Портал бесплатной медицинской литературы

MedWedi.ru

Уважаемый читатель!
Если вы скопируете данный файл, Вы должны незамедлительно удалить его сразу после ознакомления с содержанием.
Копируя и сохраняя его Вы принимаете на себя всю ответственность, согласно действующему международному законодательству .
Все авторские права на данный файл сохраняются за правообладателем.
Любое коммерческое и иное использование кроме предварительного ознакомления запрещено.

Публикация данного документа не преследует никакой коммерческой выгоды.
Но такие документы способствуют быстрейшему профессиональному и духовному росту читателей и являются рекламой бумажных изданий таких документов.

Все авторские права сохраняются за правообладателем. Если Вы являетесь автором данного документа и хотите
дополнить его или изменить, уточнить реквизиты автора или опубликовать другие документы, пожалуйста свяжитесь с нами - мы будем рады услышать ваши пожелания.

*** Данный файл скачан с портала **MedWedi (http://medwedi.ru)** ***
Заходите - будем рады :-)

Н.В. Медуницын, В.И. Покровский

ОСНОВЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Учебное пособие

Рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования

Москва
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
2005
medwedi.ru

medwedi.ru

УДК 616.9-08:612.017.1(075.8)
ББК 55.14я73
М42

Рецензенты:

Докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии ГОУ ВПО РГМУ МЗ РФ *В.И. Лучшев*

Чл.-корр. РАМН, зав. кафедрой инфекционных болезней ММА им. И.М. Сеченова *С.Г. Пак*

Н.В. Медуницын, В.И. Покровский

М42 Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: Учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 512 с.: ил.

ISBN 5-9704-0061-0

Появление новых и возвращение «старых» инфекций, генетическая изменчивость циркулирующих штаммов микроорганизмов, трудности в обеспечении и применении иммунобиологических препаратов — все это требует усиленной работы в области иммунопрофилактики и иммунотерапии.

Данное учебное пособие посвящено решению этих задач, а также новым подходам к созданию лекарственных и профилактических средств, вопросам этики, морали и т.п.

Учебное пособие предназначено студентам медицинских вузов, слушателям системы послевузовского профессионального образования.

УДК 616.9-08:612.017.1(075.8)
ББК 55.14я73

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.

ISBN 5-9704-0061-0

© Медуницын Н.В, Покровский В.И., 2005
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005

medwedi.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание 5
Список сокращений 13
Словарь терминов 15
Предисловие 19

I. Общая часть

Глава 1. Историческая справка 21

Глава 2. Общие вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней 31

Глава 3. Антигены 38
1. Антигены микроорганизмов 38
2. Т-зависимые и Т-независимые антигены 44
3. Полисахаридные антигены 45
4. Белковые и полипептидные антигены 45
5. Гаптены 46
6. Токсины и анатоксины 46
7. Судьба антигена в организме 48
8. Конкуренция антигенов 49

Глава 4. Иммунная система 52
1. Органы иммунной системы 52
2. Клетки иммунной системы 54
2.1. Вспомогательные клетки 54
2.2. Т-лимфоциты 56
2.3. В-лимфоциты 58
2.4. Другие виды лимфоцитов 59

Глава 5. Антитела 61
1. Строение и синтез антител 61
2. Функции антител 62
3. Гетерогенность и специфичность антител 63
4. Классы иммуноглобулинов 64

Глава 6. Медиаторы иммунного ответа 68
1. Природа и классификация цитокинов 69
2. Особенности цитокиновой сети 69
3. Интерлейкины 74
4. Интерфероны 75
5. Эффекторные медиаторы 77

Глава 7. Иммунитет 79
1. Врожденный иммунитет 80
2. Приобретенный антиинфекционный иммунитет 86
3. Генетика приобретенного иммунитета 87

Глава 8. Стадии и фазы иммунного ответа 90
1. Стадия индукции. Процессинг и презентация антигена 90
2. Стадия иммунорегуляции 93
3. Эффекторная стадия 93
4. Фазы развития антиинфекционного иммунитета 94

Глава 9. Виды антиинфекционного иммунитета 96
1. Антибактериальный иммунитет 96
2. Антивирусный иммунитет 98
3. Иммунитет при микозах 104
4. Иммунитет при протозойных инфекциях 104
5. Иммунитет при гельминтозах 105

Глава 10. Взаимосвязь различных форм иммунитета 107
1. Неспецифическая резистентность и приобретенный иммунитет 107
2. Естественный и искусственный иммунитет 108
3. Местный и общий иммунитет 109
4. Гуморальный и клеточный иммунитет 111
5. Иммунитет и гиперчувствительность замедленного типа 113

Глава 11. Возрастные особенности развития иммунитета 118
1. Особенности развития иммунитета у плода 118
2. Формирование иммунитета в постнатальном периоде 119
3. Иммунитет у пожилых людей 123
4. Иммунологическая память 124

medwedi.ru

II. Специальная часть

Глава 12. Особенности современной иммунопрофилактики 130

Глава 13. Виды вакцин 133
1. Живые вакцины 133
2. Убитые (инактивированные) вакцины 135
3. Расщепленные и субъединичные вакцины 135
4. Анатоксины 136
5. Рекомбинантные вакцины 136
6. Конъюгированные вакцины 137
7. Вакцины с искусственными адъювантами 138
8. Комбинированные вакцины 138

Глава 14. Национальный календарь прививок 141

Глава 15. Иммунопрофилактика инфекций с помощью вакцин национального календаря прививок 144
1. Профилактика с помощью АКДС-вакцины 144
1.1. Коклюш 147
1.2. Дифтерия 150
1.3. Столбняк 157
2. Гепатит В 161
3. Корь 166
4. Краснуха 170
5. Полиомиелит 172
6. Туберкулез 177
7. Эпидемический паротит 183

Глава 16. Иммунопрофилактика инфекций по эпидемиологическим показаниям 188
1. Бешенство 188
2. Бруцеллез 192
3. Брюшной тиф 193
4. Гепатит А 196
5. Грипп 198
6. Дизентерия 202
7. Желтая лихорадка 203
8. Клещевой энцефалит 205

9. Лептоспироз 208
10. Лихорадка Ку 209
11. Менингококковая инфекция 210
12. Сибирская язва 212
13. Туляремия 214
14. Холера 216
15. Чума 220

Глава 17. Иммунопрофилактика инфекций, не вошедших в российский календарь прививок 223
1. Ветряная оспа 223
2. Гемофильная инфекция типа b 223
3. Пневмококковая инфекция 224
4. Синегнойная инфекция 225
5. Стафилококковые инфекции 226
6. Сыпной тиф 227
7. Японский энцефалит 228

Глава 18. Вакцины будущего 230
1. Новые вакцины ближайшего будущего 230
2. Новые комбинированные вакцины 234
3. Мукозальные и накожные вакцины 237
4. Микрокапсулированные вакцины 240
5. Генно-инженерные вакцины 240
6. Синтетические пептидные вакцины 242
7. ДНК-вакцины 245
8. Антиидиотипические вакцины 247
9. Вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости . . . 248
10. Растительные вакцины 249

Глава 19. Иммуногенность вакцин 251

Глава 20. Адъюванты 257
1. Классификация адъювантов 257
2. Механизмы действия адъювантов 257
3. Минеральные адъюванты 259
4. Растительные адъюванты 259
5. Микробные адъюванты 260
6. Носители антигенов 260

medwedi.ru

7. Цитокины 261
8. Искусственные адъюванты 262
8.1. Липосомы 262
8.2. Микрокапсулы 262
8.3. Синтетические полиионы 263
8.4. Пептиды 263
9. Побочное действие адъювантов 263

Глава 21. Методы вакцинации 265
1. Внутрикожный, подкожный и внутримышечный методы вакцинации 265
2. Безыгольный метод вакцинации 266
3. Аэрозольный метод вакцинации 267
4. Энтеральный метод вакцинации 269

Глава 22. Побочное действие вакцин 274
1. Реактогенность вакцин и поствакцинальные реакции 274
2. Причины побочного действия вакцин 276
3. Поствакцинальные осложнения 279
4. Мониторинг побочного действия вакцин 282
5. Расследование случаев поствакцинальных осложнений 285

Глава 23. Виды побочного действия вакцин 288
1. Иммунофармакологическое действие вакцин 288
2. Поствакцинальный инфекционный процесс 289
3. Туморогенное действие вакцин 289
4. Образование антител к непротективным антигенам вакцин . . 289
5. Аллергия 290
6. Иммуномодулирующее действие вакцин 290
7. Аутоиммунные состояния 290
8. Иммунодефицитные состояния 291
9. Обострение предшествующей патологии 291
10. Психогенное действие вакцин 292

Глава 24. Иммунологическая безопасность вакцин 293

Глава 25. Противопоказания к вакцинации 296
1. Постоянные противопоказания 296
2. Временные противопоказания 297
3. Ложные противопоказания 297

Глава 26. Особенности вакцинации различных контингентов населения 299
1. Вакцинация особых групп людей 299
2. Экстренная иммунопрофилактика 302
3. Вакцинация лиц с различными видами патологии 303

Глава 27. Показатели эффективности вакцин 313
1. Иммунологическая эффективность вакцин 313
2. Профилактическая эффективность вакцин 316
3. Противоэпидемическая эффективность вакцин 317

Глава 28. Организация и проведение профилактических прививок . . . 320
1. Основные принципы организации и проведения прививок . . 320
2. Техника проведения вакцинации 322
3. «Холодовая цепь» 325

Глава 29. Иммунологическая недостаточность 327
1. Общая характеристика иммунологической недостаточности . . . 327
2. Классификация иммунологической недостаточности 328
3. Иммунный статус и методы его оценки 332
4. Иммунологическая недостаточность и инфекционный процесс 335
4.1. Персистенция возбудителей инфекций 335
4.2. Причины хронизации инфекционного процесса и формирования лекарственной устойчивости 339
4.3. Инфекционная аллергия 340
4.4. Аутоиммунные заболевания инфекционной природы 350

