юванти. Ефективність більшості вакцин можна значно збільшити, додаючи до них різні неантигенні речовини. Такі речовини, що неспецифічно збільшують інтенсивність і тривалість антитілоутворення, називаються ад'ювантами або ад'ювантами імунітету, щоб відрізнити від фармакологічних ад'ювантів, що використовуються для анестезії. [17]

Встановлено, що збільшення реакції антитілоутворення викликає цілу низку різних речовин, а саме: тапіока, хлібні крихти, дріжджі, галун, фосфати алюмінію та кальцію, деревне вугілля, альгін, сапонін, скипидар, бактеріальні токсини, мінеральні олії, гексадециламін, 2 вітаміни, адреналін, тироксин, кофеїн, протамін, стрихнін, спирт, миш'як та кремній. Тільки деякі з них використовуються для експериментальних та терапевтичних цілей.

Вперше явище ад'ювантності спостерігав у 1925 р. Гастон Рамон, знаменитий французький імунолог та ветеринар. Він виявив, що у деяких коней, гіперімунізованих для отримання дифтерійної антисироватки, на місці введення антигену утворюються абсцеси. Ці тварини мали також значно більший титр антитіл. Абсцеси могли бути результатом зараження через недосконалість методу імунізації. Тому Рамон намагався викликати такий самий, але стерильний абсцес, додаючи до вакцини перед ін'єкцією різні речовини. Несподівано він виявив, що найбільший ефект досягається при додаванні вакцину тапіоки (тобто фактично чистих гранул крохмалю). [10]

Хоча суміш виявилася виключно ефективною у зазначених цілях, реакція, що виникає у місці введення, робить її непридатною для загального терапевтичного використання.

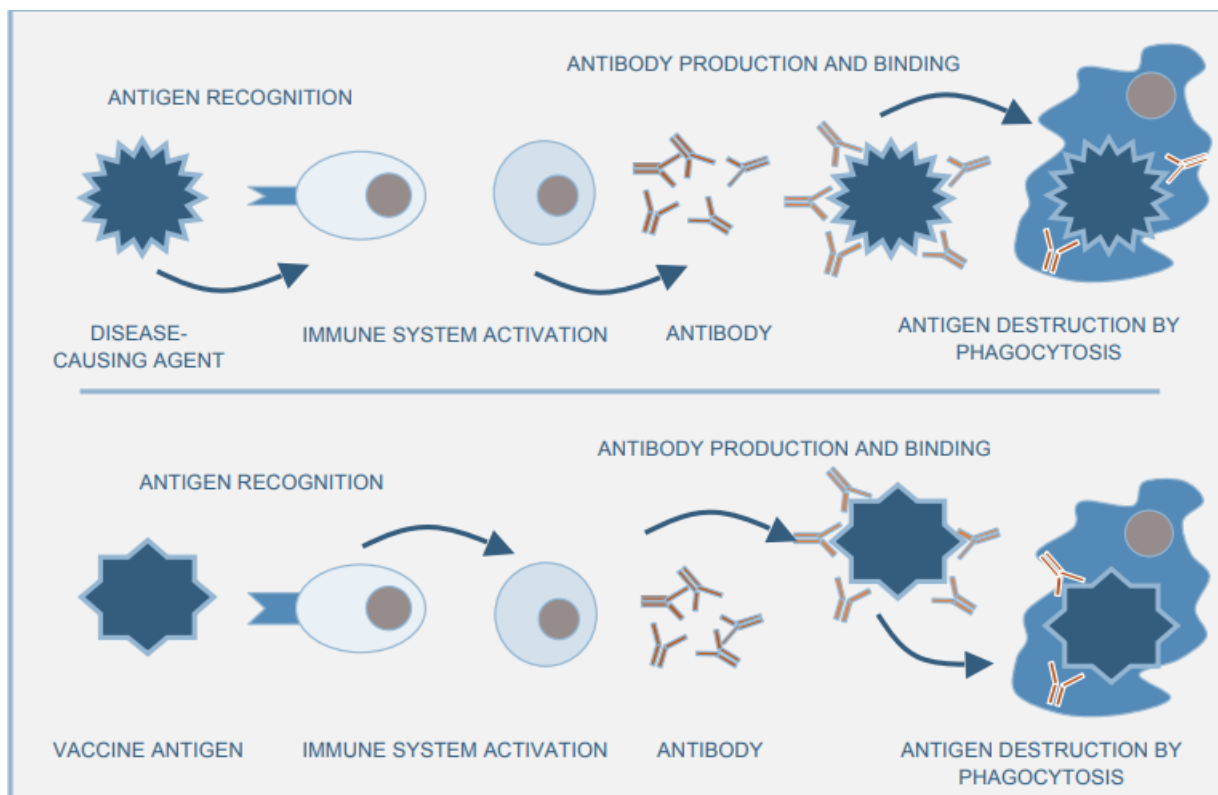
Приблизно в той же час в Англії А. Т. Глені (відкривач вторинної імунної відповіді) встановив, що при додаванні вакцини дифтерійного анатоксину, отриманого осадженням з культуральної рідини галуном, її ефективність збільшується більш значно, ніж при додаванні простого рідкого анатоксину. Зараз застосовується модифікований метод Глені, причому для адсорбції білкових антигенів з розчину в останній додають фосфат або гідроксид алюмінію. [8]

Таким способом можна отримати вакцину, яка дає мінімальну реакцію в місці введення, але викликає у багато разів більший виробіток антитіл, ніж простий антиген без ад'юванту. Встановлено, що гідроксид алюмінію особливо придатний для адсорбції анатоксину, наприклад клостридій анатоксину. Крім того, її можна використовувати разом з інактивованими вакцинами, наприклад, з вакциною проти ньюкаслської хвороби, інфекційного бронхіту, парагрипу великої рогатої худоби тощо. Після введення адсорбованого матеріалу в ділянці введення створюється депо препарату з нерозчинних частинок ад'юванту, звідки антиген виділяється поступово протягом тривалого часу. [9]

Останнім часом у практику увійшов новий тип ад'юванту, виготовлений на основі мінеральних масел.

РОЗДІЛ 2. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ У ВАКЦИНОЛОГІЇ

2.1 Типи вакцин та методи їх приготування



Препарати активної імунізації. Макроорганізм людини, яка перенесла інфекційну хворобу, як правило, не сприйнятливий до повторного зараження тим самим збудником. На цьому заснована активна імунізація, суть якої полягає в тому: що в організм навмисно вводяться збудники хвороби або продукти їх обміну речовин з повністю активною, в ослабленій або інактивованій формі, щоб спонукати його до бажаної активної захисної реакції та утворення імунних лімфоцитів та імуноглобулінів (антитіл) (рис 2.1). [20]

Залежно від того, що є імуногеном – чи сам збудник чи продукти його обміну речовин (токсини), говорять про антибактеріальний, антивірусний або антитоксичний імунітет. Препарати активної імунізації називаються вакцинами.

Вакцина, яка оберігає від однієї інфекційної хвороби, називається моновалентною.

Асоційовані вакцини дозволяють забезпечити одночасне формування імунітету проти кількох хвороб. За способом приготування розрізняють два

основні види вакцин: живі та інактивовані (убиті, цілюноклітинні, хімічні, субодиничні).

Живі вакцини в імунологічному відношенні є найефективнішими, так як в організмі вакцинованої особини моделюється активний інфекційний процес із багатофакторною активацією імунної системи. (рис. 2.1)

Це дозволяє використовувати малі дози препарату та одноразовість імунізації. У той же час живі вакцини мають відносно високу пірогенність і реактогенність, які виражаються в розвитку поствакцинальних ускладнень і реакцій. [18]

Інактивовані вакцини мають меншу імуногенність, але й меншою реактогенністю, що компенсується збільшенням вакцинальної дози препарату та неодноразовістю введення. (рис. 2.1) Таким чином, вакцини можна розділити на такі групи: [17]

1. що з живих, цілюком вірулентних збудників хвороби;
2. із живих збудників, вірулентність яких штучно ослаблена до бажаного ступеня;
3. із живих, цілюком вірулентних збудників, оброблених специфічною інактивованою бактерицидною сироваткою (сенсibiliзована вакцина);
4. із збудників хвороби, убитих високою t° або хімічними речовинами;
5. із вбитих збудників хвороби з додаванням певної кількості інактивованої специфічної сироватки (серовакцину);
6. із продуктів життєдіяльності мікробів або їх дериватів наприклад: токсини, аутолізати мікробів, туберкуліни та ін.

