**ВАКСИНОПРОФИЛАКТИКА. ЗНАЧЕНИЕ**.

**Въведение**

Въздействието на ваксинацията върху здравето на хората по света е колосално по своите размери. То се сравнява с достъпа до чистата питейна вода и ролята й за намаляването на смъртността от болести и осигуряване прираста на населението. Ваксинацията като осъзнат опит за защита на хората от болести има кратка история, когато се измерва с вековете, през които човечеството се е опитвало да се отърве от различни заразни заболявания.

Ваксините играят критична роля за общественото здраве.

През 20-ти век започва рутинната ваксинация на хората за контрол на инфекциозни заболявания като едра шарка, дифтерия, тетанус, жълта треска, коклюш, полиомиелит, морбили, паротит, рубеола, коремен тиф, бяс, пневмония от Haemophilus influenzae тип b, ротавирусен гастроентерит, хепатит B и др. Мечтата за изкореняване на вариолата е сбъдната, случаите на полиомиелит са намалени с 99,9%, като и това заболяване също е на път за изкореняване. Ендемичните морбили, рубеола и синдром на вродена рубеола са практически елиминирани от много страни по света. Ваксинации срещу много други болести са постигнали голям напредък. Остава обаче и много да се направи.

Опитите за „ваксиниране“ не започват с Едуард Дженер. Описанията на инокулация и вариолизация през 10-ти век в Китай очевидно не могат да бъдат проверени, но има медицински текстове от 18 век, където се изброяват различни форми на ваксинация срещу едра шарка, практикувани в Китай от края на 17 век.

Вариолизацията, въвеждането на изсъхнала гной от пустули от едра шарка в кожата на пациент, се практикува от браминската каста на индусите в Индия през 16 век. Китайската техника стига и до Османската империя по Пътя на коприната. Наричана още „инокулация“, вариолизацията е въведена в Англия от лейди Мери Монтагю през 1721 г. след нейното пребиваване в Константинопол, като съпруга на английския посланик в Турция, където е наблюдавала използването на техниката на одраскване (скарификация) и където заболяването е било ограничавано. Едуард Дженер е бил ваксиниран като дете от лекари, следвайки идеите на лейди Мери Монтагю. През 1774 г. в Англия животновъд на име Бенджамин Джъсти, самият с имунитет към едра шарка, след като се е заразил с кравешка шарка от стадото си, през 1774 г., преди епидемия от едра шарка, ваксинира жена си и двамата си синове с лимфа, взета от лезии по вимето на заразена крава. Това не било внезапна идея, тъй като много селски фермери в района са знаели, че млекарките вероятно са защитени от едра шарка, след като са се заразили с кравешка шарка. Джъсти измисля и предприема своя метод за ваксиниране 22 години преди Едуард Дженер, който е използвал същата практика

В историята остава Едуард Дженер, като основател на ваксинологията, след като през 1796 г. ваксинира 13-годишно момче с ваксиния вирус (кравешка шарка) и демонстрира имунитет срещу едра шарка. През 1798 г. е разработена първата ваксина срещу едра шарка. През 19-ти и 20-ти век систематичното прилагане на масова имунизация срещу едра шарка завърши с нейното глобално изкореняване през 1979 г.

Плеяда известни и по-малко познати учени поставят основите и развиват познанията за различните ваксини, като надеждно средство за предпазване от инфекциозни болести, както и ролята на вродения и придобит имунитет, като реакция на организма след ваксиниране.

Имунопрофилактиката (или имунизацията) е превенция на заболяване чрез създаване на изкуствен активен или пасивен имунитет.

Ваксинацията (или активната имунизация) е прилагането на антиген (ваксина) в жив организъм (човек, животно), за да се стимулира имунната система да реагира бързо патоген (адаптивен, придобит активен имунитет).

Пасивна имунизация е, когато се прилага имуноглобулин или серум (готови за употреба антитела от животни) за постигане на адаптивен пасивен имунитет.

Ваксина: Препарат, който се използва за стимулиране на имунния отговор на организма срещу болести. Ваксините обикновено се прилагат чрез инжектиране с игла вътремускулно или подкожно, но някои могат да се прилагат през устата или чрез впръскване в носа.

Ваксинация: Актът на въвеждане на ваксина в тялото, за да се създаде защита от специфично заболяване.

Имунизация: Процес, при който човек се предпазва от заболяване чрез ваксинация. Този термин често се използва взаимозаменяемо с ваксинация или инокулация.

Имунитет: Защита от инфекциозни заболявания. Процесът на създаване на имунитет или резистентност към инфекциозно заболяване, обикновено чрез прилагане на ваксини, имуноглобулини, серуми. Така полученият имунитет е изкуствено придобит. Подразделя се на два вида: активен, след приложение на ваксина и пасивен, след инжектиране на готови антитела.

Имунизацията в страните вече не се ограничава до класическите ваксини за деца: дифтерия, тетанус, коклюш, морбили, паротит, рубеола,полиомиелит и туберкулоза. Бебетата се ваксинират рутинно и срещу хепатит B, Haemophilus influenzae тип b (водеща причина за бактериален менингит и пневмония), ротавирус (основна причина за диария) и Streptococcus pneumoniae (основна причина за пневмония). В някои страни е включена ваксина срещу човешки папиломен вирус за момичета на възраст между 9 и 12 години и също така се предлага рутинна имунизация срещу регионално важни заболявания като епидемичен менингококов менингит, жълта треска и денга.

Имунизацията е ключов компонент на първичната здравна грижа и неоспоримо човешко право. Това е и една от най-добрите инвестиции в здравеопазването.

Ваксините са от решаващо значение за превенцията и контрола на епидемии от инфекциозни заболявания. Те са в основата на глобалната здравна сигурност и са жизненоважен инструмент в битката срещу инфекциозните заболявания и антимикробната резистентност.