Глава 30. Иммунотерапия инфекционных болезней 353
1. Особенности и общие принципы иммунотерапии 353
2. Иммунотерапия и иммунологическая толерантность 358

Глава 31. Специфическая иммунотерапия для создания пассивного иммунитета 361
1. Особенности профилактики и терапии с помощью иммуноглобулинов и специфических сывороток 361
2. Иммуноглобулины человека нормальные 364
2.1. Иммуноглобулины для внутримышечного введения 364
2.2. Иммуноглобулины для внутривенного введения 366
2.3. Иммуноглобулины для перорального введения 367
3. Специфические иммуноглобулины человека 368

medwedi.ru

4. Гетерологичные сывороточные препараты 371
5. Моноклональные антитела 377
6. Совместимость вакцин, иммуноглобулинов и других сывороточных препаратов 378

Глава 32. Специфическая иммунотерапия для создания активного иммунитета 380
1. Лечебные вакцины и препараты микробного происхождения . . . 380
2. Моновакцины для иммунотерапии инфекционных болезней, вызываемых патогенной флорой 382
3. Лечебные вакцины из условно-патогенных микроорганизмов . . 384
4. Иммуностимуляторы из лизатов микроорганизмов 389
5. Инфекционные аллергены 392
5.1. Бактериальные аллергены 394
5.2. Грибковые аллергены 395

Глава 33. Неспецифическая иммунотерапия 397
1. Особенности неспецифической иммунотерапии 397
2. Клеточные технологии 398
3. Препараты цитокинов 399
4. Эндогенные иммунорегуляторные пептиды 406
5. Синтетические иммуностимуляторы 408
6. Низкомолекулярные иммуностимуляторы микробного и растительного происхождения 410
7. Эубиотики 411
7.1. Бифидосодержащие препараты 413
7.2. Препараты лактобактерий 415
7.3. Колисодержащие препараты 416
7.4. Препараты из непатогенных представителей рода Bacillus . . 417

Глава 34. Нетрадиционные методы иммунотерапии 421

Глава 35. Индивидуализация иммунопрофилактики и иммунотерапии 424

Глава 36. Экономическая эффективность иммунопрофилактики и иммунотерапии 433

Глава 37. Этика иммунопрофилактики и иммунотерапии 436
1. Качество МИБП 438
2. Испытание новых МИБП 439
3. Применение МИБП в медицинской практике 442

Глава 38. Иммунопрофилактика, иммунотерапия и биотерроризм . . 446

Глава 39. Общие требования к качеству медицинских иммунобиологических препаратов 448
1. Показатели качества МИБП 450
2. Требования к производству МИБП 452

Глава 40. Надзор за качеством медицинских иммунобиологических препаратов 460
1. Государственный контроль качества МИБП 460
2. Доклинические испытания новых МИБП 462
3. Клинические испытания новых МИБП 462
4. Инспектирование предприятий с целью сертификации производства МИБП 464
5. Сертификация производственных серий МИБП 465
6. Система обеспечения качества МИБП на предприятиях 466

Приложения 469
Литература 506

medwedi.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ГЗТ	—	гиперчувствительность замедленного типа
ГКГ	—	главный комплекс гистосовместимости
Г-КСФ	—	гранулоцит-колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	—	гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор
ДНХБ	—	динитрохлорбензол
ЕК-клетки	—	естественные клетки-киллеры
ИЛ	—	интерлейкин
ИФ	—	интерферон
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ЛПС	—	липополисахарид
МЕ	—	международная единица
МИБП	—	медицинские иммунобиологические препараты
МИФ	—	фактор торможения миграции макрофагов
М-КСФ	—	макрофаг-колониестимулирующий фактор
мол. м.	—	молекулярная масса
ОБТК	—	отдел биологического и технологического контроля
ОРВИ	—	острое респираторное вирусное заболевание
ОРЗ	—	острое респираторное заболевание
ППД	—	очищенный белковый дериват туберкулина
ПЧНТ	—	повышенная чувствительность немедленного типа
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РА	—	реакция агглютинации
РБТ	—	реакция бласттрансформации
РН	—	реакция нейтрализации
РНГА	—	реакция нейтрализации гемагглютинации

РП	—	регламент производства
РПГА	—	реакция пассивной гемагглютинации
РПИ	—	расширенная программа иммунизации
РСК	—	реакция связывания комплемента
РТГА	—	реакция торможения гемагглютинации
Тх1	—	Т-хелперы класса 1
Тх2	—	Т-хелперы класса 2
СОП	—	стандартная операционная процедура
ФГА	—	фитогемагглютинин
ФНО	—	фактор некроза опухолей
GCP	—	надлежащая практика клинических исследований
GLP	—	надлежащая практика лабораторных исследований
GMP	—	надлежащая производственная практика
HBsAg	—	HBs-антиген вируса гепатита В
Ia-a	—	антигены гистосовместимости II класса
LAL-тест	—	тест на определение содержания эндотоксина

medwedi.ru

Словарь терминов

Агглютинины — антитела, агглютинирующие корпускулярные антигены, эритроциты, а также инертные частицы с адсорбированным на их поверхности антигеном.

Адгезины — микробные продукты, которые ассоциированы с поверхностью бактериальной клетки и ответственны за ее прикрепление к ткани.

Аллогенный — генетически отличный организм в пределах одного биологического вида.

Антигенная детерминанта (эпитоп) — часть молекулы антигена, обеспечивающая образование и узкую специфичность антител.

Антропозоонозы — инфекции, вызванные микробами, патогенными для человека и животных.

Апоптоз — биологический механизм гибели клеток.

Аффинность — сила связывания одного эпитопа с одним активным центром антитела.

Бактериолизины — антитела, вызывающие лизис бактерий в присутствии комплемента.

Вакцины:

аттенуированные — вакцины на основе аттенуированных (ослабленных) штаммов микроорганизмов;

белковые — вакцины на основе микробных белков (дифтерийный, столбнячный анатоксины и др.);

ДНК-вакцины — вакцины на основе ДНК микроорганизмов, обеспечивающей образование антигенов в организме реципиента;

клеточные — вакцины, содержащие неразрушенные микроорганизмы (живые и аттенуированные вакцины);

комбинированные (комплексные) — смесь вакцин, направленных одновременно против 2 инфекций и более (АКДС-вакцина, тривакцина для профилактики кори, паротита и краснухи и др.),

конъюгированные — вакцины, содержащие полисахарид микроорганизмов, химически связанный с белковым носителем (полисахаридная менингококковая вакцина, вакцина против Hib-инфекции и др.);

мукозальные — вакцины для орального и назального введения (живая полиомиелитная вакцина и др.);
полисахаридные — вакцины на основе полисахарида поверхностных структур микроорганизмов (пневмококковая, менингококковая А и С вакцина и др.);
рекомбинантные — вакцины, содержащие продукты клонированных генов (гепатитная В вакцина);
субъединичные — вакцины, содержащие растворимые фракции микроорганизмов (белки, ДНК и др.).

Валидация — документированное доказательство, что используемый материал, оборудование, методы и процессы дают ожидаемый результат и соответствуют ранее установленным параметрам, указанным в документации.

Гаптен — небольшая молекула, действующая как эпитоп, но способная вызывать образование антител только после связывания с белком.

Гемолизины — антитела, вызывающие лизис эритроцитов.

Генетическая рекомбинация — процесс образования потомства, содержащего признаки донора и реципиента.

Генетическая рестрикция иммунного ответа — рестрикция иммунного ответа по антигенам главного комплекса гистосовместимости.

Генотип — совокупность генов, входящих в состав хромосомных и внехромосомных факторов наследственности организма.

Естественные киллеры — клетки-киллеры, способные убивать клетки-мишени без участия антигенраспознающих структур.

Зоонозы — инфекции, вызванные микробами, патогенными только для животных.

Иммунобиологические препараты — лекарственные средства, предназначенные для иммунопрофилактики, диагностики и лечения заболеваний человека.

Иммуноблоттинг (вестерн-блоттинг) — метод идентификации белков и определения их свойств с использованием антител.

Иммунокоррекция — исправление дефектов иммунной системы.

Иммуномодуляция — повышение или снижение показателей иммунитета.

Иммунореабилитация — восстановление активности иммунной системы.

Иммуностимуляция — повышение активности поврежденной или неповрежденной иммунной системы.

Иммуносупрессия — угнетение активности иммунной системы.

medwedi.ru

Клон — совокупность клеток, которые произошли от одной исходной клетки в результате вегетативного размножения.

Контаминация микробная — присутствие в препаратах посторонних микроорганизмов.

Ксеногенный — организм другого биологического вида.

Лектины — белки, способные взаимодействовать с углеводами с помощью комплементарных связей.

Маркер клетки — биомолекула клетки, выявляемая с помощью моноклональных антител.

Международное непатентованное название — название препарата, принятое ВОЗ.

Митогены — вещества, способные активировать лимфоциты и вызывать их поликлональную пролиферацию.

Моноклональные антитела — структурно и функционально гомогенные иммуноглобулины, синтезированные одним клоном плазмоцитов.

Мутация — стабильное наследуемое изменение в нуклеотидном составе генома, включая плазмиды.

Нокаут гена — метод получения мышей, у которых отсутствует определенный ген.

Опсонины — нормальные антитела, компоненты комплемента и отдельные факторы сыворотки крови, способствующие фагоцитозу корпускулярных антигенов.

Пирогены — бактериальные продукты и вещества другого происхождения, вызывающие повышение температуры при их парентеральном введении.

Плацебо — индифферентное вещество, используемое в качестве контроля при испытании препаратов.

Презентация антигена — представление антигена лимфоцитам вспомогательными клетками.

Преципитины — антитела, образующие с растворимым антигеном комплекс, способный выпадать в осадок.