Якщо до складу вакцини входить збудник однієї якоїсь хвороби, то вона називається моновакциною, якщо входять два різних збудники — дивакциною, три збудники — тривакциною, чотири збудники — тетравакциною, п'ять збудників — пентавакциною. [11]

Вакцини більше ніж із п'ятьма різними збудниками використовуються дуже рідко. До складних вакцин, складених із кількох збудників, звертаються,

якщо потрібно по можливості в короткий термін повідомити організму несприйнятливості кількох інфекцій.

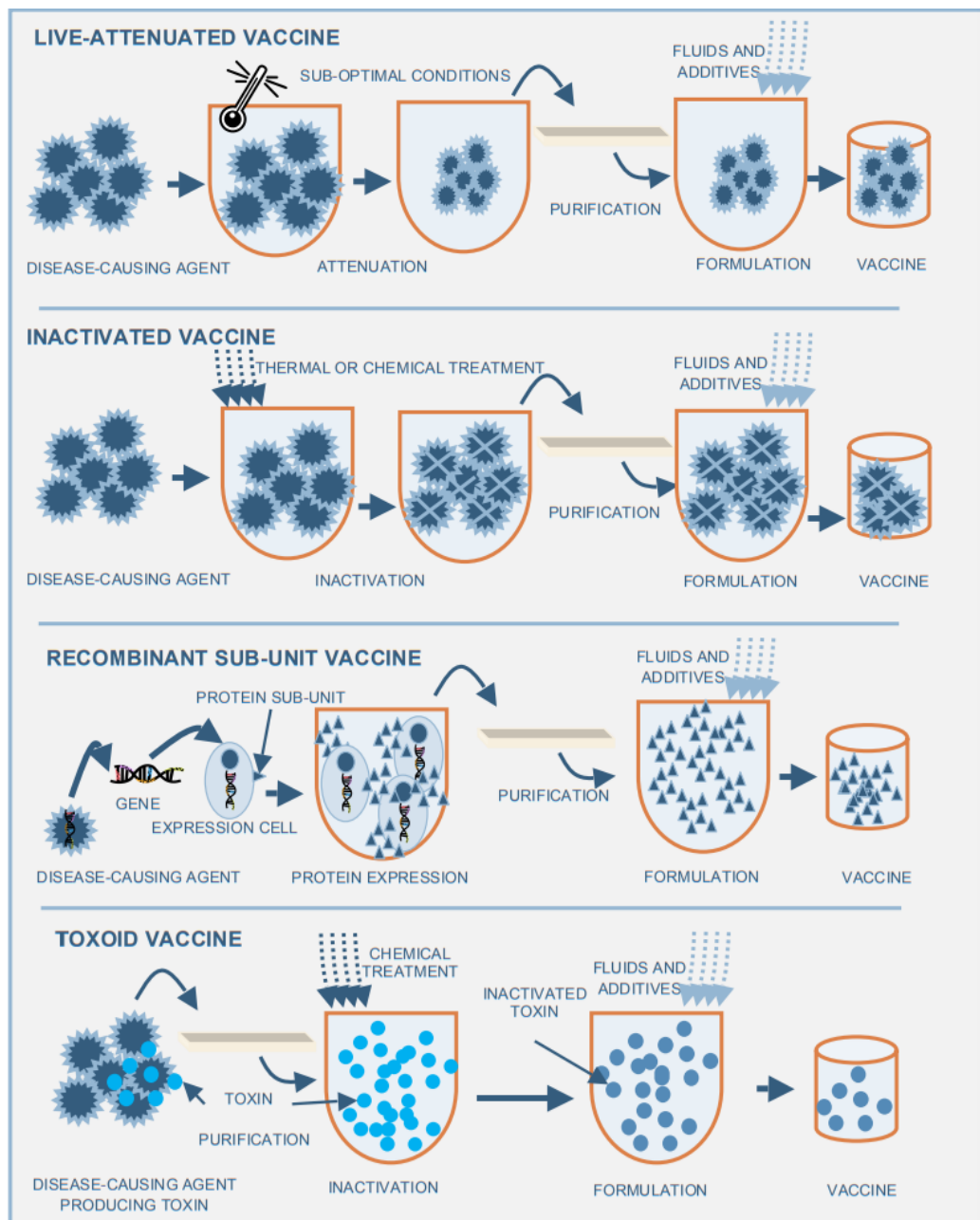


Рисунок 2.2. Схема синтезу різних типів вакцин. Графа 1 – жива вакцина, Графа 2 – інактивована вакцина, Графа 3 – рекомбінантна вакцина, Графа 4 – вакцина виготовлена на основі токсину.

Живі вакцини. (рис. 2.2) Живі вакцини – це виробничі препарати, як правило, зі штучно ослаблених, атенуйованих за допомогою культивування або пасажів через організм несприйнятливих культур (субпопуляцій) патогенних мікроорганізмів, або природних (диких, польових) авірулентних або

слабовірулентних штамів збудника інфекції, які не відновлюють і не набувають вірулентності і практично позбавлені патогенності.

Майже всі збудники інфекційних хвороб викликають захворювання лише тоді, коли сприйнятлива особа отримує певну (інфекційну) дозу збудника через певний шлях зараження. Найменші дози антигену або введення інфекційного агента «неприродним шляхом» в організм можуть викликати тільки місцеву реакцію або легкий перебіг захворювання, що призводить до створення імунітету. На цьому засновані дослідження щодо імунізації з використанням високовірулентного збудника (культура збудника контагіозної плевропневмонії великої рогатої худоби). [7]

У переважну більшість живих вакцин використовуються атенуйовані (ослаблені) штами збудника. Методи ослаблення збудника спрямовані на те, щоб у результаті численних пасажів адаптувати його до таких умов, які не відповідають природним умовам його репродукції. У бактерій це досягається серійними пасажами на штучних живильних середовищах з різними інгібуючі добавки, часто в незвичайних температурних умовах.

Живі вірусні вакцини використовуються для лікування. Існує думка, що запровадження великих доз вірусу чуми собак, адаптованого до курячого ембріона, під час інкубаційного періоду природного захворювання має терапевтичне значення. Цей терапевтичний ефект пов'язаний, мабуть, про те, що атенуйований вірус та її потомство здатні блокувати більшість місць у організмі, якими може адсорбуватися і потрапляти дикий вірус. Внаслідок цього зменшується здатність останнього проникати в клітини і тут раз множитися. Крім того, введення адаптованого вірусу стимулює вироблення великої кількості інтерферону. [6]

Вбиті вакцини (рис. 2.2). Вбиті вакцини (інактивовані, гріті) отримують шляхом обробки патогенних, вірулентних культур мікроорганізмів без їх руйнування за допомогою хімічних засобів (формалін, фенол, тіомерсан та ін.) або фізичними методами (нагрівання, ультрафіолетові промені, ультразвук та ін.). [8] Ці препарати ефективності поступаються живим вакцинам. Тому

підвищення імунологічної ефективності вбитих вакцин використовують депонуєчі речовини (ад'юванти). Найбільш часто для цих цілей використовують гідроокиси алюмінію, алюмінієві галун, сапонін, мінеральні олії та ін.

Хімічні вакцини. Хімічні вакцини – це інактивовані препарати, що складаються з розчинних (або нерозчинних) антигенів, вилучених із бактерій та звільнених від супутніх баластових компонентів. Вони містять найактивніші специфічні антигени (білки, поліпептиди, полісахариди, ліпопротеїди), які часто сорбовані на нерозчинних у воді речовинах. [12]

Анатоксини. Під анатоксином (токсоїдом) розуміють очищений та знешкоджений екзотоксин токсиноутворюючих мікроорганізмів. Анатоксини – це вакцина, що містить як імунізуючий антиген інактивований теплом або формаліном токсин (дериват) мікробів (анатоксин проти правця, клостридіозів овець та ін).

Анатоксинові вакцини відносяться до кращого типу вакцин з імуногенності та реактогенності.

Однак, слід мати на увазі, що одночасне введення кількох антигенів дає менший імунізаторний ефект, ніж той, що виходить при імунізації одним антигеном. Тому досягнення більш високого ступеня імунітету переважно користуватися моновакциною. [16]

Для приготування моновакцин використовується не один, а кілька штамів того ж виду мікробів, виділених із багатьох випадків тотожного захворювання, причому враховується можливість індивідуальних відхилень в антигенних властивостях окремих штамів. Такі вакцини називаються полівалентними на відміну моновалентних, які готуються з одного штаму.

Вакцини, приготовані з мікробів, виділених від того ж хворого, на якому вони застосовуються, зуться аутовакцин, на відміну від гетеровакцин, що готуються з штамів, виділених від інших хворих.