**Общи принципи за приложение на ваксините**

Правилното прилагане на ваксините е в основата на всяка успешна програма за имунизация. Факторите, които влияят, могат да се свържат с ваксината или с реципиента.

**Компоненти на ваксините**

Днешните ваксини използват само съставките, от които се нуждаят, за да бъдат възможно най-безопасни и ефективни.

Повечето ваксини съдържат като антиген отслабена или инактивирана (убита) форма на вирус или бактерия или част от тях, които не могат да причинят заболяване, но активират имунната система.

**Адювантът**, използван в някои ваксини, спомага за създаването на по-силен имунен отговор при хората, получаващи ваксината. Адювантите помагат на тялото да произведе достатъчно силен имунен отговор, за да защити човека от болестта, срещу която е ваксиниран. Ваксините с адювант могат да причинят по-чести локални реакции (зачервяване, подуване и болка на мястото на инжектиране) и някои системни реакции (втрисане и болки в мускулите), отколкото ваксините без адювант.

Адювантите се използват безопасно във ваксините от десетилетия. Алуминиевите соли, като алуминиев хидроксид, алуминиев фосфат и алуминиев калиев сулфат, се използват безопасно във ваксините повече от 70 години и са основните адюванти при приготвянето на ваксините.

Например алуминиевите соли се използват във ваксини DTaP, пневмококова конюгатна ваксина и ваксини срещу хепатит B.

Някои адюванти представляват емулсия вода в масло, която локализира антигена за бавно освобождаване в реципиента, други съдържат убити бактерии или техни екстракти за агрегиране на макрофаги на мястото на инокулация, за индукция на цитокини, които подобряват усвояването, обработката и представянето на антигена, органични съединения полиоксипропилен (POP) и полиоксиетилен (POE), комбинация от алуминиев хидроксид и монофосфорил липид А (MPL) и др.

Когато се оценява ваксината за безопасност и ефикасност, адювантите се разглеждат като компонент на ваксината и не се лицензират отделно.

**Антибиотиците** се използват в производството на някои ваксини, за да помогнат за предотвратяване на бактериално замърсяване по време на производството. В резултат на това, в някои ваксини може да присъстват малки количества антибиотици. Примери за антибиотици, използвани по време на производството на ваксина, включват неомицин, полимиксин В, стрептомицин и гентамицин. Антибиотиците са включени в някои производствени методи за получаване на инактивирани ваксини срещу грипен вирус. Те се използват за намаляване на бактериалния растеж в яйцата по време на етапите на обработка, тъй като яйцата не са стерилни продукти.

Антибиотиците, които се използват, се редуцират до много малки или неоткриваеми количества по време на следващите етапи на пречистване и не са ясно свързани с тежки алергични реакции.

**Формалдехидът** има дълга история на безопасна употреба при производството на определени вирусни и бактериални ваксини. Използва се за инактивиране на вируси, така че да не причиняват заболяване (напр. полиомиелит), и за детоксикация на бактериални токсини (тетанус, дифтерия, коклюш), Формалдехидът се разрежда по време на процеса на производство на ваксината, но в някои настоящи ваксини може да се открият остатъчни количества формалдехид. Те са толкова ниски в сравнение с концентрацията, която се среща естествено в тялото, че не представлява проблем за безопасността.

**Захари, аминокиселини и протеини**. Тези вещества могат да се добавят като стабилизатори. Те помагат за защитата на ваксината от неблагоприятни условия като процеса на лиофилизация (сушене чрез замразяване). Стабилизаторите, добавени към ваксините, включват: захари като захароза и лактоза, аминокиселини като глицин, мононатриева сол на глутаминовата киселина (натриев глутамат), протеини като човешки серумен албумин или желатин. Захарите, аминокиселините и протеините не са уникални за ваксините, има ги в храните и се намират естествено в тялото.

**Консерванти**. Към някои ваксини се добавят консерванти, за да се предотврати растежа на бактерии или гъбички, които могат да бъдат въведени във ваксината по време на нейната употреба, например многократното пробиване с игла на флакон с многодозова ваксина. Тимеросал се добавя към многодозови флакони с ваксина, за да се предотврати растежа на бактерии и гъбички. Въвеждането им може да се случи, когато игла на спринцовка влезе във флакон, докато ваксината се подготвя за приложение. Контаминираните с микроби ваксини могат да причинят тежки локални реакции, сериозно заболяване или смърт след пприлагането им. В някои ваксини консерванти, включително тимерозал, се добавят по време на производствения процес, за да се предотврати растежа на микробите. Тимерозалът е безопасен, когато се използва във ваксини. Данните от много проучвания не показват доказателства за усложнения, причинени от ниските дози тимерозал във ваксините. Най-честите нежелани реакции са зачервяване и възпаление на мястото на инжектиране. Макар и рядко, някои хора може да са алергични към тимеросал. Много добре проведени проучвания стигат до заключението, че тимерозалът във ваксините не допринася за развитието на аутизъм. Дори след премахването на тимерозала от почти всички ваксини за деца, нивата на аутизъм продължават да се увеличават, което е обратното на това, което би се очаквало, ако тимерозалът причинява аутизъм.

Като остатъчен материал най-често се среща яйчен протеин, от ваксини, култивирани на кокоши ембриони. При производството на вирусни ваксини в клетъчни култури, клетките се нуждаят от източник на хранене, който в някои случаи може да бъде осигурен от фетален говежди серум.