Прионы — белковоподобные инфекционные частицы, вызывающие прионные болезни.

Протективные антигены — антигены возбудителей инфекционных болезней, вызывающие развитие специфического иммунитета.

Процессинг антигена — процесс превращения антигена в доступную для распознавания лимфоцитами форму.

Реактогенность препарата — способность препарата вызывать реакции и осложнения.

Сероконверсия — переход отрицательной серологической реакции в положительную при повторном определении уровня антител у одного и того же лица.

Серотипы — различные варианты одного и того же микроорганизма, определяемые с помощью специфических сывороток.

Субстанция — вещество растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, предназначенное для изготовления препарата.

Сырье — исходные материалы, используемые для производства препаратов.

Трансгенные животные — животные с искусственно введенным геном.

Фенотип — индивидуальные приобретенные свойства организма.

Флокуляция — вид иммунопреципитации, при котором преципитат представляет собой хлопьевидную массу.

Эпитоп — см. Антигенная детерминанта.

Эубиотики — апатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры.

medwedi.ru

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эпидемическая обстановка в мире никогда не была спокойной. Все время наблюдались вспышки инфекционных заболеваний и появлялись новые виды заразных болезней, а в последние 10 лет поисходит возвращение «старых» инфекций. Генетическая изменчивость циркулирующих штаммов, внутрибольничные инфекции, бактерионосительство, трудности в обеспечении и применении иммунобиологических препаратов требуют усиления работы в области иммунопрофилактики и иммунотерапии. Недостаточное внимание к этим проблемам неминуемо приводит к подъему инфекционной заболеваемости.

Профилактика и лечение, основанные на иммунологических принципах, стали решающим средством снижения детской смертности, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни всех возрастных групп населения. Хорошо известно, что профилактика является самым эффективным и самым экономичным способом сохранения здоровья людей.

Изменились наши представления об иммунопрофилактике и иммунотерапии групп повышенного риска. Именно эти группы людей нуждаются в иммунологической помощи, так как они наиболее чувствительны к инфекционным болезням. Резко сократился список противопоказаний к вакцинации и иммунотерапии. В недалеком будущем он будет еще короче.

В последние годы основными направлениями Всемирной организации здравоохранения являются разработка новых иммунобиологических препаратов и обеспечение их безопасности. Интенсивно разрабатываются принципиально новые подходы к созданию лечебных и профилактических средств (рекомбинантные препараты, моноклональные антитела, ДНК-вакцины, растительные вакцины и цитокины, синтетические адъюванты и пр.). Особенно много поступает на рынок различных иммуномодуляторов, некоторые из них предлагаются в качестве панацеи от всех видов иммунопатологии. Практическому врачу трудно ориентироваться в море таких препаратов. Решить проблему можно только с помощью контролируемых исследований на стадии государственных испытаний при каждом заболевании отдельно.

Изменилось производство иммунобиологических препаратов, широко применяются генно-инженерные, клеточные и другие виды современной технологии. На предприятиях начала работать система обеспечения качества, которая является гарантом стабильности производства и выпуска препаратов высокого качества.

Люди научились бороться с инфекциями, однако их иммунная система стала слабее реагировать на патогены и не всегда справляется с инфекционными заболеваниями. Причинами слабости иммунной системы являются неблагоприятные экологические условия жизни населения, урбанизация, ослабление естественной иммунизации людей циркулирующими в среде микроорганизмами, частые случаи врожденной и приобретенной иммунологической недостаточности.

Для иммунопрофилактики и иммунотерапии особенно важны вопросы этики и морали. Этические проблемы возникают при производстве, испытаниях и практическом использовании препаратов. К сожалению, многие этические проблемы иммунопрофилактики и иммунотерапии решаются крайне медленно. Прежде всего это касается вопросов взаимодействия медицинского персонала и населения, связи медицинских учреждений с родителями и средствами массовой информации.

Авторы надеются, что предлагаемое руководство будет полезно студентам медицинских вузов, слушателям факультетов последипломного образования и всем, кто занимается вопросами разработки, производства, контроля и применения средств иммунопрофилактики и иммунотерапии.

Акад. РАМН *В.И. Покровский*, акад. РАМН *Н.В. Медуницын*

medwedi.ru

I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

1 ГЛАВА ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

За тысячу лет до Рождества Христова в Китае существовал метод защиты от оспы путем переноса содержимого оспенных пустул от больных здоровым людям. Этот метод стали использовать в Индии, Малой Азии, Европе. Он не получил широкого распространения, так как часто вызывал тяжелые формы заболевания и гибель привитых.

Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний была введена в конце XVIII в. Э. Дженнером (1749–1823) и получила название «прививка» или «вакцинация» (от лат. vacca — корова). Э. Дженнер собрал все известные случаи заболевания человека коровьей оспой и проанализировал пути передачи содержимого пустул от вымени больной коровы на руки молочниц, которые, переболев коровьей оспой, становились устойчивыми к натуральной оспе. Впервые (1796) Э. Дженнер привил 8-летнего мальчика содержимым пустулы, взятым от заболевшей коровьей оспой молочницы. Привитой перенес слабую форму инфекции и приобрел устойчивость к инокуляции содержимого пустулы больных натуральной оспой. Таким образом, Э. Дженнер впервые предложил метод вакцинации — использование возбудителя с низкой для человека степенью патогенности (вирус коровьей оспы) для создания устойчивости к заражению возбудителем с высокой степенью патогенности (вирус натуральной оспы).

Официально метод Э. Дженнера был признан лишь в 1807 г., когда комиссия британского парламента единогласно признала высокую эффективность вакцинации, хотя до полного признания идей Э. Дженнера и широкого применения его метода вакцинации потребовалось еще 100 лет.

В России вакцинация впервые была произведена в 1801 г. в Московском воспитательном доме проф. Е.О. Мухиным мальчику Антону Петрову, который затем получил новую фамилию — Вакцинов. В 1900 г. в Санкт-Петербурге был основан Оспопрививательный институт им. Э. Дженнера, одним из директоров которого в течение 1912–1928 гг. был Н.Ф. Гамалея.

Во второй половине XIX в. Л. Пастер (1822–1895) сформулировал идею специфичности действия различных возбудителей, которые являются причиной возникновения отдельных инфекций, а не следствием этих инфекций, как это предполагалось ранее. Неожиданный случай помог Л. Пастеру сделать решительный шаг в области иммунопрофилактики. Применяя культуру возбудителя куриной холеры, оставленную на длительное время в термостате без пересева, Л. Пастер обнаружил (1879), что она утратила патогенные свойства и вызывала у кур не заболевание, а стойкий иммунитет. Ослабление патогенных свойств микробов под влиянием различных факторов Л. Пастер назвал аттенуацией, которая впоследствии стала широко применяться для получения вакцин. Л. Пастер использовал термин Э. Дженнера «вакцина» для обозначения любого аттенуированного микроба, который вызывал «доброкачественную инфекцию» и устойчивость к заражению вирулентным возбудителем.

Таким образом, Л. Пастер является основателем медицинской микробиологии и (наряду с Э. Дженнером) иммунопрофилактики. Л. Пастером было показано, что вакцину можно готовить в любом количестве в лабораторных условиях, что вакцинация является универсальным способом предупреждения инфекционных заболеваний. В каждом случае для создания вакцин могут быть использованы свои методы ослабления вирулентных свойств возбудителей.

Мощным стимулом разработки вакцин в России в конце XIX в. были большой падеж скота от инфекционных болезней (чумы крупного рогатого скота, сибирской язвы, ящура) и резкое увеличение числа случаев передачи сибирской язвы человеку [10]. В 1886 г. Л.С. Ценковский с сотрудниками [11] разработал оригинальный метод получения сибиреязвенной вакцины. Высокая стабильность вакцины была достигнута путем ее пассажа через восприимчивых к сибирской язве мышей и сусликов и использования в качестве консерванта и стабилизатора глицерина.

Последующие работы в области иммунопрофилактики шли преимущественно по медицинской линии. В первую очередь это касалось освоения методов изготовления и применения антирабической вакцины. Для этой цели в 1886 г. в России были открыты сразу 6 пастеровских станций в Москве, Петербурге, Одессе, Самаре. Некоторые из них впоследствии были преобразованы в институты.

Несмотря на значительные успехи в области создания антиинфекционного иммунитета практически ничего не было известно о

medwedi.ru

механизмах его развития. Поворотным моментом явилось открытие И.И. Мечникова (1845–1916), сделанное им в Мессине в 1882 г. при изучении реакции личинки морской звезды на введение в нее шипа розы. Это был тот счастливый случай, когда случайное наблюдение попало на подготовленный ум и привело И.И. Мечникова к созданию учения о фагоцитозе, воспалении и клеточном иммунитете [1–9].

Наряду с теорией клеточного иммунитета И.И. Мечникова разрабатывалось новое направление о гуморальном иммунитете. Основоположником его является немецкий фармаколог П. Эрлих (1854–1915). П. Эрлих выдвинул теорию боковых цепей, согласно которой на клетках предсуществуют специальные специфические рецепторы к антигенам. Антиген, контактируя с рецепторами, вызывает интенсивную продукцию и выход в общую циркуляцию таких боковых цепей (антител).

В 1908 г. И.И. Мечникову и П. Эрлиху одновременно была присуждена Нобелевская премия как знак торжества двух ветвей науки в области изучения природы иммунитета.

Р. Кох (1843–1910) обнаружил возбудителя туберкулеза и получил туберкулин. А. Кальметт и Ш. Герен (1914) впервые получили живую вакцину из ослабленных возбудителей туберкулеза. Г. Рамон в 1924–1925 гг. разработал метод получения токсоидов (анатоксинов) с помощью обезвреживания токсинов формалином (табл. 1).