Важливість полівалентних вакцин впливає з того твердо встановленого факту, що деякі мікроби, які, наприклад: пневмокок і менінгокок, поділяються на кілька різко відокремлених серологічних типів, що мають настільки різні

антигенні властивості, що вироблювані кожним з них антитіла діяльні лише по відношенню. Тому вакцина, приготовлена з менінгококів типу А, може запобігти зараженню менінгококом тину А, але не типу Б, і навпаки. [17]

Для приготування вакцини користуються чистими 1-2-добовими культурами мікробів. Зазвичай використовуються агарові, рідше бульйонні культури. Відкладення мікробних мас, що утворилися на поверхні живильного агару, змиваються фізіологічним розчином кухонної солі, (0,85% розчин хімічно чистого хлористого натру) і ним же розводяться з таким розрахунком, щоб в 1 см³ суспензії, що вийшла, полягала необхідна кількість мікробів (звичайно від ста тис. до одного і декількох мільярдів в 1 см³ суспензії). [14]

Для практичних цілей цілком достатньо встановлювати належну концентрацію вакцини шляхом порівняння каламутності приготовленої вакцини з наявними зразками, що містять 1 см³ точно певну кількість мікробів. Такі зразки називають стандартами.

В Україні вони виготовляються та розсилаються Державним інститутом контролю сироваток та вакцин в Києві. Якщо потрібно провести числення мікробів, що полягають в даній суспензії (вакцині), то зручно користуватися наступним способом Райта (Wright), в модифікації Коршуна і Тимофєєва: береться кров у якоїсь тварини, дефібрипується, і формені елементи її звільняються від сироватки і повторним центрифугуючим промиванням у фізіологічному розчині солі. Потім кількість червоних кров'яних кульок точно підраховується, і кров розлучається так, щоб в 1 см³ утримувалося їх певну кількість, наприклад, 1 мільярд. Після цього додається 1% формаліну, і кількість червоних кров'яних кульок ще раз перевіряється. У такому вигляді кров зберігається дуже довго, без істотної зміни кількості еритроцитів. [21]

На малюнку 2.3 описано механізм роботи кожної із вакцин.

Як працюють різні типи вакцин?



Рисунок 2.3

Вакцинація живими збудниками інфекції належить до найдавніших методів сполучення організму імунітету. Так, китайці ще у 900-х роках штучно викликали легку форму віспи, прищеплюючи людям матеріал із підсохлих віспових пустул. Живий вірус повідомляє організму міцніший і триваліший імунітет. Однак цей метод має великі недоліки, особливо у застосуванні на людях. Саме, він пов'язаний з небезпекою викликати у прищеплюваного важке (і навіть смертельне) захворювання, створюється небезпека поширення зарази щепленими, і, нарешті, дуже важко мати вакцину постійної в ірулентності, що унеможлиблює її точне дозування. З огляду на сказаного вірулентні живі вакцини рідко використовуються для вакцинації людей.

2.2 Вакцинація проти окремих збудників

Вірусний гепатит В – інфекційне захворювання, що характеризується тяжким ураженням печінки. Вірус передається статевим шляхом при контакті з кров'ю та іншими біологічними рідинами зараженої людини, а також може передаватися від інфікованої матері до дитини під час вагітності, пологів або годування груддю. Можлива передача і за тісного тривалого побутового

контакту (насамперед у сім'ях, де є носій вірусу). Гострий вірусний гепатит може переходити в хронічну форму: у новонароджених у 90%, у грудних дітей у 50%, а у дорослих у 10% випадків. [17] У дітей перших років життя летальність від гепатиту приблизно в 10 разів вища, ніж у дорослих. Хронічний гепатит може довго протікати в прихованій формі і ніяк не проявлятися. Нерідко у носіїв вірусу через кілька десятиліть може розвинутих цироз та/або рак печінки. В Україні зараз близько 1,5 мільйонів носіїв вірусу гепатиту.

Щеплення проти гепатиту В включені до календарів практично всіх країн світу. У більшості випадків курс вакцинації починається в першу добу життя – таким чином можна запобігти зараженню новонароджених від матерів-носіїв вірусу (тестування під час вагітності не завжди дозволяє виявити вірус у жінки). В Україні з 1996 р. розпочато вакцинацію дітей від матерів-носіїв вірусу, а також дітей та дорослих з груп ризику, а з 2002 р. проводять масову вакцинацію. У результаті з 2001 р. до 2007 р. захворюваність у країні знизилася у 8 разів. В даний час для щеплення використовують рекомбінантні вакцини, які містять поверхневий антиген вірусу (австралійський антиген, HBsAg). Є також комбіновані вакцини в які включений компонент проти гепатиту В разом з коклюшно-дифтерійно-правцевою вакциною, дифтерійно-правцевим анатоксином або вакциною проти гепатиту А. Вакцини проти гепатиту У різних виробників не мають принципових відмінностей і взаємозамінні. [12]

Туберкульоз. Туберкульоз – інфекційне захворювання, яке викликається мікобактеріями туберкульозу і характеризується різними фазами перебігу. Небезпека зараження на туберкульоз велика і загрожує практично будь-якій людині. Найчастіше ця хвороба вражає легені, але можуть уражатися майже всі органи. Лікування туберкульозу є дуже складним та проводиться багато місяців, а іноді й роки. Щеплення проти туберкульозу масово проводять у 64 країнах світу, а у людей із груп ризику ще у 118-ти. Вакцинація захищає передусім від важких форм туберкульозної інфекції – менінгіту, поширеного ураження легень, ураження кісток, вилікувати які найважче. Розвиток захворювання можливе і у щеплених дітей, але вони зазвичай протікає у легкій формі. Враховуючи високу

захворюваність на туберкульоз, що зберігається, в Україні вакцинацію проводять новонародженим у пологовому будинку на 3-7 добу життя. Для щеплення нині використовують вакцини іноземного виробництва, які містять живі ослаблені мікобактерії бичачого типу (у більшості регіонів країни застосовують препарат із зменшеною кількістю мікобактерій – БЦЖ-М). Щорічне проведення туберкулінодіагностики (постановка проби Манту) дозволяє своєчасно виявити зараження дитини мікобактерією туберкульозу. При негативній пробі Манту у 7 та 14 років проводять ревакцинацію. [11]

Кашлюк. Кашлюк – гострозаразна бактеріальна інфекція дихальних шляхів. Збудник передається повітряно-краплинним шляхом. При кашлюку можуть розвиватися серйозні ускладнення - пневмонія, ураження головного мозку (судоми, енцефалопатія) та інші. Дуже небезпечний кашлюк для дітей першого року життя, оскільки протікає у цьому віці важко і нерідко призводить до зупинки дихання. До введення вакцинації кашлюком хворіли переважно діти віком до 5 років. Щорічно у світі реєструють близько 300 тисяч летальних наслідків від кашлюку дітей, переважно в країнах, що розвиваються, де вакцинація малодоступна. Щеплення проти кашлюку включені до календарів усіх країн світу, з початком курсу вакцинації, не пізніше 3 місяців життя. За 10 років після введення вакцинації проти кашлюку в СРСР (1959 р.) захворюваність знизилася приблизно в 23 рази, а смертність у 260 разів. Для вакцинації використовують комбіновані вакцини проти кашлюку, дифтерії та правця. Існує 2 типи вакцин: АКДС (адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина) — цільноклітинна, яка містить інактивовані (вбиті) коклюшні палички і АаКДС — ацелюлярна (безклітинна), яка містить 2–4 окремі компоненти. Український календар щеплень припускає використання обох типів вакцин. За ефективністю різні типи вакцин мало відрізняються, але безклітинна вакцина (АаКДС) значно рідше викликає поствакцинальні реакції, ніж цільноклітинна (АКДС). [11]

Дифтерія. Дифтерія – гостра бактеріальна інфекція. Збудник дифтерії виробляє токсин, який викликає загибель клітин із утворенням фібринозних плівок (частіше у верхніх дихальних шляхах – ротоглотці, гортані, носі), а також

порушує функцію нервової та серцево-судинної системи, надниркових залоз, нирок. Збудник передається повітряно-краплинним шляхом. При дифтерії нерідко розвивають серйозні ускладнення: ураження серцевого м'яза (міокардит), ураження нервів з розвитком паралічів, ураження нирок (нефроз), асфіксія (задуха при закритті просвіту гортані плівками), токсичний шок, пневмонія та інші. [10]

Летальність від дифтерії нині у середньому становить близько 3%, але в дітей віком раннього віку і літніх вона перевищує 8%. Щеплення проти дифтерії включені до календарів усіх країн світу. Масову вакцинацію проти дифтерії в нашій країні було розпочато у 1958 р., після чого протягом 5 років захворюваність знизилася в 15 разів, а потім – до поодиноких випадків. З 1990 по 1999 р. на тлі різкого зниження охоплення щепленням в Україні та країнах колишнього СРСР спостерігалася епідемія дифтерії, в ході якої померло понад 4 тисячі осіб. На жаль, ліквідувати цю інфекцію практично неможливо, у зв'язку з таким феноменом, як носійство коринобактерій, що протікає без клінічних проявів.