**Имунен отговор**

Ваксините предизвикват активен имунен отговор.След попадане в реципиента, съдържащите се във ваксината антигени привличат дендритни клетки, моноцити и неутрофили, които патрулират в тялото. Излъчването на достатъчно „сигнали за опасност ” от ваксината активира моноцитите и дендритните клетки и индуцира тяхната миграция към дрениращите лимфни възли, където се активират Т- и В-лимфоцитите. Дендритните клетки, моноцитите и неутрофилите експресират набор от рецептори, насочени срещу еволюционно запазени патогенни модели, които не се съдържат в собствените антигени и лесно се идентифицират като „опасност“. След среща с патоген, те модулират експресията на своите повърхностни молекули и произвеждат провъзпалителни цитокини и хемокини, което води до екстравазация и привличане на моноцити, гранулоцити и естествени клетки-убийци и генерират възпалителна микросреда, в която моноцитите се диференцират в макрофаги и незрелите дендритни клетки се активират. Антигенните и възпалителните сигнали достигат до индуктивните места – лимфоидни тъкани (най-типично лимфните възли), които управляват Т- и В-клетъчното активиране, а времето и концентрацията на антигена и възпалителните сигнали трябва да са подходящи за оптимално задействане на последващ имунен отговор. Продължителният имунитет се осигурява от поддържането на антиген-специфични имунни ефектори и/или от индуцирането на клетки на имунната памет – Т-лимфоцити, които могат да бъдат достатъчно ефективни и бързо да се реактивират в случай на отново излагане на патогена. Индуцираните от ваксината имунни ефектори са по същество антитела - произведени от В лимфоцитите, способни да се свързват специфично с токсин или патоген. Антителата предотвратяват или намаляват инфекциите от извънклетъчни патогени чрез свързване с ензимно активните центрове на токсините или предотвратяване на тяхната дифузия – неутрализиране на вирусната репликация, напр. предотвратяване на вирусното свързване и навлизането в клетките, насърчаване на опсонофагоцитоза на извънклетъчни бактерии, т.е. повишаване на клирънса чрез макрофаги и неутрофили, активиране на каскадата на комплемента . CD8+ Т клетките не предотвратяват, а намаляват, контролират и изчистват вътреклетъчните патогени чрез: – директно убиване на заразени клетки (освобождаване на перфорин, гранзим и др.) – индиректно убиване на заразени клетки чрез антимикробно освобождаване на цитокини

Други потенциални ефектори са цитотоксичните CD8+ T лимфоцити, които могат да ограничат разпространението на инфекциозни агенти чрез разпознаване и убиване на заразени клетки или секретиране на специфични антивирусни цитокини и CD4+ Т хелперни лимфоцити.

При живите ваксини дендритните клетки се активират на множество места, мигрират към съответните лимфни възли и стартират множество огнища на Т- и В-клетъчно активиране. Тази последователност осигурява общо по-високата имуногенност на живите спрямо неживите ваксини. Друго следствие на този ранен модел на разпространение е, че мястото и пътят на инжектиране на живи вирусни ваксини са от второстепенно значение: например, имуногенността и реактогенността на ваксината срещу морбили е сходна след интрамускулна или подкожна инжекция, а ваксината срещу морбили може да се прилага и чрез аерозол. Живи бактериални ваксини, като BCG, се размножават на мястото на инжектиране, където генерират индукция на продължително възпалителни реакции и от разстояние, с преобладаване в локалните лимфни възли.

При липса на сигнали за опасност, дендритните клетки остават незрели: при контакт с наивни Т клетки, Т клетките не се диференцират в имунни ефектори, но в регулаторни CD4+ Т клетки, които поддържат имунната толерантност.

Пасивната защита може да бъде резултат от физиологичен трансфер на майчини антитела (напр. тетанус) или прилагане на имуноглобулини или хиперимунен серум Такива антитела могат да неутрализират токсините в периферията, на мястото на тяхното производство в инфектирана рана (тетанус) или гърлото (дифтерия). Те намаляват свързването или адхезията към податливи клетки или рецептори и предотвратяват вирусна репликация (напр. полиомиелит) или бактериална колонизация (гликоконюгирани ваксини срещу капсулирани бактерии), ако има достатъчно високи титри в мукозни повърхности.Неутрализирането на патогените върху лигавичните повърхности се постига главно чрез транссудация на индуцирани от ваксината серумни IgG антитела. Необходими са серумни концентрации на IgG антитела с достатъчен афинитет и изобилие, за да доведат до "защитни" титри на антитела в слюнката или мукозните секрети.

Настоящите ваксини предимно медиират защита чрез индуциране на високо специфични IgG серумни антитела Живи вирусни ваксини като ротавирус, перорален полиомиелит и назален грип индуцират серумен IgA и секреторен IgA, които спомагат за ограничаване на отделянето на вируси върху лигавичните повърхности.

Някои ваксини могат да предпазват от заболяване само за кратък период от време и се нуждаят от бустерни дози, за други имунитетът може да продължи цял живот. Ваксинирането предпазва не само хората, които са получили ваксина. Като намалява риска от излагане на инфекция, то косвено предпазва и неваксинираните хора в общността, като деца, които са твърде малки, за да бъдат ваксинирани или хора с отслабена имунна система.

**Одобрение на ваксината**

По-голямата част от милиардите дози ваксини, произвеждани по света всяка година, се дават на здрави бебета, деца и възрастни. Поради това е изключително важно ваксините да бъдат доказани като безопасни и ефективни.

Преди една ваксина да бъде одобрена в ЕС, тя трябва да бъде подложена на строги тестове от нейния разработчик и след това на оценка от регулаторните органи за съответствие с изискванията за качество, ефикасност и безопасност. Тестването включва проверка на качеството на ваксината: чистота, съставки, включително неактивни съставки или „помощни вещества“, как се произвежда. Предпазването на ваксините от контаминация в процеса на производство е от решаващо значение. Всяко вещество, навлизащо в процеса на производство на ваксина, поражда сериозни опасения за безопасността, а контаминацията е често срещано явление и риск за общественото здраве.. Въведени са строги стандарти за безопасност и контрол, за да се избегне кръстосана контаминация на всеки етап от производствения процес. След това разработчикът на ваксината тества ефектите на ваксината в лаборатория и върху животни, последвано от програма за клинично изпитване при хора. Разработчикът на ваксината тества ваксината в три фази на клинични изпитвания, с по-голям брой хора във всяка фаза. Тази програма трябва да следва строги стандарти и процедурите и протоколите, определени от регулаторите. Това може да отнеме около 10 години от първоначалната концепция до разрешението, но може да се случи и по-бързо при извънредни ситуации в областта на общественото здраве, както е с ваксините срещу COVID-19 и други използвани преди ваксини.