Таблица 1. Первые вакцины для иммунопрофилактики инфекционных болезней

Инфекции	Вакцина	Год создания вакцины (публикации)	Авторы вакцины (источник литературы)
Оспа	Живая	1796	Jenner E. [24]
Бешенство	Фиксированный вирус	1885	Pasteur L. [31]
Сибирская язва	Живая (для вакцинации животных)	1886	Ценковский Л.С. [11]
Брюшной тиф	Убитая	1896	Wright A.E., Semple D. [45]
Холера	Убитая	1896	Kolle W. [27]
Туберкулез	Живая	1914	Calmette A., Guerin C. [16]
Дифтерия	Токсоид	1923	Glenny A.T., Hopkins B.E. [20]
Столбняк	Токсоид	1927	Ramon G., Zoeller C. [33]
Коклюш	Убитая	1925	Madson T. [29]
Желтая лихорадка	Живая	1935	Theiler M., Smith H.H. [43]

Продолжение табл.1

Грипп	Убитая	1936	Smith W. [40]
		1936	Francis T.J., Magill T.R. [19]
	Живая	1937	Smorodinstev A.A. et al. [41]
Риккетсиоз	Убитая	1938	Cox H. [17]
Клещевой энцефалит	Убитая	1941	Smorodinstev A.A. et al. [42]
Полиомиелит	Живая	1952	Koprowski H. et al. [25]
	Инактивированная	1954	Salk J.E. et al. [35]
	Живая	1954	Sabin A.B. et al. [34]
Брюшной тиф	Химическая	1954	Landy J. [28]
	(Vi-антиген)	1960	Katz S.L. et al. [26]
Корь	Живая	1962	Schwarz A.J.F. [38]
		1968	Hilleman M.R. et al. [22]
Паротит	Живая	1968	Hilleman M.R. et al. [23]
Краснуха	Живая	1969	Plotkin S.A. [32]
Бешенство	Убитая	1964	Wiktor T.J. et al. [44]
Менингококковые инфекции	Химическая	1970	Artenstein M.S. et al. [14]
Инфекции, вызванные *H.influenzae* type *b*	Химическая	1971	Schneerson R. et al. [37]
Пневмококковые инфекции	Химическая	1976	Austrian R. et al. [13]
Гепатит В	Плазменная	1978	Hilleman M.R. et al. [21]
	Рекомбинантная	1984	McAleer W.J. et al. [30]
		1984	Skolnick E.M. et al. [39]
Коклюш	Химическая	1984	Sato Y. et al. [36]
Гепатит А	Убитая	1992	Andre F.E. et al. [12]

Вместе с иммунопрофилактикой развивалось учение об иммунотерапии. Антирабическая вакцина применялась сначала для профилактики, а затем для лечения бешенства на ранних стадиях заболевания.

E. Bering и S. Kitasado в 1890 г. [15] впервые показали, что сыворотка мышей, иммунизированных столбнячным токсином, защищает животных от смертельной дозы токсина. В 1891 г. в клинике Берлинского университета гетерологичная противодифтерийная сыворотка была введена умирающему от дифтерии мальчику, и мальчик был спасен. Сыворотка лабораторных животных содержала

medwedi.ru

антитела в низких титрах, в связи с этим уже в 1894 г. было организовано производство высокотитражной антидифтерийной сыворотки лошади. Применение иммунных сывороток с профилактической и лечебной целью получило название серопрофилактики и серотерапии. Лечение больных столбняком и дифтерией с помощью иммунных сывороток было крупнейшим достижением прикладной иммунологии, которое опередило разработку теоретических основ создания пассивного иммунитета.

Естественно, иммунопрофилактика и иммунотерапия теснейшим образом связаны с микробиологией, вирусологией, иммунологией и другими специальностями. Работы, выполненные в этих областях, особенно удостоенные Нобелевской премии, оказали огромное влияние на развитие иммунопрофилактики и иммунотерапии.

Работы, связанные с проблемами иммунопрофилактики и иммунотерапии, удостоенные Нобелевской премии

1902 г. Премия за открытие антитоксинов и применение метода серотерапии. Эмиль Беринг (Emil A. von Bering, Германия).

1905 г. Премия за изучение туберкулеза. Роберт Кох (Robert Koch, Германия).

1908 г. Премия за создание теорий фагоцитоза и клеточного иммунитета. Илья Ильич Мечников (Россия).

1908 г. Премия за создание гуморальной теории иммунитета. Паул Эрлих (Paul Ehrlich, Германия).

1913 г. Премия за работы по анафилаксии. Шарль Рише (Charles Richet, Франция).

1919 г. Премия за работы по бактериолизу, гемолизу и разработку метода связывания комплемента для диагностики инфекционных заболеваний. Жюль Борде (Jules Bordet, Бельгия).

1951 г. Премия за разработку вакцины против желтой лихорадки. Макс Тэйлер (Max Theiler, ЮАР, Англия, США).

1957 г. Премия за открытие роли гистамина в аллергических реакциях и разработку антигистаминных препаратов. Даниэль Бовэ (Daniel Bovet, Швейцария).

1960 г. Премия за создание искусственной иммунологической толерантности. Фрэнк Бернет (F. Macfarlane Burnet, Австралия) и Питер Медавар (Peter B. Medawar, Великобритания).

1972 г. Премия за установление химической структуры антител. Родни Портер (Rodney R. Porter, Великобритания) и Джеральд Эдельман (Gerald M. Edelman, США).

1980 г. Премия за открытие генов главного комплекса гистосовместимости и их продуктов. Бару Бенацерраф (Baruj Benacerraf, США), Жан Доссе (Jean Dausset, Франция) и Джордж Д. Снелл (George D. Snell, США).

1984 г. Премия за разработку теории идиотипических сетей. Нильс Йерне (Niels K. Jerne, Великобритания).

1984 г. Премия за разработку методов получения гибридом и моноклональных антител. Георг Келлер (Georges F. Köhler, Германия) и Цезарь Мильштейн (Cesar Milstein, Великобритания).

1987 г. Премия за работу по молекулярной биологии генов иммуноглобулинов. Сузуму Тонегава (Susumu Tonegawa, Япония).

1996 г. Премия за открытие феномена двойного распознавания в иммунологии. Питер Дохерти (Peter Doherty, США) и Рольф Цинкернагель (Rolf Zinkernagel, Швейцария).

1997 г. Премия за открытие прионов. Стенли Прусинер (Stenly Prusiner, США).

К сожалению, Россия не смогла реализовать в полной мере свои научные потенциальные возможности. Войны, революционные потрясения, две волны сталинских репрессий (1927–1931 и 1937–1938), строжайший запрет, наложенный в 40-е годы на занятие генетикой, затормозили развитие науки в России. Многие ведущие микробиологи и вирусологи были арестованы (П.Ф. Здродовский, Л.А. Зильбер, А.В. Каляев, С.В. Коршун, А.И. Саватеев, Б.Я. Эльберт и др.), некоторые из них были расстреляны.

Успешное развитие иммунопрофилактики и иммунотерапии в России началось в 60-е годы. Наши соотечественники внесли неоценимый вклад в развитие иммунологии, микробиологии, вирусологии и других дисциплин, из недр которых появились иммунопрофилактика и иммунотерапия.

А.М. Безредка (1870–1940) создал учение о местном иммунитете и разработал метод профилактики анафилактического шока при введении гетерологичных сывороток.

Н.Ф. Гамалея (1859–1949) открыл феномен бактериолиза (бактериофагии), получил ценные данные по гетероморфизму бактерий, профилактике бешенства, холеры, чумы, оспы, туберкулеза, выделил холероподобный вибрион.

Д.И. Ивановский (1864–1920) является основателем вирусологии, открыл фильтрующиеся вирусы.

Л.А. Тарасевич (1868–1927) заложил основы государственного контроля качества вакцин и сывороток, внес существенный вклад

medwedi.ru

в решение проблем эпидемиологии и вакцинопрофилактики холеры, брюшного тифа, туберкулеза.

Г.Н. Габричевский (1860–1907) ввел в России серотерапию, изучал механизмы невосприимчивости к возвратному тифу, дифтерии, скарлатине.

Е.И. Марциновский (1874–1934) внес крупный вклад в снижение заболеваемости паразитарными болезнями.

В.Д. Тимаков (1905–1977) является одним из основателей учения о микоплазмах и L-формах бактерий, занимался генетикой микроорганизмов, бактериофагией, профилактикой инфекционных болезней.

П.Ф. Здродовский (1890–1976) занимался проблемой риккетсиозов, малярии, бруцеллеза и регуляции иммунитета.

Л.А. Зильбер (1894–1966) является основателем вирусной теории происхождения опухолей, выделил возбудителя дальневосточного клещевого энцефалита.

В.М. Жданов (1914–1987) разрабатывал вопросы эволюции вирусных инфекций и систематики вирусов.

А.А. Смородинцев (1901–1986) занимался проблемой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита, полиомиелита, гриппа, кори, эпидемического паротита, создал убитую вакцину против клещевого энцефалита, живую вакцину против полиомиелита (совместно с М.П. Чумаковым) и вакцины против эпидемического паротита, кори, гриппа.

М.П. Чумаков (1909–1989) занимался вакцинопрофилактикой клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки, вместе с А.А. Смородинцевым разработал технологию серийного производства живой пероральной вакцины против полиомиелита.

О.Г. Анджапаридзе (1920–1996) внес крупный вклад в развитие и внедрение в практику новых методов культивирования вирусов для создания крупносерийной технологии получения вакцин против кори, паротита и других вирусных инфекций.

В разные годы в России были получены живые вакцины против чумы (М.П. Покровская, Н.Н. Жуков-Вережников, Е.И. Коробкова), сибирской язвы (Н.Н. Гинзбург), туляремии (Н.А. Гайский, Б.Я. Эльберт), бруцеллеза (П.А. Вершилова). Значительные успехи были достигнуты в разработке новых методов вакцинации: аэрозольного (Н.Н. Александров, П.Н. Бургасов, А.А. Воробьев) и энтерального (А.М. Безредка, А.А. Воробьев, А.Н. Мешалова). Д.К. Заболотный и И.Г. Савченко заразили себя холерными вибрионами

для доказательства возможности создания иммунитета против холеры после приема энтеральной вакцины из убитых возбудителей этой инфекции.