Для вакцинації використовують дифтерійний анатоксин, який застосовують окремо або у складі комбінованих вакцин: АКДС, АаКДЗ, АДС, АДС-М та інших. При контакті не щеплених (або щеплених з порушенням календаря) з хворим необхідне проведення екстреної вакцинації.

Правець. Правець – гостра бактеріальна інфекція, для якої характерно дуже тяжке ураження нервової системи. Збудник правця виробляє сильний токсин, що викликає генералізовані судоми кістякових м'язів. Джерелом інфекції є тварини та людина, у яких бактерія мешкає в кишечнику і з калом потрапляє у ґрунт, де зберігається тривалий час у вигляді суперечки. Зараження розвивається при попаданні збудника у рану. Хворий не заразний для оточуючих. Навіть за своєчасного висококваліфікованого лікування летальність при правцях становить понад 25%, а без медичної допомоги вона перевищує 80%. Летальність більше 95% відзначається у новонароджених, які інфікуються через пупкову ранку за відсутності материнських антитіл (якщо мати не була щеплена).

Щорічно у світі реєструють близько 200 тисяч смертей від правця у дітей, переважно серед новонароджених. Щеплення проти правця включені до календарів усіх країн світу. У країнах, де проводять масову вакцинацію проти правця, частота захворювання в 100 разів менше, ніж у країнах, що розвиваються, де щеплення мало доступна. Завдяки масовій вакцинації, в Україні нині реєструють лише поодинокі випадки правця. Для вакцинації використовують правцевий анатоксин, який застосовують окремо або у складі комбінованих вакцин: АКДС, ААКДС, АДС, АДС-М та ряду інших. При пораненнях у нещеплених або у разі порушення календаря щеплень необхідне проведення екстреної профілактики правця, яка включає не тільки введення анатоксину, але й застосування за показаннями протиправцевої сироватки або протиправцевого імуноглобуліну. [10]

Поліомієліт. Поліомієліт – гостра вірусна інфекція, для якої характерні ураження системи травлення, верхніх дихальних шляхів та нервової системи з розвитком паралічів, переважно у нижніх кінцівках. Захворювання розвивається при попаданні поліовірусу в шлунково-кишковий тракт, зазвичай через брудні руки або їжу.

Найчастіше поліомієліт протікає як респіраторної чи кишкової інфекції. Паралічі розвиваються лише в 1–5% випадків зараження, проте ці зміни майже завжди мають незворотний характер. Хворіють на поліомієліт переважно діти до 5 років. Щеплення проти поліомієліту включені до календарів усіх країн світу. За 10 років після початку масової вакцинації проти поліомієліту в ЄСРП (1959-1960рр.) Захворюваність знизилася приблизно в 135 разів і становила менше 100 випадків на рік. З 1996 р. випадків паралітичного поліомієліту, спричинених «диким» штамом вірусу, у нашій країні не зареєстровано. З 2002 р. Європейський регіон, у тому числі й Україна, оголошений вільним від поліомієліту. Проте з початку 2010 р. спостерігається спалах поліомієліту в Таджикистані та реєстрація захворювань у дітей, які прибули з цієї країни до України. Таким чином, циркуляція вірусу потребує продовження масової вакцинації. Для вакцинації використовують 2 типи вакцин: оральна поліомієлітна вакцина

(ОПВ), яка містить живі ослаблені поліовіруси та інактивована поліомієлітна вакцина (ППВ), яка містить вбиті поліовіруси. У дуже поодиноких випадках у людей з порушенням імунітету віруси, що входять до ОПВ, можуть викликати вакциноасоційований паралітичний поліомієліт — як у щеплених, так і осіб, які були з ними в контакті. Тому з 2008 р. курс вакцинації у немовлят проводять тільки ППВ, а ОПВ використовують для ревакцинації. Після переходу на імунізацію інактивованою вакциною з 2009 р. в Україні не зареєстровано жодного випадку вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (за попередні 10 років реєструвалося в середньому 11 випадків на рік). [10]

Кір. Кір – гострозаразна вірусна інфекція. Вірус передається повітряно-краплинним шляхом, контагіозність кору близька до 100%, тобто хворіють практично всі, хто був у контакті з хворим. При кору можуть розвиватися серйозні ускладнення – пневмонія, ураження мозку (енцефаліт), ураження очей, порушення слуху та інші. Хворіють на кір переважно діти від 1 року до 7 років. Діти грудного віку хворіють рідко і, як правило, легко за рахунок пасивного імунітету, отриманого від матері, який може зберігатися після народження до 6 місяців. Щорічно у світі реєструють понад 500 тисяч летальних наслідків від кору, переважно у дітей у країнах, де охоплення вакцинацією недостатнє. Щеплення проти кору включені до календарів більшості країн світу. У СРСР масову вакцинацію розпочато 1968 р. і вже за рік захворюваність знизилася приблизно 4 разу. Після введення ревакцинації у 1986 р. кір у нашій країні відзначається дуже рідко (у 2008 р. зареєстровано лише 27 випадків). У багатьох країнах з високим охопленням вакцинацією кір нині не реєструють.

Для вакцинації використовують живу корову вакцину (ЖКВ), містить ослаблений вірус. Вакцина також входить до складу дивакцини (разом з вакциною проти епідемічного паротиту) та тривакцини (разом з вакциною проти епідемічного паротиту та краснухи). [10]

Епідемічний паротит. Епідемічний паротит (свинка) – гострозаразна вірусна інфекція. При епідемії паротиту розвивається запалення слинних залоз, а також інших залоз (підшлункової, яєчок, яєчників, передміхурової, молочної,

слізної, щитовидної). Вірус передається повітряно-краплинним шляхом. Летальність при епідемічному паротиті вкрай низька, проте можуть розвиватися серйозні ускладнення – цукровий діабет (при ураженні підшлункової залози), менінгіт або менінгоенцефаліт, глухота та інші. Найбільш значуще ускладнення – чоловіче безпліддя, найчастішою причиною якого є запалення яєчок (орхіт) при епідпаротиті. Частота орхіту суттєво збільшується з віком: він рідко відзначається у хлопчиків дошкільного віку, але розвивається у більшості хворих підлітків та дорослих чоловіків. Хворіють на епідпаротит переважно діти шкільного віку. Щеплення проти епідпаротиту включено до календарів більшості країн світу. За 10 років після введення вакцинації проти епідпаротиту в СРСР (1981 р.) захворюваність знизилася приблизно в 12 разів. Для вакцинації використовують живу паротитну вакцину (ЖПВ), що містить ослаблений вірус. Також можуть застосовуватися дивакцину та тривакцину. [11]

Краснуха. Краснуха – гострозаразна вірусна інфекція. Хворіють на краснуху переважно діти від 2 до 9 років. У цьому віці захворювання нерідко протікає малосимптомно і може бути нерозпізнаним. У підлітків та дорослих краснуха зазвичай протікає важче. Дуже серйозна небезпека становить краснуха для вагітної жінки, особливо в перший триместр. У більшості випадків відбувається інфікування плода, що призводить до викидня, мертвонародження або розвитку синдрому вродженої краснухи, який проявляється у вигляді важких вад розвитку з боку очей, органу слуху, серця, головного мозку та інших органів. Щеплення проти краснухи включені до календарів більшості країн світу. За 5 років після введення вакцинації проти краснухи в Україні (2002 р.) захворюваність знизилася більш ніж у 15 разів. У США використання вакцинації проти краснухи призвело до зменшення випадків вродженого захворювання з кількох десятків тисяч на рік до поодиноких. Для вакцинації використовують живу червону вакцину, що містить ослаблений вірус. Також може застосовуватися тривакцина.