.

**Съхранение и използване на ваксината**

Правилното съхранение и боравене с ваксината играят критична роля за запазване на нейните свойства. Те започват с ефективна хладилна верига от хладилния склад на мястото за производство, по време на транспорта, доставката и съхранение на ваксина, до нейното прилагане. Ако хладилната верига не се поддържа правилно, ефикасността на ваксината може да се загуби, което води до безполезното й приложение. Потентността се намалява всеки път, когато ваксината е изложена на неподходящи условия. Това включва прекомерно излагане на топлина, студ или светлина на всяка стъпка по хладилната верига. Веднъж загубена, потентността не може да бъде възстановена. Ваксините се съхраняват при специални хладилни условия при температура от 2 до 8 градуса Целзий, а тези ваксини, които изискват ултраниска темература при – 60 до – 80 геадуса Целзий.

Гарантирането на качеството на ваксината и поддържането на хладилната верига са споделени отговорности между производителите, дистрибутори, и здравния персонал. Ефективната хладилна верига разчита на три основни елемента: надеждно оборудване за съхранение и наблюдение на температурата; добре обучен персонал и точно управление на запасите от ваксини. Прекъсването на хладилната верига може да означава допълнителни дози за пациентите, увеличени разходи за доставчиците и щети за обществото доверие във ваксините.

Практиките за съхранение и работа с ваксини са толкова ефективни, колкото и подготовката на персонала, който ги прилага. Наличието на стандартни оперативни процедури за всеки етап и дейност от производствения процес, включително аварийни ситуации и контрол на тяхното изпълнение гарантира спазването на добра производствена практика и качеството на продукта.

Задължително е да се спазва срокът на годност, предоставен от производителя. Сроковете се определят отново при нарушаване целостта на опаковката или след проникване във флакона и са указани за всяка ваксина.

Подготовка на ваксина за приложение е свързано с познаване на листовката на производителя и указанията за съхранение и използване на ваксината. Приготвянето на ваксината е последният етап от хладилната верига преди прилагането й на реципиента. Ваксините се приготвят в определено място, далеч от всяко пространство, където има потенциално замърсени предмети, само когато има готовност за тяхното прилагане. Проверяват се флакона, срок на годност или дата/час на прекратяване на употребата, наличието на разтворител, определен за ваксината. Само броя на дозите указаните в листовката на производителя се изтеглят от флакона. След максималния брой дози, флаконът трябва да се изхвърли, дори ако има остатъчна ваксина или срокът на годност не е изтекъл. Многодозовите флакони могат да се използват до изтичане на срока на годност, отпечатан върху флакона, освен ако ваксината не е замърсена или компрометирана по някои начин или има друга дата, отбелязан в листовката. Въз основа на практиките за безопасно инжектиране не се препоръчва използването на една игла, оставена в капачката за изтегляне на ваксина от многодозов флакон. Това осигурява директен достъп за микроорганизмите да влязат във флакона и да контаминират течността.

Напълнени от производителя спринцовки се активират (т.е. отстранява се капачката на спринцовката или се прикрепя иглата) само когато има готовност за употреба. Те не съдържат консервант, който да помогне за предотвратяване растежа на микроорганизми. След като бъде нарушена стерилността, ваксината трябва да се използва или изхвърли до края на работния ден.

Разтваряне на ваксината се извършва за лиофилизираните ваксини, които са под формата на прах или пелети и трябва да се смесят с течност (разтворител) преди да бъдат приложени. Разтворителите се различават по обем и състав и са специално проектирани да отговарят на обема, баланса и химическите изисквания на съответните им ваксини. Разтворителите не са взаимозаменяеми, освен ако не са посочени от производителя. Някои от тях съдържат антиген или адювант, необходим за ефикасността на ваксината. Дори ако разтворителят е съставен от стерилна вода или физиологичен разтвор, се използва този, който е доставен с ваксината.

Унищожаването на ваксините като биологични отпадъци се извършва в съответствие с НАРЕДБА No 4от 16 май 2018 г.за условията и реда за унищожаването, преработването или използването за други цели на лекарствените продукти.

Персоналът, който прилага ваксина, получава цялостно, базирано на компетентност обучение относно политики и процедури за нейното прилагане. Оценката на състоянието на реципиента (скрининг за противопоказания) преди прилагане на ваксината, по време на прилагането й и след това могат да предотвратят нежелани ваксинални реакции и усложнения.

Обучението на деца или родители, включително комуникация на навременна и прозрачна информация за ползите и рисковете от ваксината спомага за изграждане на информиран избор.

Последните десетилетия донесоха голям напредък в разбирането на сложните взаимодействия между микробите, които причиняват болести, и техните човешки гостоприемници. Тези прозрения, както и напредъкът в лабораторните техники и технологии, подпомогнаха разработването на нови видове ваксини.

**Видове ваксини**

Откакто през 1796 г. е разработена първата ваксина за предпазване от едра шарка, са създадени множество методи за разработване на успешни ваксини. Днес се използват различни технологични платформи за ваксини, всяка със своите предимства и особености.

**Живи атенюирани ваксини**

Живите атенюирани ваксини се произвеждат чрез модифициране на причиняващ болестта („див“) микроорганизъм в лаборатория, обикновено чрез многократно култивиране, под въздействието на различни химични и физични фактори. Полученият ваксинален организъм запазва способността да се размножава във ваксинирания индивид и да предизвиква имунитет, но обикновено не причинява заболяване – намалена патогенност. Прилага се сравнително малка доза вирус или бактерия, която се размножава в тялото и стимулира имунен отговор. Атенюираните вируси са един от най-ранните методи за предизвикване на защитни имунни реакции. „Vaccinia“ е първата ваксина, която предпазва от едра шарка и тя дава името на термина „ваксинация“. Предимствата са, че имунната система реагира много добре на тях и обикновено помни патогена за много дълго време. Допълнителни дози или бустерни инжекции не винаги са необходими. Примери: ваксина срещу морбили, паротит и рубеола (MMR), ваксина срещу варицела, херпес зостер, жълта треска, БЦЖ, перорална ваксина срещу коремен тиф, полиомиелит, ротавирус, интрназална против грип и др.