В настоящее время исследования многих ведущих ученых России теснейшим образом связаны с разработкой проблем иммунопрофилактики и иммунотерапии. Среди них работы П.Н. Бургасова, А.А. Воробьева, В.И. Вотякова, С.Г. Дроздова, В.В. Зверева, С.М. Клименко, В.А. Лашкевича, В.И. Литвинова, Д.К. Львова, Р.В. Петрова, В.И. Покровского, Л.С. Сандахчиева, Б.Ф. Семенова, В.П. Сергиева, И.В. Тарасевич, Р.М. Хаитова, Б.Л. Черкасского, Т.А. Бектимирова, В.Ф. Попова и многих других.

Литература

1. *Мечников И.И.* Невосприимчивость в инфекционных болезнях: Академическое собрание сочинений. — М.: Изд-во АМН СССР, 1952. — Том 8. — с. 237.

2. *Мечников И.И.* Об иммунитете при инфекционных заболеваниях с обращением особого внимания на клеточную теорию: Академическое собрание сочинений. — Том 7. — с. 132.

3. *Мечников И.И.* Очерк современного состояния вопроса о воспалении: Академическое собрание сочинений. — Том 5. — с. 236.

4. *Мечников И.И.* Невосприимчивость к заразным болезням: Академическое собрание сочинений. — Том 7. — с. 27.

5. *Мечников И.И.* Невосприимчивость в инфекционных болезнях: Академическое собрание сочинений. — Том 8. — с. 461.

6. *Мечников И.И.* Иммунитет: Академическое собрание сочинений. — Том 7. — с. 249.

7. *Мечников И.И.* Об иммунитете: Академическое собрание сочинений. — Том 7. — с. 271.

8. *Мечников И.И.* Успехи изучения иммунитета при инфекционных болезнях за последнее десятилетие с обращением особого внимания на фагоцитарную теорию: Академическое собрание сочинений. — Том 7. — с. 369.

9. *Мечников И.И.* Современное состояние вопроса об иммунитете в инфекционных заболеваниях: Доклад на Международном конгрессе в Будапеште. — Том 7. — с. 49.

10. *Ульянкина Т.И.* Зарождение иммунологии. — М.: Изд-во «Наука», 1994.

11. *Ценковский Л.С.* Отчет о прививках антракса в больших размерах: Сб. Херсонского земства, 1886. — Т. 19. — № 6. — с. 1–19.

medwedi.ru

12. *Andre F.E.*, *Hondt E.*, *Delem A.D.*, *Safary A.* // Vaccine. — 1992. — V. 10. — P. 160–168.

13. *Austrian R.*, *Douglas R.M.*, *Schiffman G.* et al. // Trans. Assoc. Am. Physicians. — 1976. — V. 89. — P. 184–192.

14. *Artenstein M.S.*, *Gold R.*, *Zimmerly J.G.* et al. // N. Engl. J. Med., 1970. — V. 282. — P. 417–420.

15. *Bering E.*, *Kitasato S.* // Dt. Med. Wochenschr. — 1890. — Bd. 16. — S. 1113–1114.

16. *Calmette A.*, *Guerin C.* // Ann. Inst. Pasteur. — 1914. — V. 28. — P. 329–337.

17. *Cox H.* — Public Health ReP. — 1938. — V. 53. — P. 2241–2247.

18. *Ehrlich P.* // Proc. Roy. Soc. London B. — 1900. — V. 66. — P. 424-428.

19. *Francis T.J.*, *Magill T.R.* // Proc. Soc. ExP. Biol. Med. — 1936. — V. 33. — P. 604–606.

20. *Glenny A.T.*, *Hopkins B.E.* // Brit. J. ExP. Pathol. — 1923–1924. — V. 4. — P. 283–288.

21. *Hilleman M.R.*, *Berland V.A.*, *Bunyak E.B.* et al. // In: Viral Hepatitis. Philadelphia, Franklin Institute Press. — 1978. — P. 525–527.

22. *Hilleman M.R.*, *Buynak E.B.*, *Weibel R.E.* et al. // JAMA. — 1968. — V. 206. — P. 587–590.

23. *Hilleman M.R.*, *Buynak E.B.*, *Weibel R.E.*, *Stokes J. Jr.* // N. Engl. J. Med. — 1968. — V. 278. — P. 227–232.

24. *Jenner E.* // An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae. London, Low, 1798.

25. *Kaprowski H.*, *Jeris G.A.*, *Norton T.W.* // Am. J. Hyg. — 1952. — V. 55. — P. 108–126.

26. *Katz S.L.*, *Kempe C.H.*, *Block F.L.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1960. — V. 263. — P. 180–184.

27. *Kolle W.* // Zentralbl. Bakteriol. Abt Jena. — 1896. — Bd. 19. — S. 97–104.

28. *Landy J.* // Am. J. Hyg. — 1954. — V. 50. — P. 52–62.

29. *Madson T.* // Boston Med. Surg. J. — 1925. — V. 192. — P. 50.

30. *McAleer W.J.*, *Buynak E.B.*, *Maigetter R.Z.* et al. // Nature. — 1984. — V. 307. — P. 178–180.

31. *Pasteur L.* // C R Acad. Sci. Paris. — 1880. — V. 91. — P. 673–680.

32. *Plotkin S.A.*, *Farquhar J.D.*, *Katz M.*, *Buser F.* // Am. J. Dis. Child. — 1969. — V. 118. — P. 178–185.

33. *Ramon G.*, *Zoeller C.* // Ann. Inst. Pasteur. — 1927. — V. 41. — P. 803–833.

34. *Sabin A.B.*, *Hennessen W.A.*, *Winsser J.* // J. ExP. Med. — 1954. — V. 99. — P. 551–576.

35. *Salk J.E.*, *Krech U.*, *Younger J.S.* et al. // Am. J. Public Health. — 1954. — V. 44. — P. 563–570.

36. *Sato Y.*, *Kimura M.*, *Fukimi H.* // Lancet. — 1984. — V. 1. — P. 122–126.

37. *Schneerson R.*, *Rodrigues L.P.*, *Porke J.C.* et al. // J. Immunol. — 1971. — V. 107. — P. 1081–1089.

38. *Schwarz A.J.F.* // Am. J. Dis. Child. — 1962. — V. 103. — P. 386–389.

39. *Skolnick E.M.*, *McLean A.A.*, *West D.J.* et al., // JAMA. — 1984. — V. 251. — P. 2812–2815.

40. *Smith W.* // Lancet. — 1936. — V. 2. — P. 1256–1259.

41. *Smorodinstev A.A.*, *Tushinsky M.D.*, *Drobyshevskaya A.I.* et al. // Am. J. Med. Sci. — 1937. — V. 194. — P. 159–170.

42. *Smorodinstev A.A.*, *Kagan U.V.*, *Levkovich E.N.* et al. // Arch. Ges. Virusforsch. — 1941. — B. 3. — S. 1.

43. *Theiler M.*, *Smith H.H.* // J. ExP. Med. — 1937. — V. 65. — P. 787–808.

44. *Wiktor T.J.*, *Fernandez M.V.*, *Kaprowski H.* // J. Immunol. — 1964. — V. 93. — P. 353–366.

45. *Wright A.E.*, *Semple D.* // Brit. Med. J. — 1897. — V. 1. — P. 256–259.

medwedi.ru

2 ГЛАВА ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Иммунопрофилактика и иммунотерапия могут быть активными и пассивными, специфическими и неспецифическими. Для активной иммунопрофилактики и иммунотерапии применяются вакцины, пробиотики, аллергены, различные иммуномодуляторы, для пассивной — иммуноглобулины, иммунные сыворотки, моноклональные антитела, цитокины, иммунокомпетентные клетки (табл. 2). Могут быть использованы одновременно разные средства специфического и неспецифического воздействия на иммунную систему и разные способы их применения.

Таблица 2. Средства иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней

Для создания активного иммунитета		Для создания пассивного иммунитета	
специфические	неспецифические	специфические	неспецифические
Лечебные вакцины против патогенных микроорганизмов Корпускулярные лечебные вакцины из условно-патогенных микробов Лечебные препараты из микробных лизатов Другие антигены	Микробные адъюванты Низкомолекулярные иммуностимуляторы микробного происхождения Иммуномодуляторы немикробного происхождения (синтетические, растительные и др.) Эубиотики Индукторы цитокинов Интерфероногены Нетрадиционные средства профилактики и терапии	Антитела Нормальные иммуноглобулины (специфический компонент) Специфические иммуноглобулины Иммунные сыворотки Моноклональные антитела Фактор переноса Дендритные клетки и лимфоциты специфического воздействия	Нормальные иммуноглобулины (неспецифический компонент) и другие дериваты крови Цитокины Пептиды тимуса, костного мозга и их синтетические аналоги Клетки эмбриональной печени, клетки крови, стволовые клетки

Кроме понятий «иммунопрофилактика» и «иммунотерапия», существуют еще несколько определений, уточняющих форму иммунологического воздействия на организм: иммуностимуляция, иммуносупрессия, иммунокоррекция, иммуномодуляция, иммуно-

реабилитация (см. Словарь терминов). Группы препаратов, применяемых для этих целей, получили соответствующие названия. Термин «иммуномодуляторы», по нашему мнению, является собирательным, объединяющим все препараты, каким-либо образом действующие на интенсивность или характер иммунного ответа. Некоторые исследователи к иммуномодуляторам относят только те препараты, которые оказывают разнонаправленное действие (стимулируют или подавляют иммунный ответ) в зависимости от их дозы, состояния организма, особенностей течения инфекции и других факторов. Вероятно, эта разнонаправленность в той или иной степени характерна для всех препаратов, действующих на иммунную систему.