Грип. Грип – надзвичайно заразна гостра респіраторна вірусна інфекція, спалахи якої спостерігаються щороку. Грип може протікати у блискавичній

формі зі швидким розвитком вірусної пневмонії та високою ймовірністю летального результату. При грипі можливий розвиток бактеріальної пневмонії, запалення головного мозку (енцефаліт), запалення серцевого м'яза (міокардит), ураження нирок та інших органів. У групу ризику важкого перебігу грипу входять грудні діти, вагітні, люди похилого віку, «лежачі» хворі, особи з хронічними захворюваннями серця і легень. [5]

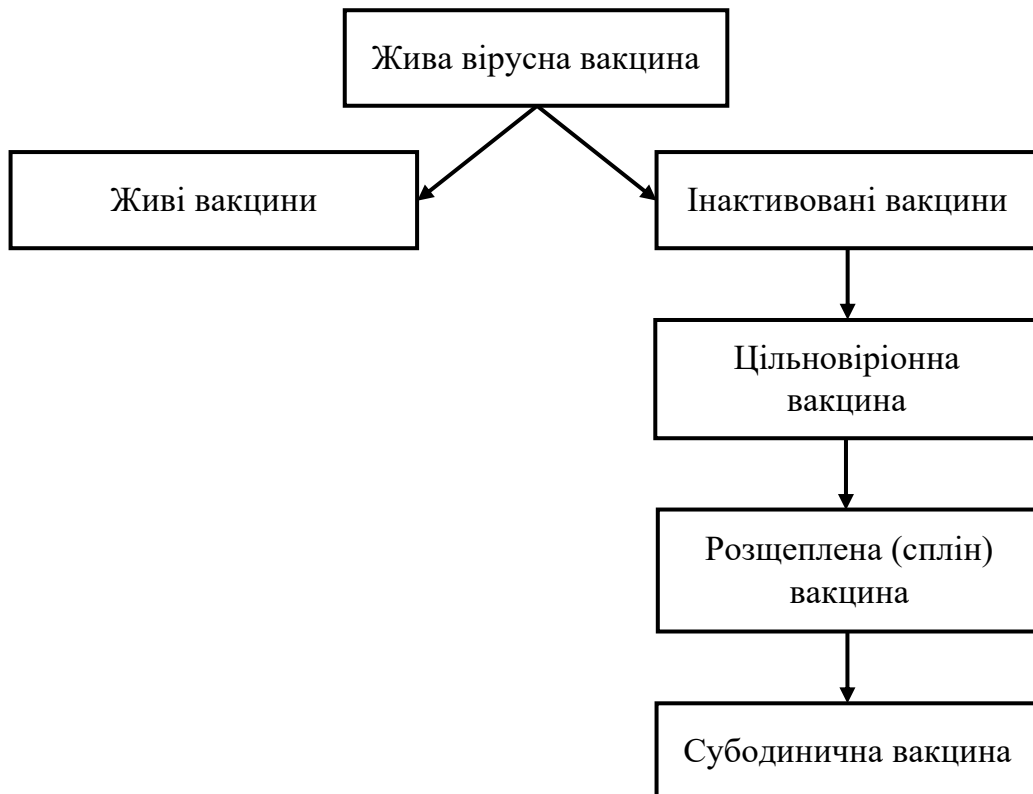


Рисунок 2.4. Синтез вакцин проти грипу

Від грипу щороку у світі помирає від 250 до 500 тисяч людей. Кожного сезону змінюються властивості вірусу, що викликають захворювання. Особливістю збудника є дуже часта зміна зовнішніх антигенів - нейромінідази (N) і гемаглютиніну (H), що визначають підтип (штам) вірусу. Тому рекомендують щороку проводити щеплення від сезонного грипу вакциною, яка містить антигени трьох найактуальніших штамів цього року. Ефективність вакцинації становить від 60% до 90% за умови масової імунізації. Встановлено, що при масовій вакцинації знижується захворюваність і середньовік. [10] Багаторічний аналіз показує, що в Україні зростання захворюваності на грип зазвичай починається в січні, досягає максимуму в березні і закінчується в

травні. Тому найбільш доцільним є проведення вакцинації з вересня по грудень. За епідемічними показаннями можливе проведення щеплення від окремих штамів вірусу спеціально розробленими вакцинами. В даний час використовують переважно 2 типи вакцин від сезонного грипу – інактивовані субодиничні та розщеплені (спліт-вакцини). (рис. 2.4) Субодиничні вакцини містять зовнішні антигени вірусу. Сплітвакцини містять також внутрішні антигени, які не змінюються і тим самим забезпечують деякий захист від штамів, не включених до складу вакцини.

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ДЕЯКИХ СОЦІАЛЬНО ЗНАЧУЩИХ ІНФЕКЦІЙ

3.1. Вакцинопрофілактика та ситуація з щепленнями в Україні

Проблема інфекційних хвороб є винятково актуальною на сьогоднішній день. На фоні пильної уваги, що приділяється в останні роки даному питанню в Україні, було досягнуто певних успіхів: вдалося стабілізувати захворюваність на ВІЛ-інфекцію та туберкульоз, Україна отримала сертифікат Всесвітньої організації охорони здоров'я як країна, де призупинено поширення краснухи [18].

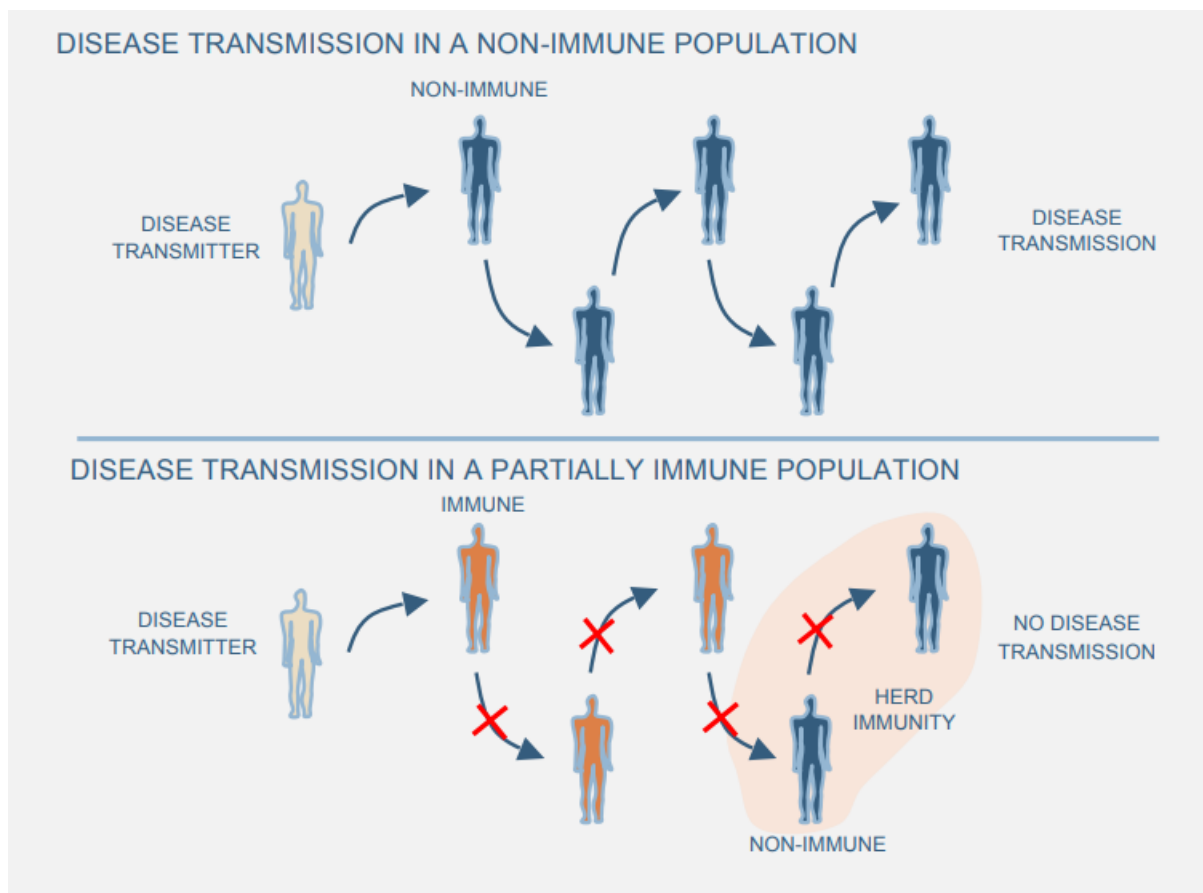
У той самий час, ряд невирішених питань визначають значущу роль і актуальність інфекційних хвороб нині. Насамперед, це проблема, яка безпосередньо пов'язана з біобезпекою населення. Інфекційні хвороби, одночасно з інфекційними ускладненнями в хірургії та інших медичних спеціальностях, складають до 35% смертей [19]. Тому одним із найважливіших завдань, які стоять перед охороною здоров'я на найближчі роки, має бути не лише збільшення тривалості життя, а й зниження частоти летальних наслідків від інфекцій.