При някои ваксини рядко може да се появи лека форма на заболяването (напр. обрив след ваксини, съдържащи морбили). Имунният отговор към жива атенюирана ваксина е практически идентичен с този, произведен от естествена инфекция. Живите атенюирани ваксини създават имунитет при повечето реципиенти с една доза, с изключение на тези, приложени перорално. Въпреки това, малък процент от ваксинираните не отговарят на първата доза от инжектирана жива ваксина (като MMR или варицела) и се препоръчва втора доза, за да се осигури достатъчно висок индивидуален имунитет.

Активен имунитет от жива атенюирана ваксина може да не се развие поради наличие на циркулиращи антитела към антигените на ваксината (трансплацентарни, след прилагане на имуноглобулин, хемотрансфузия), които могат да попречат на репликацията на ваксиналния организъм и да доведат до слаб или липсващ отговор към ваксината. Живите атенюирани ваксини са чувствителни към факторите на околната среда и могат да бъдат повредени или унищожени от топлина и светлина. Те трябва да се съхраняват и използват в съответствие с изискванията.

Жив атенюиран вирус на ваксина може да се върне към първоначалната си патогенна форма (реверсия на вирулентността). Известно е, че това се случва с живата орална полиомиелитна ваксина след вторични мутации. Живите атенюирани ваксини могат да причинят тежки или фатални реакции в резултат на неконтролирана репликация при хора с имунен дефицит, причинен от различни заболявания, лечение с определени лекарства или HIV инфекция. Новите поколения живи ваксини, особено тези, които са стабилни генетични мутанти, например ваксина срещу тиф 21а и новата перорална полиомиелитна ваксина тип 2 (nOPV2), която е разрешена за употреба, съгласно списъка за употреба при извънредни ситуации на СЗО, не носят повишен риск от обратни мутации.

**Инактивирани ваксини**

Инактивираните ваксини се произвеждат чрез култивиране на микроорганизъм в хранителна среда, след което се инактивира с топлина и/или химически (формалдехид). В случай на субединични ваксини, микроорганизмът се третира допълнително, за да се пречистят само онези компоненти, които трябва да бъдат включени във ваксината (напр. полизахаридната капсула на пневмокока). Инактивираните ваксини не могат да причинят заболяване от инфекция, дори при хора с имунен дефицит. Инактивираните антигени се влияят по-малко от циркулиращите антитела, отколкото живите агенти, така че те могат да се дават, когато антителата присъстват в кръвта в ранна детска възраст или след получаване на биологични продукти, съдържащи антитела.

Инактивираните ваксини винаги изискват множество дози. По принцип първата доза не създава защитен имунитет, а „подготвя“ имунната система. След втората или третата доза се развива защитен имунен отговор. За разлика от живите ваксини, при които имунният отговор много наподобява естествената инфекция, имунният отговор към инактивирана ваксина е предимно хуморален. Резултатът е малък или никакъв клетъчен имунитет. Титрите на антителата срещу инактивирани антигени намаляват с времето. В резултат на това някои инактивирани ваксини може да изискват периодични допълнителни дози за повишаване или „подсилване“ на титрите на антителата.

Някои налични понастоящем инактивирани ваксини с цели клетки са полиомиелит, хепатит А, Кримска-Конго хеморагична треска, бяс.

**Субединичните ваксини** съдържат част от бактерията или вируса, необходима за предизвикване на защитен имунен отговор. Те могат да бъдат получени по два начина: от оригиналния патоген или рекомбинантно. При рекомбинантните ваксини се използва друг организъм, за да произведе антигена на ваксината.

Субединичните ваксини са полизахаридни, конюгирани и ваксини на базата на протеини.

Вместо целия патоген, субединичните ваксини включват само антигените, които най-добре стимулират имунната система. Това прави ваксините по-безопасни, но изисква включването на адюванти за предизвикване на силен имунен отговор. Включването само на основните антигени във ваксината може да сведе до минимум страничните ефекти, както е илюстрирано от разработването на ново поколение ваксини срещу коклюш.

Полизахаридните ваксини са уникален вид субединична ваксина, съставена от дълги вериги от захарни молекули, които изграждат повърхностната капсула на определени бактерии. Имунният отговор към чиста полизахаридна ваксина обикновено е Т-клетъчно независим, което означава, че тези ваксини са в състояние да стимулират В-клетки без помощта на Т-хелперни клетки. Полизахаридните ваксини не са имуногенни при деца на възраст под 2 години. Малките деца не реагират последователно на полизахаридните антигени, вероятно поради незрялост на имунната система.

Антителата, индуцирани с полизахаридни ваксини, имат по-слаба функционална активност от тази, индуцирана от протеинови антигени. Това е така, защото преобладаващото антитяло, произведено в отговор на повечето полизахаридни ваксини, е IgM, а се произвежда малко IgG. Тези проблеми могат да бъдат преодолени чрез процес, наречен "конюгация", при който полизахаридът се комбинира химически с протеинова молекула. В повечето конюгирани ваксини полизахаридът е прикрепен към дифтериен или тетаничен токсоиден протеин.Конюгацията променя имунния отговор от Т-клетъчно независим към Т-клетъчно зависим, което води до повишена имуногенност при кърмачета и антитяло-бустерен отговор към множество дози ваксина. Конюгирани полизахаридни ваксини вече са налични за Hib, пневмококови и менингококови заболявания. Съществува и конюгирана ваксина срещу коремен тиф (TCV). Тази ваксина се оказа ефективна и се препоръчва от СЗО за защита на децата от коремен тиф в ендемични региони като Непал и Бангладеш.