За последние 30 лет выявлено более 30 новых нозологических форм инфекционных заболеваний (болезнь легионеров, геморрагические лихорадки Эбола и Марбург, вирусные гепатиты С, D и Е, ВИЧ-инфекция, микоплазменные и прионные заболевания и др.). Описаны новые, ранее неизвестные инфекции, охарактеризованы возбудители заболеваний, ранее считавшиеся неинфекционными, новые варианты возбудителей с повышенной вирулентностью и патогенностью для человека.

Кроме того, после определенного периода благополучия увеличилась заболеваемость многими «старыми» инфекционными болезнями: вирусными (корь, эпидемический паротит, бешенство, лихорадка Денге, желтая лихорадка), бактериальными (чума, холера, туберкулез, дифтерия, коклюш, брюшной тиф и др.), паразитарными (малярия, токсоплазмоз, эхинококкоз и др.). Причиной такого возвращения «старых» инфекций является целый комплекс факторов: миграция и рост численности населения, урбанизация, скученность, низкий уровень жизни, изменение экологии, климата, туризм, санитарно-гигиенические условия, генетическая изменчивость микроорганизмов и другие факторы.

На подъем инфекционной заболеваемости в 80-х годах в России влияли дополнительные факторы: большое число противопоказаний к вакцинации, отказ и необоснованный отвод от вакцинации, широкая кампания против вакцинации, массовое использование препаратов с уменьшенным содержанием антигенов (АКДС-М, АДС-М). В связи с этим общий процент охвата вакцинами, входящими в календарь прививок, в конце 80-х годов не превышал 70.

В 2003 г. в Российской Федерации зарегистрировано около 30 млн случаев инфекционных заболеваний, среди которых первостепенное

medwedi.ru

значение имеют ВИЧ-инфекции, острые респираторные заболевания, острые кишечные инфекции, грипп, вирусные гепатиты.

Особую тревогу вызывают герпес, цитомегаловирусная, микоплазменная, хламидийная, внутрибольничные инфекции, бактерионосительство и все возрастающая роль условно-патогенной флоры в развитии инфекционной патологии. Разработка средств специфической профилактики и лечения этих инфекций связана с большими трудностями.

Человек живет в среде, кишащей разными возбудителями вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний. Он не может существовать без мощной защитной системы быстрого реагирования. Иммунная система обладает таковой. Исход противостояния макро- и микроорганизмов во многом зависит от вирулентности, патогенности, дозы, пути проникновения возбудителей инфекционных заболеваний и других факторов.

На земле стало меньше эпидемий, человечество научилось бороться с инфекционными заболеваниями с помощью различных противоэпидемических мероприятий, в том числе с помощью иммунопрофилактики и иммунотерапии. С другой стороны, иммунная система людей стала слабее реагировать на патогены. Причинами этого являются неблагоприятные экологические условия, урбанизация, ослабление естественной иммунизации людей микроорганизмами, циркулирующими в окружающей среде, и др. При ослаблении иммунной системы нарушается равновесие между человеком и условно-патогенной флорой, постоянно присутствующей в организме человека.

Широкое применение антибиотиков и большого набора дезинфекционных средств сокращает циркуляцию патогенных и непатогенных микроорганизмов. Успехи медицинской науки и практики создают благоприятные условия для выживания лиц с недостаточностью иммунной системы и ослабляют влияние естественного отбора на продолжительность жизни отдельных людей. Создание таких тепличных условий не всегда полезно для иммунной системы человека. Известно, что экспериментальные животные, выращенные в стерильных условиях, не могут существовать в обычной среде. Лимфатическая система таких животных подвергается инволюции и не способна противостоять даже условно-патогенным микробам.

У клинически здоровых людей иммунная система всегда работает, всегда находится на определенном уровне активности, что

обеспечивает защиту от инфекционных, онкологических и других заболеваний. Определенная роль в поддержании такой активности принадлежит вакцинам. Вакцины не только создают специфическую защиту от конкретных инфекций, они оказывают сильное неспецифическое действие, стимулируя многочисленные факторы естественной резистентности. С этой точки зрения, если бы не было вакцин, следовало бы создать и использовать другие иммунобиологические препараты для дозированной и контролируемой стимуляции иммунной системы людей. Не является ли прекращение вакцинации против оспы в 1980 г. одним из факторов, способствовавших возвращению «старых» инфекций, которое началось в последующие годы?

Считается, что многочисленные введения вакцин и других микробных продуктов могут привести к антигенной перегрузке и параличу иммунного ответа. Эти опасения преувеличены. В организме существует огромное количество субпопуляций лимфоцитов с различной специфичностью, они могут реагировать даже на субстанции, которых нет в природе. Здоровый человек со сформировавшейся иммунной системой отвечает практически на все виды микроорганизмов, которые циркулируют в окружающей среде. Естественно, для отдельных групп людей существуют ограничения по антигенной перегрузке. Это касается новорожденных с еще неразвитой иммунной системой, лиц с генетическими дефектами, людей, имеющих иммунодефициты, органические поражения и другие противопоказания. Паралич иммунного реагирования может наступить в случае непрекращающегося инфекционного процесса на фоне длительной циркуляции возбудителя и его антигенов, выраженной интоксикации и др.

Применение конкретных средств иммунотерапии и иммунопрофилактики должно быть хорошо обосновано. Неправильный выбор препарата или схемы его применения может привести к нежелательным эффектам. Например, длительное использование сильных стимуляторов может сопровождаться подавлением иммунитета, появлением аллергии или аутоиммунной патологии, а применение депрессантов — чрезмерным ослаблением иммунитета и появлением или обострением инфекционных заболеваний.

Получены доказательства, что микроорганизмы играют ведущую роль в этиологии многих заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными (табл. 3). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 84% некоторых форм рака вызываются

medwedi.ru

вирусами, бактериями и паразитами. С помощью профилактики инфекций, провоцирующих опухолевой рост, можно избежать примерно 15% всех новых случаев рака.

Таблица 3. Связь микроорганизмов с неинфекционными заболеваниями

Микроорганизм	Заболевание
Helicobacter pylori	Язвенная болезнь, рак желудка и двенадцатиперстной кишки
Вирус папилломы человека	Рак шейки матки
Вирус гепатитов B и C	Гепатоцеллюлярная карцинома, узелковый периартериит
Вирус Эпштейна–Барр	Лимфома Беркитта
Т-лимфотропный вирус типа 1	Т-клеточный лейкоз
Вирус герпеса типа 6	Саркома Капоши
Вирус герпеса типа 2	Рак шейки матки
Dorrelia burgdorferi	Артрит Лайма
Tropheryma whippelii	Болезнь Уиппла

Инфекционная патология приобретает важное значение в гепатологии, ревматологии, в развитии атеросклероза и диффузных поражений соединительной ткани. Можно ожидать, что многие психические, эндокринные, неврологические заболевания скоро войдут в разряд инфекционных. Отражением этого является резкое увеличение ассортимента вакцин, применяемых для специфической и неспецифической профилактики и лечения неинфекционных заболеваний: аллергических, аутоиммунных, онкологических и др.

Отдельные вирусные вакцины не только создают антиинфекционный иммунитет, но и препятствуют развитию онкологических заболеваний, возникающих у невакцинированных людей под влиянием вирусной инфекции. Например, при вакцинации против гепатита B одновременно происходит профилактика первичного рака печени.

Изменился облик производства средств иммунопрофилактики и иммунотерапии, на предприятиях используется современная биотехнология на основе искусственного синтеза и генной инженерии, в качестве субстрата для изготовления вирусных вакцин все шире применяются клеточные линии, лишенные недостатков первичных клеточных культур, в промышленных условиях удается получить килограммовые количества моноклональных антител. Многие предприятия работают в условиях компьютеризации основных производственных процессов и соблюдения требований надлежащей производственной практики (GMP).

Современные методы диагностики (полимеразная цепная реакция —ПЦР, иммуноблоттинг, модификации иммуноферментного анализа — ИФА, биосенсорные системы и др.) обладают высокой степенью чувствительности (до пикограммового количества антигена и антител) и позволяют поставить диагноз на ранних стадиях развития заболевания. К сожалению, тест-системы для оценки клеточного иммунитета в силу их сложности не нашли широкого применения в практике, хотя именно этот тип иммунитета лежит в основе устойчивости ко многим видам инфекций.

В настоящее время более 90% мирового бюджета здравоохранения тратятся на лечебные процедуры и лишь десятая его часть — на профилактику. Современная вакцинопрофилактика является ярким примером преимущества превентивных способов охраны здоровья населения.

В последние полтора десятилетия в Российской Федерации произошли качественные изменения в решении этических проблем, иммунопрофилактики. Издан ряд законов, в которых подчеркивается приоритет прав и свобод граждан. В 1988 г. принят закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека». В соответствии с этим законом вакцинация является частью государственной политики в области здравоохранения. Закон определяет права граждан и гарантирует социальную защиту лиц, вред здоровью которых нанесен вследствие иммунизации. Четко оговорены рамки возможных ограничений прав граждан при проведении плановых прививок и прививок по эпидемиологическим показаниям, гарантируются бесплатные прививки вакцинами, входящими в календарь прививок, бесплатное лечение в случае возникновения поствакцинальных осложнений, право на отказ от проведения прививок и возмещение ущерба от осложнений. При Национальном органе контроля иммунобиологических препаратов и при Минздраве России созданы комитеты по медицинской этике, которые рассматривают все вопросы, связанные с соблюдением этических норм и правил при испытании и применении препаратов для иммунопрофилактики и иммунотерапии.

К сожалению, правовая и этическая основа вакцинопрофилактики в России далека от совершенства. Уровень общественного доверия к вакцинации недостаточно высокий. Нарушения правовых и этических принципов порождают у части населения недовольство и отрицательное отношение к проводимым мероприятиям по иммунопрофилактике.

medwedi.ru

Вакцинопрофилактика является основным, но не единственным, способом снижения инфекционной заболеваемости. Санитарно-гигиенические мероприятия в сочетании с высоким уровнем научного и экономического развития остаются основой успешной профилактики всех видов патологии, включая инфекционные болезни.