На окрему увагу заслуговує зростаюча кількість повідомлень про важливу роль інфекційних збудників у розвитку соматичних захворювань: патології серця, легень, центральної нервової системи. Так, Кафедрою дитячих інфекційних хвороб ХНМУ було показано, що діти в період епідемії грипу гинуть не тільки від пневмоній, а й від безпосереднього ураження серця та центральної нервової системи вірусами грипу [20].

Кількість офіційно реєстрованих випадків інфекційних хвороб країни щорічно – близько пів мільйона, що становить до 30-40% всіх захворювань. У дітей ця цифра значно вища, ніж у дорослих, і становить до 90%.

У вирішенні демографічних проблем інфекції також мають ключове значення. У структурі смертності від інфекційних та паразитарних хвороб дорослого населення ВІЛ-інфекція становить понад 50%, туберкульоз – 32%, вірусні гепатити, сепсис, менінгококова інфекція – понад 5%. У той самий час в

дітей на першому місці у структурі летальних випадків перебувають позалікарняні пневмонії – до 35%, і менінгококова інфекція – до 25% [20].



Величезним є економічні збитки внаслідок інфекційних хвороб. За даними доповіді МОЗ 2018 року, витрати на лікування інфекцій дихальних шляхів становили 1 мільярд доларів, туберкульозу – 250 мільйонів доларів. Загалом сумарні витрати становлять не менше 1,5 мільярда доларів. [3] На жаль, значними є витрати на лікування тих інфекцій, які можна запобігти вакцинопрофілактиці. Навіть без урахування витрат на ротавірусні, пневмококові, гемофільні інфекції та інфекційні захворювання, спричинених вірусами папіломи, вони становлять не менше 100 мільйонів доларів [23].

Людство за свою історію розробило три магістральні напрями боротьби з інфекційними захворюваннями: це і епідеміологічні заходи, і гігієна, і лікування із застосуванням антибактеріальних та противірусних препаратів, і вакцинопрофілактика. І кожен із цих заходів має свої обмеження.

Епідеміологія та санітарія, безумовно, винятково важливі. Профілактичні заходи обмежують поширення інфекції за допомогою карантинних заходів, але

не можуть викоренити інфекцію. За весь час ліквідовано лише одну інфекцію – натуральну віспу. При цьому збудник зберігається в лабораторіях, що в умовах скасування вакцинації від натуральної віспи, у разі потрапляння вірусу до навколишнього середовища може призвести до розвитку епідемії.

Лікування інфекційних захворювань також не впливає значно на поширення інфекцій. Для ряду інфекцій, таких як поліомієліт та кір, ефективність лікування обмежена. Лікування бактеріальних інфекцій також пов'язане з величезними труднощами. Одна з загроз нашого століття – зниження ефективності антибактеріальних препаратів та зростання антибіотикорезистентності. Усе це ускладнює вирішення проблем, пов'язаних з обмеженням поширення інфекційних хвороб у вигляді лікування.

Ключове значення в контролі інфекційних захворювань набуває вакцинопрофілактика. З початком проведення вакцинації в Україні за часів її радянського минулого відзначалося різке падіння захворюваності: на кір у 500 разів, дифтерію у 200 разів, епідемічним паротитом у 150 разів, кашлюком у 40 разів, правцем у 50 разів. Відзначено скорочення захворюваності на гепатит В у перші роки вакцинації більш ніж у 4 рази. [3] Спроби переглянути ці підходи в 90-ті роки призвели до трагічних наслідків. Так, тільки в Донецьку скасування вакцинації від дифтерії призвело до 300-х летальних наслідків серед дітей. З 2000 року в багатьох країнах в пологовому будинку новонародженому в обов'язковому порядку проводиться вакцинація від вірусного гепатиту В та туберкульозу, що призвело до зниження захворюваності на гострий гепатит у 50 разів та туберкульоз у 5 разів. Понад те, на думку експертів ВООЗ, за рахунок впровадження вакцинопрофілактики тривалість життя людей збільшилася на 30 років. Прикладом ефективності вакцинації може бути зниження захворюваності на грип на фоні щорічного зростання охоплення щепленнями. Так, у 2019 році було щеплено майже 50% населення, що призвело до відсутності серйозних епідемічно-значимих ситуацій і скорочення смертей [28].

Вакцинопрофілактика сьогодні – це ерадикація збудників інфекцій; це – контроль захворюваності, зменшення ускладнень, летальних наслідків, дитячої

смертності; це – економічні переваги, це – умови для здоров'я та мобільності; це – умова для повноцінної працездатності, популяційний ефект, соціальна рівність, оскільки вакцинації підлягають усі, незалежно від майнового стану; це – профілактика соматичних та онкологічних захворювань; це і новий аспект – міжнародним співтовариством вакцинопрофілактика сприймається як провідний засіб боротьби з антибіотикорезистентністю. [23]

Вакцинопрофілактика нашій країні здійснюється виходячи з Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя» та



Рисунок 3.2. Календар щеплень МОЗ України.

Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб». Відповідно до закону, бюджет в даний час забезпечує вакцинацію проти 10 інфекцій, таких як туберкульоз, гепатит В, кашлюк, дифтерія, правець, поліомієліт, гемофільна інфекція, кір, краснуха, епідемічний паротит («свинка»). (Рис. 3.2) Багато країн вже розширили свої календарі до 15-17, деякі до 19 нозологічних форм. Більше того, очевидна доцільність розширення та спектру населення, що вакцинується. Так, для пневмококової інфекції активно проробляють ідею обов'язкової вакцинації людей старшої вікової групи, тісно пов'язаних епідеміологічно з

дітьми. Необхідно розширювати застосування вакцинації від гемофільної інфекції типу В для всіх категорій дітей, а не лише груп ризику. [26]

3.2. Найбільш поширені інфекції в Україні

Актуальними проблемами є особливості вакцинації при різних інфекційних захворюваннях. Одним із таких захворювань є кашлюк. Ряд фахівців називають кашлюк «недокерованою інфекцією». В Україні за 2018 рік захворюваність на цю інфекцію зросла вдвічі, а кашлюк посів друге місце за темпами зростання захворюваності після кору. При цьому зареєстровані на території України комбіновані вакцини з кашлюковим компонентом дозволяють проводити вакцинопрофілактику у всіх вікових групах. Необхідне максимальне і своєчасне охоплення профілактичними щепленнями. Оптимальною тактикою є вакцинація дітей перших двох років, які найчастіше хворіють, із обов'язковою повторною ревакцинацією дітей. Імунітет зберігається трохи більше семи років. Це призводить до того, що дитина, щеплена в перший рік життя, до початку навчання в школі не має захисного титру антитіл. Це призводить до появи другого піку захворюваності на кашлюк. Одночасно з дітьми хворіють і батьки, у яких постановка діагнозу не може часто стертий характер клінічної картини захворювання.

Показники захворюваності на кашлюк в Києві вище, ніж в інших містах України, найбільші показники серед дітей віком до року, а структурі хворих переважають школярі. Одним із можливих рішень проблеми є широке застосування комбінованих вакцин для щеплень дітей перших п'яти років та запровадження ревакцинації дітей 6-7 річного віку. Введення цих заходів не дуже дорого, але врятує дітей від тяжких ускладнень кашлюку. Результати математичного моделювання показують, що економічна ефективність при вакцинації однієї когорти може бути більше 100 000 доларів. [3]

Іншою інфекцією є гемофільна інфекція. Досвід Львову показує, що за рахунок широкого впровадження комбінованих вакцин у дітей першого року життя захворюваність на гемофільну інфекцію зменшилася в 4 рази. Гемофільна

інфекція є однією з провідних причин важких пневмоній, сепсису та менінгітів, з летальністю до 10% та високим ризиком ускладнень (глухота від 2 до 10%, реабілітації потребують 70%). Лікування п'яти хворих з гемофільними менінгітами у 2016 році без урахування витрат на подальшу терапію та реабілітацію перевищує 40 000 доларів. Застосування комбінованих вакцин для ревакцинації когорти дітей у 18 місяців могло б вирішити проблему захисту від гемофільної інфекції дітей віком 1,5 років та старше. При розрахунку фармакоеконімічної моделі, проведеному фахівцями, при використанні 5-компонентної комбінованої вакцини, економія на одну дитину складе майже 20 доларів.