**Рекомбинантните ваксини** се произвеждат чрез рекомбинантна ДНК технология, която позволява комбинирането на ДНК от два или повече източника. Ваксините срещу хепатит B, човешки папиломен вирус (HPV) и грип ( Flublok) се произвеждат чрез вмъкване на сегмент от съответния вирусен ген в гена на дрождева клетка или вирус. Модифицираната дрождева клетка или вирус произвеждат чист повърхностен антиген на хепатит В, капсиден протеин на HPV или грипен хемаглутинин. Менингококовите ваксини от серогрупа B са протеини и външни мембранни везикули, генерирани чрез рекомбинантна технология.

Докато повечето субединични ваксини се фокусират върху определен патоген, учените разработват ваксини, които биха могли да предложат широка защита срещу различни заболявания. През 2017 г. стартира ранна фаза на клинично изпитване на ваксина за предотвратяване на болести, пренасяни от комари, като малария, Зика, чикунгуня и денга. Експерименталната ваксина, предназначена да предизвика имунен отговор към слюнката на комара, а не към специфичен вирус или паразит, съдържа четири рекомбинантни протеина от слюнчените жлези на комара.

Грам-отрицателните бактерии освобождават везикуларни структури от външната си мембрана, така наречените външни мембранни везикули (OMV). Тези везикули са обещаващите структури за разработване на ваксини, тъй като OMVs носят много повърхностни антигени, които са идентични с бактериалната повърхност.

Външните мембранни везикули (OMV) получиха повишено внимание през последните години като платформа за ваксина срещу бактериални патогени. OMV от Neisseria meningitidis серогрупа B е широко проучен. След успеха на ваксината MeNZB OMV при контролирането на огнище на N. meningitidis B в Нова Зеландия, допълнителни изследвания и разработки доведоха до лицензирането на четирикомпонентната 4CMenB ваксина, Bexsero, съдържаща OMV. Това осигурява по-широка защита срещу множество менингококови B щамове. Напредъкът в областта на генното инженерство позволи допълнителни подобрения в платформата, водещи до повишени добиви, намалена ендотоксичност и декорация с хомоложни и хетероложни антигени за подобряване на имуногенността и осигуряване на по-широка защита.

Вирусоподобните частици (VLPs) са молекули, които много наподобяват вирусите, но не са заразни, тъй като не съдържат вирусен генетичен материал. Те могат да се срещат естествено или да се синтезират чрез индивидуалната експресия на вирусни структурни протеини, които след това могат да се сглобят в вирусоподобна структура. В някои случаи антигените във VLP ваксината са самите вирусни структурни протеини. Тъй като всеки VLP има множество копия на антиген на повърхността си, той е по-ефективен за стимулиране на имунен отговор от едно копие. В някои случаи структурните протеини на VLP могат да действат като адюванти, помагайки за укрепване на имунния отговор към първичния целеви антиген.

Използват се следните рекомбинантни ваксини: ваксина срещу хепатит В, HPV ваксина, MenB ваксина, която съдържа протеини от повърхността на менингококови бактерии. Три от протеините са направени чрез рекомбинантна технология. Субединичните ваксини съдържат само части от патоген, а не целия организъм, така че не могат да причинят инфекция. Това ги прави подходящи за хора, които не трябва да получават „живи“ ваксини, като малки деца, възрастни хора и хора с отслабен имунитет. Примерни ваксини са срещу Haemophilus influenzae тип B (Hib), пневмококова ваксина, ваксина срещу херпес зостер (рекомбинантен протеин), хепатит В (рекомбинантен протеин), HPV ваксина, ацелуларен коклюш, MenACWY.

**Токсоидни ваксини**

Някои бактерии отделят токсини (протеини), когато се размножават. Имунната система разпознава тези токсини по същия начин, по който разпознава други антигени на повърхността на бактериите и е в състояние да създаде имунен отговор към тях. Някои ваксини представляват инактивирани варианти на тези токсини. Наричат ​​се „токсоиди“или „анатоксини“, защото нямат токсично действие, макар структурно да наподобяват токсините. Те предизвикват силен имунен отговор. Използват се във ваксините срещу дифтерия, тетанус и коклюш (съдържа коклюшен токсоид, заедно с протеини от повърхността на коклюшните бактерии и се нарича „ацелуларна“ ваксина). Използва се и стафилококов анатоксин с лечебна и профилактична цел.

**Вирусни векторни ваксини**

Вирусните векторни ваксини използват безвреден вирус, за да доставят на клетките на реципиента генетичния код на антигена, срещу който имунната система да се бори. Те са основно система за доставяне на гени. По този начин се доставя информация за антигена, което задейства имунния отговор на организма. Вирусните векторни ваксини се култивират в клетъчни линии и могат да бъдат разработени бързо и лесно в голям мащаб. Те са значително по-евтини за производство в сравнение с ваксините с нуклеинови киселини и субединичните ваксини. Реплициращите се вирусни вектори запазват способността новите вирусни частици да съдържат антигена на ваксината, когато се използват като носители. Вирусните вектори обикновено се избират да са безвредни или да са атенюирани, така че докато инфектират гостоприемника, те не могат да причинят заболяване. Въпреки това, тъй като все още протича вирусна репликация, има повишен шанс за леки нежелани реакции с тези ваксини. Ваксина за предотвратяване на Ебола, наречена Ervebo (rVSV-ZEBOV), използва рекомбинантен вирус на везикуларния стоматит. Тази ваксина е одобрена за употреба през 2019 г. и е използвана при епидемии от Ебола за защита на над 90 000 души при „кръгова ваксинация“, при която близките контактни лица на заразен човек се ваксинират, за да се предотврати разпространението на вируса.