С помощью энергичных профилактических и лечебных мероприятий можно достичь ликвидации отдельных инфекций в пределах определенного региона, а в условиях проведения таких мероприятий во всем мире — искоренения (элиминации, глобальной ликвидации) инфекций. В случае региональной ликвидации инфекции профилактические мероприятия должны продолжаться, чтобы предотвратить возобновление заболеваемости в результате завоза возбудителя из других регионов. Искоренение инфекции во всем мире позволяет прекратить вакцинацию населения против заболевания, вызванного этой инфекцией, но вместе с тем ставит новую проблему — необходимость быть готовым к проведению экстренных защитных мероприятий в случае повторного появления в природе возбудителя этой инфекции.

3 ГЛАВА АНТИГЕНЫ

1. Антигены микроорганизмов

Человек живет в огромном мире микробов, но лишь ничтожно малая часть их способна вызывать инфекционные заболевания человека. Существуют патогенные, условно-патогенные возбудители инфекционных заболеваний и сапрофиты. К возбудителям инфекционных заболеваний относятся вирусы, бактерии, грибы, одноклеточные и многоклеточные паразиты, прионы. Патогенность микроорганизмов обусловлена их вирулентностью (мерой патогенности), токсигенностью (способностью к образованию и выделению токсинов), адгезивностью (способностью фиксироваться на клеточной поверхности) и инвазивностью (способностью к распространению в тканях макроорганизма). Для развития инфекционного процесса доза возбудителя должна превышать порог, зависящий в каждом конкретном случае от вирулентности возбудителя, пути его проникновения и степени резистентности организма.

Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. После проникновения в клетку хозяина вирусы млекопитающих сбрасывают свою оболочку, а в процессе репликации используют субстрат этой клетки-мишени. В состав простейших вирусов входят нуклеиновые кислоты и несколько белков, составляющих вирусную оболочку (капсид). Более сложные вирусы имеют дополнительные белковые или липопротеиновые оболочки. Липиды и углеводы, входящие в состав оболочек, имеют обычно клеточное происхождение. В структуру вирусов входят РНК или ДНК, мембраноподобный слой, гемагглютинин, липиды и нейраминидаза.

Вирусные антигены могут входить в состав самого вириона или быть вирусассоциированными и находиться в зараженной клетке. Антигены вируса можно обнаружить на поверхности клеток. Это гликопротеиды, образующиеся в результате встраивания вируса в клеточную мембрану, репродукции оболочечного вируса или выхода вируса из клетки. Для некоторых вирусов характерна ярко выраженная изменчивость антигенной структуры.

medwedi.ru

В отличие от вирусов, бактерии содержат как ДНК, так и РНК, размножаются путем бинарного деления. Бактерии (прокариоты), в отличие от клеток растений и животных (эукариотов), являются одноклеточными организмами, размером от 0,2 до 10 мкм. Различают 4 формы бактерий: шаровые (кокки), палочковидные (бактерии, бациллы, клостридии), извилистые (вибрионы, спирохеты, спириллы), нитевидные (хламидобактерии). Микробы обладают выраженным полиморфизмом и меняют свои свойства под влиянием температуры, питательных сред, лекарственных средств и др. Бактериальная клетка в зависимости от вида содержит геном, цитоплазму, споры, рибосомы, цитоплазматическую мембрану, жгутики, клеточную стенку, капсулу. В бактериях существуют плазмиды, относящиеся к независимым репликонам. Плазмиды отличаются от фагов — они не обладают внеклеточными формами. Плазмиды опосредуют переносимую резистентность к препаратам.

Многие микроорганизмы способны к временному (факультативному) внутриклеточному паразитированию в организме хозяина. Наличие капсулы у многих видов бактерий обеспечивает им защиту от воздействия факторов иммунитета. Основой бактериальной клетки являются пептидогликаны, которые образуют тонкую прослойку, защищающую цитоплазматическую мембрану бактерий. Пептидогликаны представляют собой гетерополимеры и обладают выраженным иммуномодулирующим свойством.

Бактериальные соматические О-антигены являются термостабильными липопротеидами, выдерживающими нагревание до 80–100 °С. У подвижных бактерий различают жгутиковые Н-антигены, представляющие собой термолабильные белки, разрушающиеся при температуре 56–80 °С. У брюшнотифозных сальмонелл выделен термостабильный полисахаридный Vi-антиген. Антигенная специфичность, позволяющая разделить микробы на серовары, обусловлена капсульными антигенами, состоящими из сложных полисахаридов. Антигенными свойствами обладают реснички (пили), мембрана, цитоплазма, ферменты, токсины бактерий.

Особое положение занимают возбудители прионных болезней. Прионы — клеточные белки, которые взаимодействуют с клеточными мономерными молекулами и превращаются в сложные стабильные комплексы с необычной конфигурацией. Инфекционность прионов заключается в их способности вызывать превращение нормальных белков в прионы. Прионы устойчивы к действию протеолитических ферментов, кипячению, рентгеновским лучам,

формальдегиду. Обезвреживания прионов можно достичь путем автоклавирования при температуре 138 °С в течение 1–2 ч.

Инкубационный период заболеваний, которые вызывают прионы, составляет месяцы и годы. Первые случаи спонгиоформной энцефалопатии коров зарегистрированы в Англии в 1986 г., в 1987 г. их число составляло 20, а в 1999 г. — уже 169 000. В 1994 г. был введен запрет на использование костной муки, которая явилась источником заражения скота, а в 1996 г. — на экспорт говядины с территорий, где были случаи прионных заболеваний. Наибольшее число таких заболеваний зарегистрировано в Англии, Германии, Испании. Отдельные случаи губчатой энцефалопатии у коров наблюдались в Чехии, Японии, Греции, Канаде, Франции, Омане, Швейцарии, Нидерландах, Дании, Португалии. Аналогичная болезнь (скрепи) развивается у овец.

В 1996 г. в Англии описано 10 случаев прионных заболеваний людей, получивших название нового варианта болезни Крейтцфильда–Якоба. В 2001 г. в Англии число заболевших достигло 107, единичные случаи болезни зарегистрированы во Франции, Гонконге, Ирландии. Передача заболевания связана с потреблением говядины, зараженной прионами. К категории прионных болезней относятся также синдром Герстманна–Штрауслера–Шейнкера, фатальная семейная бессонница, болезнь куру.

Основным резервуаром возбудителей инфекционных болезней человека являются больные люди, включая бактерионосителей и лиц, находящихся на стадии инкубационного периода. Природа предусмотрела большое разнообразие путей передачи возбудителей инфекционных болезней. Горизонтальная передача: воздушно-капельная, фекально-оральная, половой путь передачи, заражение через кожные покровы, инъекционная и трансмиссивная передача. Вертикальная передача: трансплацентарная, перинатальное заражение (при прохождении плода через инфицированные родовые пути), заражение с молоком матери.

При зоонозных и арбовирусных инфекциях существуют свои пути передачи возбудителя: при укусе человека инфицированными животными (бешенство), кровососущими членистоногими (природно-очаговые инфекции), при контакте с материалом, контаминированным возбудителями инфекционных болезней (сибирская язва).

Участки ткани, через которые происходит проникновение возбудителя в макроорганизм, называются входными воротами

medwedi.ru

инфекций. В связи с этим различают капельные, кишечные, трансмиссивные инфекции и инфекции наружных покровов. Начальный этап инфекционного процесса включает внедрение микроорганизма, его размножение и распространение за пределы первичного очага. Инкубационный период — время от начала внедрения возбудителя до появления первых клинических признаков заболевания. Инкубационный период переходит в продромальную стадию (появление слабых признаков заболевания, носящих чаще неспецифический характер) или непосредственно в период острых проявлений, характерных для данного заболевания. Острый период заболевания завершается реконвалесценцией (постепенной или кризисной), далее следуют выздоровление и период реабилитации. В некоторых случаях наблюдается абортивное, стертое или атипичное течение инфекционного процесса. У лиц, ранее переболевших или вакцинированных против данной инфекции, патологический процесс протекает на уровне субклинических проявлений, иногда с коротким течением и быстрым выздоровлением.

Кроме острых и хронических инфекций, различают латентные, медленные, персистирующие инфекции, бактерио-, вирусо-, паразитоносительство, смешанные инфекции, вызванные бактериями, вирусами и паразитами. Особую группу инфекционной патологии составляет интоксикация, вызванная токсинами микроорганизмов.

Возможно заражение двумя или несколькими видами возбудителей, тогда возникают смешанные инфекции. Различают также вторичные инфекции, или суперинфекции, которые возникают на фоне имеющегося заболевания, а также реинфекции — случаи повторного заражения одним и тем же возбудителем, и рецидивы — обострение болезни под влиянием находящегося в организме возбудителя.

Изменяющиеся условия жизни человека и существования микроорганизмов приводят к появлению новых разновидностей микробов, новых свойств у ранее известных возбудителей (устойчивость к лекарственным средствам, факторам иммунитета и др.) и даже новых возбудителей инфекционных заболеваний. Изменения в генетическом аппарате возбудителей могут сопровождаться появлением неиммуногенных штаммов и преодолением ими межвидовых барьеров. На этом основано предположение, что вирус СПИДа является адаптированным к человеку вирусом обезьяны,

чью кровь переливали человеку в 20-х годах XX века с целью лечения малярии (обезьяны обладают естественной устойчивостью к малярии).

Существует феномен инфекционной антигенемии, при котором наблюдается циркуляция антигена в крови. Обнаружение антигена с помощью ИФА, ПЦР и других методов стало эффективным средством ранней диагностики инфекционных заболеваний и оценки разных стадий инфекционного процесса. Использование этих методов показало, что присутствие в крови растворимых антигенов, эндо- и экзотоксинов, убитых и даже живых возбудителей инфекционных болезней не является редкостью. Весьма информативными оказались способы выявления антигенов в других биологических жидкостях: слюне, мокроте, моче. Антигенемия возникает не только при инфекциях, но и в отдельных случаях после вакцинации.