Ще одна грізна інфекція – менінгококова інфекція. Від менінгокової інфекції нині помирає кожен п'ятий хворий. Причому смерть більше ніж у половини настає протягом першої доби захворювання. Це єдина інфекція, при якій має місце блискавичний, фульмінантний перебіг захворювання. Певною мірою це визначається частим розвитком важкого ускладнення – синдрому Уотерхауса-Фрідериксена, що характеризується крововиливом у кору надниркових залоз, і навіть розвитком септичного шоку. При цьому захворюваність на менінгококову інфекцію зросла за останній рік на 15%. Ті пацієнти, кого вдається врятувати при тяжких формах менінгокової інфекції, потребують реабілітації.

За останні роки на лікування лише 23 пацієнтів від важких форм менінгокової інфекції у відділенні інтенсивної терапії «Охмадит» було витрачено 250 000 доларів. [3] Якби в Києві з широким охопленням застосовували чотиривалентну комбіновану вакцину для дітей першого року, це призвело б до зниження захворюваності в шість разів і прямої економічної вигоди до 80 000 доларів [24]. Варто також зазначити, що останнім часом зареєстровано появу нових штамів менінгококів, зокрема менінгокок серогрупи W135, який раніше не виявлявся. Цей штам перетворився в результаті перенесення генів із серогрупи менінгококу С у 2010-2011 роках у період масових скупчень людей під час хаджу. Цей штам викликає вкрай важкі форми

захворювання, з 29% летальністю, і набуває рис антибіотикорезистентності до цілого ряду препаратів.

Епідемія вітряної віспи в Україні – цей факт слід не приховувати, а визнавати та направити всі сили на зниження захворюваності як серед дитячого, так і дорослого населення. Тяжкість вітряної віспи визначається не шкірними ураженнями, а частими ускладненнями з боку нервової системи, і в першу чергу, у вигляді енцефаліту. [24] Герпесвіруси мають некротизуючі властивості, тобто віруси вбивають клітини, призводячи до тяжких ускладнень та наслідків у віддаленому майбутньому. Крім цього, слід зазначити ще одну властивість цих вірусів – їх довічна персистенція в організмі людини, з чим пов'язана їхня роль у порушенні функціонування імунної системи, що тягне за собою розвиток соматичної патології, наприклад, атеросклерозу судин. За останніми даними, серед госпіталізованих дітей ураження нервової системи при вітряній віспі спостерігаються в 43% випадків. У той же час приклад Хмельницька, де була проведена тотальна вакцинація від вітряної віспи, свідчить про можливість зниження захворюваності на цю інфекцію практично до нуля.

Ротавірусна інфекція як проблема дитячого віку. До 70% всіх кишкових інфекцій у сучасній структурі захворюваності становлять вірусні гастроентерити. Серед них на першому місці – ротавірусна, потім норовірусна інфекція, рідше зустрічаються вірусні гастроентерити іншої етіології. В Україні захворюваність на ротавірусну інфекцію становить 83,26 на 100 тисяч населення. З ротавірусом пов'язано до 27% всіх спалахів гострих кишкових інфекцій. В Києві захворюваність на ротавірусну інфекцію становить понад 100 на 100 000 населення, а витрати на лікування одного випадку ротавірусного гастроентериту майже 300 доларів. У 2018 році серед дітей було 8 випадків ротавірусної інфекції з летальним кінцем. [25]

У багатьох країнах світу від ротавірусної інфекції прищеплюються усі діти першого року життя. У тих країнах, у яких запровадили масову вакцинацію, вже наступного року після неї на 70-90% знизилася захворюваність на ротавірусну інфекцію у щеплених і на 15-70% у тих вікових групах, які не підлягали

вакцинації. Також знизилася на 30-50% частота госпіталізацій дітей та на 20-40% - смертність від кишкових інфекцій. Все це свідчить про те, що вакцинація від ротавірусної інфекції ефективна і має бути введена до державного календаря щеплень. [3]

Пневмококова інфекція є однією з найпоширеніших серед дітей, так і дорослих. Широке використання вакцинації від пневмококової інфекції в Україні дозволило істотно знизити захворюваність на цю інфекцію. Незважаючи на великі витрати на забезпечення широкого охоплення вакцинації пневмококовою інфекцією, співвідношення витрат на вакцинацію до величини запобіжних економічних збитків 1:3. Високу ефективність, показала вакцинація проти пневмокока дорослих із хронічними захворюваннями. Все це свідчить про те, що вакцинація від пневмококової інфекції є ефективним заходом.

Папіломовірусна інфекція, як соціальна проблема ні в кого не викликає сумніву. Рак шийки матки, папіломи гортані, аногенітальні кондиломи – це поверхневий айсберг тих важких онкологічних захворювань, які викликаються папіломавірусами. У 62 країнах світу вакцинацію від папілома-вірусів включено до національних календарів. В Австралії, де введена тотальна вакцинація від папіломавірусної інфекції для всіх дівчаток і хлопчиків у віці 11-13 років, успіхи в боротьбі настільки великі, що захворюваність на піломавірусну інфекцію практично зведена до нуля. В Україні ця проблема поки не вирішена, і, як наслідок, щорічно спостерігається не менше 500 нових випадків захворювання на рак шийки матки, 40 випадків онкологічних захворювань вульви та піхви, 2,5 тис. нових випадків захворювання на аногенітальні кондиломи. За показниками захворюваності Київ випереджає інші міста вдвічі-втричі. Цей феномен пояснюється географічним розташуванням міста та його туристичною привабливістю, що створює передумови для зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом. Всесвітня організація охорони здоров'я з 2010 року рекомендує вакцинацію проти папіломавірусної інфекції для всіх країн світу. Подібні рекомендації здійснюються майже в 100 країнах світу. У нашій країні питання з впровадженням вакцинації від папіломавірусної інфекції також

потребує рішення для захисту молодого покоління від цієї важкої та неприємної за своїми ускладненнями інфекції, тим більше це актуально, оскільки боротьба з онкологічними захворюваннями є пріоритетною не тільки у світі, а й в Україні. Перешкодою по дорозі реалізації нашій країні є вартість вакцини. Однак навіть з урахуванням високих економічних витрат, широке (не менше 30%) покриття когорти пов'язане з економічною вигодою в сотні тисяч гривень [32].

Однак зберігається велика кількість невирішених проблем. Україна, як і раніше, не відповідає рекомендованому ВООЗ календарю щеплень: відсутня обов'язкова вакцинація від гемofilьної інфекції всім дітям, від ротавірусної та папіломавірусної інфекцій, вітряної віспи. Відсутні диференційовані календарі для дітей та підлітків, дорослих, осіб різних груп соціального, професійного, медичного ризику з інфекційних захворювань, мандрівників та мігрантів.

Окремо варто розглянути стрімкий ріст «протищеплювального руху», до якого, на жаль, залучені медичні працівники. Досі немає уніфікованого навчання медиків з проблем вакцинопрофілактики у вузах. Необхідно розвивати соціальну, державну пропаганду вакцинопрофілактики. У низці країн, зокрема, Фінляндії та Франції, де вакцинація є обов'язковою для всього населення, законодавчо закріплені жорсткі заходи у боротьбі з антивакцинальним лобі.

ВИСНОВКИ

Таким чином, інфекції зберігають своє соціальне та економічне значення. Широкий розвиток імунізації населення сприятиме зниженню витрат на охорону здоров'я, захисту людей із супутніми захворюваннями, особливо старших вікових груп, зниженню захворюваності та смертності. Реалізація нормативно-правових актів щодо зниження смертності та збільшення тривалості життя не може бути досягнута без розширення програми вакцино-профілактики. Вакцинація ефективна за умови дотримання принципів:

- проведення протягом усього життя;
- широке охоплення населення;
- виборчий підхід до пріоритетів у разі виникнення епідемічної ситуації та залежно від регіональних особливостей.

Дуже важливо те, що регіони та їхні губернатори мають юридичне право на додаткові програми та календарі, необхідні лише їхня соціальна позиція та усвідомлення значущості вакцинопрофілактики. Прикладом є тільки менінгококова інфекція, лікування важких форм якої вимагає знаходження в реанімаційному відділенні спеціалізованого стаціонару, тривалої госпіталізації, проведення високотехнологічних процедур, таких як мікрофільтрація, сорбція токсинів і цитокінів з крові, пильного постійного догляду та економічних витрат до 9 млн. гривень, що поки що неможливо здійснити в масштабах всієї країни.

Вакцинація – це максимально ефективний та економічно виправданий метод запобігання інфекціям, який вимагає подальшої реалізації, оскільки також спрямований і на вирішення проблеми антибіотикорезистентності, і на розумний розподіл медичних ресурсів.