Нереплициращите се вирусни вектори не запазват способността си да създават нови вирусни частици по време на процеса на доставяне на антигена на ваксината в клетката. Това е така, защото ключови вирусни гени, които позволяват на вируса да се размножава, са премахнати. Това има предимството, че ваксината не може да причини заболяване и нежеланите реакции, свързани с репликацията на вирусния вектор, са по-малко. Въпреки това, антигенът на ваксината може да бъде възпроизведен в заразените клетки. Имунният отговор обикновено е по-слаб, отколкото при репликиращите се вирусни вектори и ще са необходими бустерни дози. Ваксината Oxford-AstraZeneca COVID-19, която е одобрена за употреба при извънредни ситуации през декември 2020 г., използва нерепликиращ се вирусен вектор наречен ChAdOx1.

**Ваксини с нуклеинови киселини**

РНК ваксини

РНК ваксините използват информационна РНК (иРНК), вмъкната в липидна мембрана. Тази мастна обвивка предпазва иРНК, когато навлезе в тялото и помага за навлизане в клетките, чрез сливане с клетъчната мембрана. След като иРНК е вътре в клетката, рибозомите се активират и я превеждат в антигенен протеин. Информационната РНК обикновено се запазва няколко дни, но през това време се произвежда достатъчно антиген, за да стимулира имунен отговор. След това естествено се разгражда и отстранява от тялото. РНК ваксините не могат да се комбинират с човешкия генетичен код. Понастоящем има две РНК ваксини, разрешени за спешна употреба в извънредни ситуации. И двете ваксини Pfizer BioNTech и Moderna COVID-19 са иРНК ваксини. Предимството е, че технологията е много адаптивна с потенциална промяна във формулировката.

**ДНК плазмидните** **ваксини** се състоят от малка кръгла част от ДНК, наречена плазмид, която носи гени, кодиращи протеини от интересуващия ни патоген. Производственият процес за тези ваксини е добре установен, което позволява бързото разработване на експериментални ваксини за справяне с възникващи или повторно появяващи се инфекциозни заболявания. Плазмидите могат да се реплицират независимо от основната хромозомна ДНК и осигуряват прост инструмент за прехвърляне на гени между клетките. Поради това те вече се използват широко в областта на генното инженерство. ДНК плазмидите, носещи антигена, обикновено се инжектират в мускула, но ключово предизвикателство е да преминат в клетките на хората. Това е важна стъпка, тъй като механизмът, който позволява на плазмида да бъде преобразуван в протеин, се намира вътре в клетките. Разработват се различни технологии за подпомагане на този процес - като електропорация, при която кратки импулси на електрически ток се използват за създаване на временни пори в клетъчните мембрани на пациентите; „генен пистолет“, който използва хелий за задвижване на ДНК в клетките на кожата и капсулиране на ДНК в наночастици, които са проектирани да се сливат с клетъчната мембрана.

ДНК ваксини ДНК е по-стабилна от иРНК, така че не изисква същата първоначална защита. ДНК ваксините обикновено се прилагат заедно с техника, наречена електропорация. Това използва електронни вълни с ниско ниво, за да позволи на клетките на тялото да поемат ДНК ваксината. ДНК трябва да бъде преведена в иРНК в клетъчното ядро, преди да може впоследствие да бъде преведена в протеинови антигени, които стимулират имунен отговор. В момента няма лицензирани ДНК ваксини, но има много в процес на разработка.

След като геномът на патогена е секвениран, относително бързо и лесно е да се проектира ваксина срещу всеки от неговите протеини. Например, РНК ваксината срещу COVID-19 на Moderna влезе в клинични изпитвания в рамките на два месеца след секвенирането на генома на SARS-CoV-2. Тази скорост може да бъде особено важна на фона на нововъзникващи епидемични и пандемични патогени или патогени, които бързо мутират. Както ДНК, така и РНК ваксините са сравнително лесни за производство, но производственият процес се различава леко между тях. След като ДНК, кодираща антигена, бъде химически синтезирана, тя се вмъква в бактериален плазмид с помощта на специфични ензими - сравнително проста процедура. След това множество копия на плазмида се произвеждат в гигантски вани с бързо делящи се бактерии, преди да бъдат изолирани и пречистени. РНК ваксините се синтезират по-лесно, защото това може да се направи химически, от шаблон в лабораторията, без да са необходими бактерии или клетки. И в двата случая ваксини за различни антигени могат да се произвеждат в едни и същи съоръжения, което допълнително намалява разходите. Това не е възможно за повечето конвенционални ваксини.

**ИМУНОГЛОБУЛИНИ**

Пасивният имунитет се използва от век за превенция и лечение на инфекциозни заболявания. При бактериално заболяване антителата неутрализират токсините, улесняват опсонизацията, насърчават бактериолизата. При вирусно заболяване антителата блокират навлизането на вируса в неинфектирани клетки, насърчават антитяло зависимата клетъчно-медиирана цитотоксичност, (напр. естествени клетки-убийци, макрофаги, други) и неутрализират вируса самостоятелно или с участието на комплемента. Преди ерата на антибиотиците антителата са били единствените специфични средства за лечение на определени инфекции. Въпреки че тази роля е до голяма степен изместена от антимикробни средства, антитялото все още има решаваща роля в лечението на някои инфекциозни заболявания.

Използват два вида препарати, в зависимост от произхода им: човешки нормален имуноглобулин (HNIG), наличен в три форми, интрамускулна (IGIM), подкожна (SCIg) и интравенозна (IVIg) и високотитрирани имуноглобулини с антитела за специфични заболявания и животински серуми и антитоксини. Лечението с антитела не винаги е ефективно, продължителността му е кратка и променлива (1-6 седмици) и могат да възникнат нежелани реакции, особено ако продуктът не е от човешки произход.

Основното предимство на пасивния имунитет е, че защитата е незабавна, докато активният имунитет отнема време (обикновено няколко седмици), за да се развие. Пасивният имунитет обаче продължава само няколко седмици.

HNIG се използва за защита на имунокомпрометирани деца, изложени на морбили, и на лица след излагане на хепатит А.

Предлагат се специфични имуноглобулини за тетанус (TIG), хепатит B (HBIG), бяс (RIG), Кримска-Конго хеморагична треска (CCHF глобин), варицела зостер (Varicella-zoster имуноглобулин) и някои други. Всеки специфичен имуноглобулин съдържа антитела срещу прицелната инфекция в по-висок титър от този в нормалния имуноглобулин. Специфичните имуноглобулини се получават от събраната кръв на донори, които: са в реконвалесцентно състояние, след инфекциозно заболяване,имунизирани със съответната ваксина или са открити при скрининг с достатъчно високи титри на антитела.

HNIG и специфичните IG са заменили повечето животински серуми, тъй като е много по-малко вероятно да причинят нежелани реакции и имат по-дълъг полуживот в кръвообращението. Неблагоприятните ефекти върху човешките IG могат да се появят при до 10% от пациентите и включват леки реакции като главоболие, втрисане, висока температура и неразположение; сериозните, но редки нежелани реакции включват тромбоза, бъбречна недостатъчност, асептичен менингит и анафилаксия. Използването на подкожен имуноглобулин намалява вероятността от тези реакции. Страничните реакции са по-чести при пациенти, получаващи първата си доза IG, пациенти, получаващи големи дози, и пациенти, получаващи продукта за кратък период от време.

Антисерумът (антисерум, животински серум) е нечовешки кръвен серум (обикновено с конски произход), съдържащ поликлонални антитела и се използва за профилактика или лечение на много заболявания. Налични животински серуми са тетаничен антитоксин (конски) – ТАТ за профилактика или лечение на тетанус (когато TIG не е наличен), дифтериен антитоксин (конски) – DAT за лечение на дифтерия, ботулинов антитоксин (конски) – HBAT за лечение на ботулизъм.

Страничните ефекти на животинските серуми се появяват при 20% до 40% от пациентите, включително фебрилни реакции, уртикария, главоболие и мускулни болки. Сериозните реакции включват анафилаксия, серумна болест и др.

Прилагането на конски серум винаги трябва да става под строго медицинско наблюдение.. Пациентите трябва да бъдат подробно разпитани за анамнеза за алергични симптоми. Всички пациенти изискват кожен тест преди употребата им, като се използва разреден антитоксин. Отрицателният скарификационен тест трябва да бъде последван от интрадермален тест.

Интрадермален тест: 0,1 ml серум, разреден 100 пъти, се въвежда във флексионната повърхност на предмишницата. Реакцията се разглежда след 20 минути. Ако диаметърът на папулата не надвишава 0,9 cm и зачервяването около нея е ограничено, тогава реакцията се счита за отрицателна. Ако папулата е с диаметър 1,0 cm и повече и е заобиколена от голяма зона на зачервяване, тестът се счита за положителен. Ако и двата кожни теста са отрицателни, антитоксинът може да се приложи интрамускулно с внимателно наблюдение в продължение на 30 минути на място, където има обучен персонал и лекарства за лечение на неблагоприятен ефект. Ако някой от тестовете е положителен или ако пациентът е имал предишна реакция към експозиция на животни или антитоксин, трябва да се направи десенсибилизация чрез даване на серия от постепенно нарастващи дози на кратки интервали под внимателно наблюдение.

**Предотвратяване на нежеланите реакции**

Ваксините са предназначени да произвеждат активен имунитет към специфични антигени. Н**ежелана реакция** след ваксинация се определя всяка реакция на организма, извън изграждането на специфичен имунен отговор, която възниква след имунизация, предполага се, че е свързанa с имунизацията, води до отклонения в здравето на имунизирания, различава се по характер, тежест и изход от посочените в одобрената за страната кратка характеристика на продукта или липсва в списъка на посочените реакции.

Нежеланите реакции на ваксината се класифицират като 1) локални, 2) системни или 3) алергични. Локалните реакции (напр. зачервяване) обикновено са най-малко тежки и най-чести. Системните реакции (напр. треска) се появяват по-рядко от локалните реакции, а тежките алергични реакции (напр. анафилаксия) са най-рядко срещаните реакции. Тежките нежелани реакции са редки. Някои от системните реакции могат да бъдат усложнени от появата на синкоп. Ако се развие синкоп, пациентите трябва да бъдат наблюдавани до изчезване на симптомите.

Съвременните ваксини са безопасни и ефективни, но въпреки това са докладвани нежелани реакции след прилагане на всички ваксини. По-пълна информация за нежелани реакции към конкретна ваксина е налична в листовката за всяка ваксина и от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ). Нежеланото събитие е неблагоприятно събитие, което настъпва след ваксинация и може да бъде причинено от продукта на ваксината или процеса на ваксиниране. Тези събития варират от чести, незначителни, локални реакции до редки, тежки, алергични реакции (напр. анафилаксия). Докладването до ИАЛ помага за установяване на тенденции, идентифициране на групи от нежелани събития или генериране на хипотези.Извършва се на сайта на ИАЛ с формуляр за нежелани реакции. Въпреки това, установяването на доказателства за причина и следствие само въз основа на доклади за случаи и серии от случаи обикновено не е възможно, тъй като здравословните проблеми, които имат временна връзка с ваксинацията, не показват непременно причинно-следствена връзка. Много нежелани реакции изискват по-подробни епидемиологични проучвания, за да се сравни честотата на събитието сред ваксинираните с честотата сред неваксинираните лица. Освен медицински персонал и фирмите, и други лица могат да докладват нежелани реакции на ИАЛ. Много от нежеланите реакции след ваксинация не се докладват.

Връзка към:

**НАРЕДБА № 15 ОТ 12 МАЙ 2005 Г. ЗА ИМУНИЗАЦИИТЕ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**

<https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135504228>