Нині відбувається перехід створення рекомбінантних вакцин, тобто, таких препаратів, де чинний початок – чистий одиничний білок – виходить у результаті генно-інженерних маніпуляцій з окремими генами мікробів. Використовуючи окремий ген мікроба як матрицю, на ньому напрацьовують необхідну кількість

білка мікробного, який використовують для вакцинації. У такій вакцині відсутні інші компоненти вірусу і, отже, вона безпечна для людини.

Вакцини застосовуються для запобігання широкому спектру інфекційних захворювань. На сьогоднішній день відомо більше 70 видів бактерій, вірусів, найпростіших та грибків, які є збудниками серйозних захворювань людини. Вже є вакцини проти деяких з цих збудників, крім того, ведуться роботи зі створення вакцин для захисту від інших бактерій та вірусів. За допомогою вакцинації на землі ліквідовано натуральну віспу. Значно зменшилася кількість захворювань на кір серед дітей (раніше від неї помирало до 30% малюків, що захворіли у віці до 3-х років). Сучасні вакцини проти поліомієліту, кору, дифтерії, краснухи, свинки, гепатитів А та В практично повністю ліквіднують ці захворювання. Сьогодні у загальній медичній та ветеринарній практиці застосовується понад 50 вакцин.

Що стосується України, то нам потрібно запровадити обов'язкову вакцинацію від гемофільної інфекції всім дітям, від ротавірусної та папіломавірусної інфекцій, вітряної віспи. Необхідно розробити диференційовані календарі для дітей та підлітків, дорослих, осіб різних груп соціального, професійного, медичного ризику з інфекційних захворювань, мандрівників та мігрантів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя», електронний ресурс, URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4004-12#Text>
2. Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб», електронний ресурс, URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1645-14#Text>
3. Офіційний сайт МОЗ, електронний ресурс, URL: <https://moz.gov.ua/>
4. Hagberg H., Wennerholm U. B., Savman K. // *Current Opinion in Infection Disease*. – 2015. - Vol. - № 3. - P. 301-306.
5. Bousquet J. Role of Ribomunyl in the Prevention of Recurrent Respiratory Tract infection in Adults: Overview of Clinical Results / J. Bousquet, O. Dario – *Treatments in Respiratory Medicine*, 2006. – P. 317–324.
6. Cohen J. Naked DNA points way to vaccines / J. Cohen – *Science*, 1993. – P. 259, 1691–1692.
7. Deoker M.D. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b in vaccines / M.D. Deoker – *J. Pediatr*, 1992. – P. 120, 184–189.
8. Guidelines on pre-approval inspections. Good manufacturing practices for sterile products. WHO Expert Committee on biological standardization. Thirtysixth Report. WHO Technical Report Series 902 – Geneva, 2002. – P. 73–101.
9. Ioshimoto L.M. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine Butang in adults / L.M. Ioshimoto, M.L. Rissato, V.S.J. Bonilha – *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 1999. – P. 191–193.
10. Kayhty H. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: no evidence of

- immunologic tolerance or memory / H. Kayhty, V. Karanko, H. Peltola – *Pediatrics*, 1984. – P. 74, 857–865.
11. Lal R. Edible vaccine: Current status and future / R. Lal, V.C. Ramachandran, R. Gogal – *Indian J. of Medical Microbiology*, 2007. – P. 93–102.
12. Mastrobattista E. Artificial viruses: A nano-technological approach to gene delivery. *Nature Rev* / E. Mastrobattista, A.E. Marieke, H. Wim – *Drug Discov*, 2006. – P. 115–121.
13. Naito S. Induction of protection against tetanus toxin in mice by tetanus toxoid liposome conjugate / S. Naito, A. Horino, T. Komiya – *Int. Arch. Allergy Immunol*, 1998. – P. 215–219.
14. Richtsel W.A. Freezing and freeze-drying of viruses / W.A. Richtsel, D. Greiff – *Cryobiology*, 1967. – P. 423–431.
15. Атлас інфекційних хвороб Андрейчин М.А., Копча В.С., Крамарев С.О. та ін. / за ред. Андречина М.А. Тернопіль: ТДМУ, 2010. - 248 с.
16. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т.К.: Здоров'я, 2008. Т. 1; 2-е вид., перероб. і доп. – 884 с.
17. Інфекційні хвороби: Підручник / Нікітін Є.В., Андрейчин М.А., Сервецький К.Л., Качор В.О., Головченко А.М., Усиченко Є.М.; За ред.: Є.В. Нікітіна, М.А. Андречина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2014. 364 с.
18. Інфекційні хвороби: національне керівництво / За ред. Ющук Н.Ю., Венгер Ю.Я. - 2014. 736 с.
19. Клініко-лабораторна діагностика інфекційних хвороб/За ред. Лобзіна Ю.В.С.-Петербург, Фоліант, 2011. – 384 с.
20. Салманов А.Г. Стандарти інфекційного контролю / А.Г. Салманов. – Х.: НТМТ. – 2014. – 560 с. Салманов А.Г., Салманов, Е.А., Салманов Р.А.
21. Визначення термінів у галузі охорони здоров'я / А.Г. Салманов, Е.А. Салманов, Р.А. Салманов. – Х. : НТМТ. – 2014. – 544 с
22. Медуніцин Н.В. Вакцинологія/Н.В. Медуніцин. - Вид. 2-ге, перероб. та дод. - М.: Тріада-Х. - 2004. - 448 с.
23. Крюї П.Д. Мисливці за мікробами/П.Д. Крюї. - М.: АСТ, 2017. - 480 с.

- 24.Шевельов А.С. Останній подвиг Луї Пастера/О.С. Шевельов, Р.Ф. Миколаїв. - М.: Медицина. - 1988. - 112 с.
- 25.Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразитарні хвороби: навч. посібник у 3 томах. Т. 1/Ж.І. Возіанова. – К.: Здоров'я, 2001. – 903 с.
- 26.Зуєва Л.П. Епідеміологія: підручник/Л.П. Зуєва, Р.Х. Яфаєв. - СПб: ТОВ вид. "Фоліант", 2005. - 752 с.
- 27.Поствакцинальні ускладнення (клініка, діагностика, лікування, профілактика): Посібник для практичного лікаря/Є.А. Лакоткіна, С.М. Харіт, Т.В. Черняєва, Н.К. Брусів. - За ред. чл.-кор. РАМН д.м.н., проф. В.В. Іванової. - СПб: Санкт-Петербурзький медичний інформаційно-аналітичний центр, 2004. - 79 с.
- 28.Медуніцин Н.В., Покровський В.І. Основи імунопрофілактики та імунотерапії інфекційних хвороб: Навч. допомога. - М.: Геотар-Медіа, 2005. - 512 с. 8. Фахівці про щеплення. Національний календар щеплень // <http://www.yaprivit.ru/for-parents/#commentcontainer>
- 29.Systema Naturae 2000 // <http://sn2000.taxonomy.nl> 10. Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразитарні хвороби: навч. посібник у 3 томах. Т.3/Ж.І. Возіанова. – Київ: Здоров'я, 2002. – С. 758-790
- 30.Науковий огляд досліджень вірусу натуральної віспи, 1999-2010 рр. / / ВООЗ, грудень 2010. - 132 с. // https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70508/WHO_HSE_GAR_BDP_2010.3_rus.pdf?sequence=4
- 31.Чумаченко Т.О. Імуноепідеміологічний моніторинг населення в системі епідеміологічного нагляду за інфекціями, контрольованими засобами імунопрофілактики: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2009. – 36 с.
- 32.Патент деклараційний на винахід №UA 51426 А Україна. МПК А61В 10/00 Спосіб діагностики несприйнятливості до інфекцій / Т.О. Чумаченко, М.М. Колесников, О.М. Карабан. – Харківський державний медичний університет – № 2002032184; Заявл. 19.03.2002; Надрук. 15.11.2002. - Бюл. - № 11. - 2 с.

33. Патент на корисну модель №UA 20819 U Україна. МПК G01N 33/51 Спосіб оцінки стану післящеплювального протикорового імунітету / Т.О. Чумаченко, Г.В. Сіріца, Т.О. Чумаченко, Г.В. Сіріця. - № u200608862; Заявл. 08.08.2006; Надрук. 15.02.2007. - Бюл. - № 2. - 2 с.
34. Напруженість популяційного імунітету до дифтерії та правця у Дніпропетровській області / Г.О. Ревенко, В.В. Маврутенков, О.П. Штепа та ін. / Збір. наук. праць Української військово-медичної академії «Проблеми військової охорони здоров'я». – Київ, 2016. – Віп. № 45, Т. 2 - С. 202-207.