Гиперантигенемия чревата возникновением интоксикации, иммунокомплексных осложнений, феноменов подавления иммунных реакций избытком антигена и т.п. С другой стороны, наличие инактивированного антигена в организме не всегда является опасным признаком, его присутствие в низкой концентрации в лимфоидной ткани обеспечивает развитие длительного иммунитета.

При ряде инфекций (холера, сальмонеллезы, дизентерия, гепатит В и др.) в крови можно обнаружить одновременно циркулирующий антиген и антитела, не образующие иммунный комплекс. Это объясняется недостаточно высокой авидностью таких антител или значительными различиями в концентрации циркулирующих антител и антигена. В условиях in vitro иммунный комплекс образуется в эквивалентной зоне его ингредиентов, которые не связываются или диссоциируют в избытке антител или антигена.

Острая фаза инфекционного процесса является противопоказанием к вакцинации против этой инфекции и других инфекционных заболеваний. Вакцинировать можно не ранее 2–4 нед после затухания острого инфекционного процесса. Сопутствующие хронические инфекции и инфекции, присоединившиеся в поствакцинальный период, замедляют формирование специфического иммунитета. В этом случае происходит более медленное образование антител и клеток, обеспечивающих развитие клеточного иммунитета. Особенно это опасно, когда неспецифический инфекционный

medwedi.ru

процесс поражает входные ворота и подавляет местный иммунитет к тому возбудителю, против которого проводится вакцинация.

Возбудители инфекционных заболеваний могут содержать десятки и даже сотни антигенов разной специфичности, обеспечивающих формирование антиинфекционного иммунитета. Антигены — генетически чужеродные вещества, способные вызывать образование антител и эффекторов клеточного иммунитета. Иммунные реакции, вызванные антигенами, направлены на их связывание, нейтрализацию и выведение из организма. Способность антигенов вызывать иммунный ответ, обеспечивающий защиту организма от проникновения таких антигенов, называется иммуногенностью. Иммуногенностью обладают белки, полисахариды, полипептиды, нуклеиновые кислоты. Термин «иммуногенность» используется прежде всего для характеристики антигенов, участвующих в формировании антиинфекционного иммунитета. Способность антигена вызывать устойчивость против заражения называется протективной активностью. Она является главной характеристикой антигенов любой вакцины.

Антигенность (способность антигена вызывать образование антител и взаимодействовать с ними) не всегда совпадает с иммуногенностью и протективной активностью антигенов. Например, очищенная фракция гликопротеина, полученная из респираторного синцитиального вируса, вызывает образование антител, которые не только не защищают, а, наоборот, усиливают поражение легких при последующем заражении вирусом. Этот феномен еще недостаточно изучен. Предполагается, что в основе ослабления резистентности может лежать ярко выраженная гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), которая развивается после введения этого гликопротеина.

Не все антигены обладают протективной активностью (табл. 4). Протективные антигены находятся на поверхности микробной клетки, входят в состав пилей, клеточной мембраны или секретируются возбудителем в окружающую среду. Внутриклеточные компоненты нередко оказывают иммуносупрессивное действие. Липидный компонент является носителем токсичности. Химическая природа протектиновых антигенов различна и зависит от вида возбудителя, в большинстве случаев протективными антигенами являются белки, гликопротеины и полисахариды.

Таблица 4. Антигены возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний

Источники	Особенности расположения	Химическая природа	Отношение к патогенности возбудителя	Протективная активность
Бактерии, риккетсии, грибы, гельминты	Секретируемые	Белки (экзотоксины), полисахариды гликокаликса	Факторы патогенности, обладающие антифагоцитарной активностью	Выражена
	Поверхностные	Липополисахарид — ЛПС (эндотоксины), полисахариды, белки	Факторы патогенности (прикрепление и проникновение патогена в клетку)	Выражена
	Внутриклеточные	Белки, нуклеопротеины, ферменты и др.	Факторы размножения бактерий	Слабо выражена
Вирусы	Поверхностные	Белки, гликопротеины	Факторы патогенности (прикрепление и проникновение патогена в клетку)	Выражена
	Глубокие (капсидные)	Белки, нуклеопротеины, ферменты	Факторы репродукции вирусов	Слабо выражена

2. Т-зависимые и Т-независимые антигены

Антигены подразделяются на Т-зависимые и Т-независимые. Антигены, которым для начала образования антител В-клетками требуется участие Т-лимфоцитов, называют Т-зависимыми. Т-независимые антигены могут вызывать выработку антител В-лимфоцитами без помощи Т-лимфоцитов. К Т-независимым антигенам относятся высокополимерные белки (флаггелин, ферритин), полисахариды, декстран, леван, фиколл, ЛПС, а также некоторые синтетические полимеры, например поливинилпирролидон.

Для Т-независимых антигенов характерно многократное повторение однородных детерминант на молекуле антигена, которая обычно имеет форму длинной, иногда разветвленной цепочки. Т-независимые антигены легко индуцируют антителообразование, однако антитела к ним обладают сравнительно низким аффинитетом.

К Т-зависимым антигенам относятся белки и полипептиды. Как правило, бактериальная клетка содержит Т-зависимые и

medwedi.ru

Т-независимые антигены, вирус — только Т-зависимые антигены. Т-независимые антигены слабо «работают» у детей в возрасте до 2 лет. Для усиления иммуногенности Т-независимых антигенов их конъюгируют с Т-зависимыми носителями, например столбнячным или дифтерийным анатоксином.

3. Полисахаридные антигены

Бактерийные полисахаридные антигены относятся к разряду Т-независимых антигенов и вызывают образование антител. Сахара определяют иммунологическую специфичность антигенов. Полисахариды, находящиеся на поверхности грамотрицательных бактерий, состоят из повторяющихся олигосахаридных цепочек, которые характерны для отдельных видов бактериальных антигенов и определяют их специфичность. Олигосахаридные цепочки, которые включают несколько различных моносахаров, имеют, как правило, по одному иммунодоминантному участку. Их серологическая специфичность связана также с конформационной структурой молекулы, зависящей от соседних звеньев цепочки. Олигосахаридные детерминанты содержат по 3–6 моносахаридных остатков.

Полисахаридная часть ЛПС наружной мембраны грамотрицательных бактерий является О-антигеном, на котором основана серологическая классификация микроорганизмов. Среди капсульных полисахаридов различных видов возбудителей существуют общие антигены. У вакцин, основу которых составляет О-антиген, полисахаридная часть ЛПС обеспечивает специфичность иммунного ответа, а белок — иммуногенность вакцины.

ЛПС грамотрицательных бактерий обладает широким спектром иммунофармакологических свойств, он вызывает обширную вне- и внутрисосудистую коагуляцию и эндотоксиновый шок, который часто заканчивается летально. ЛПС обладает выраженными адъювантными свойствами, которые зависят от вида микроба.

4. Белковые и полипептидные антигены

Белковые и полипептидные антигены являются Т-зависимыми антигенами, они индуцируют синтез антител и различные формы клеточного иммунитета. Сополимеры, включающие два вида аминокислот, обладают слабой иммуногенностью по сравнению с полимерами из трех и более видов аминокислот. Детерминанты белковых антигенов могут быть линейными, находиться на концах

или в середине полипептидной молекулы и конформационными, обусловленными вторичной или третичной структурой молекулы антигена. Количество аминокислотных остатков, входящих в состав детерминант, может быть различным. Линейные детерминанты содержат по 6–9 аминокислотных остатков, конформационные детерминанты — по 12–15 аминокислот. Пептиды, полученные путем искусственного синтеза и содержащие не менее 10 аминокислот, обладают выраженными антигенными свойствами. Замена лишь одной аминокислоты в детерминанте может изменить ее специфичность. На одной молекуле белкового антигена может находиться несколько разных детерминант, поэтому ее иммуногенность зависит от участков с разной серологической активностью.

5. Гаптены

Различают две группы антигенов: полные (полисахариды, белки и др.) и неполные (гаптены). Гаптенами являются вещества (преимущественно низкомолекулярные), не обладающие антигенностью, но способные участвовать в серологических реакциях. Гаптены приобретают антигенность после взаимодействия с высокомолекулярными носителями. Образующийся конъюгат имеет три вида специфичности: связанную с гаптеном, носителем и участком соединения гаптена с носителем. Гаптен всегда располагается на поверхности молекулы конъюгата.

Для конъюгатов гаптен–носитель Т-зависимость определяется носителем. Если гаптен связан с Т-независимым носителем, он приобретает свойства Т-независимости. И наоборот, Т-зависимый носитель создает Т-зависимость гаптена.

6. Токсины и анатоксины

Патогенное действие микробов обусловлено токсинами, ферментами и другими продуктами их деятельности, а также неспецифическими продуктами распада микробов. Бактериальные токсины подразделяются на экзотоксины и эндотоксины. Первые секретируются в окружающую среду, вторые высвобождаются в процессе аутолиза бактерий.

Экзотоксин связан с цитоплазмой бактерий и представляет собой белок, близкий по своей структуре к ферментам. Молекулярная масса (мол. м.) экзотоксинов составляет от нескольких десятков до 1 млн кД. За единицу измерения биологической активности

medwedi.ru

токсинов приняты DLM и LD_{50}. Экзотоксины вызывают общие и местные реакции, обладают не только общими свойствами, но индивидуальными различиями. Последние связаны с избирательностью действия на органы и ткани (нейротоксины, энтеротоксины, гемотоксины и др.). В состав нативных токсинов входят некоторые ферменты патогенности, например гиалуронидаза, фибринолизин и др. Экзотоксины вырабатываются преимущественно грамположительными бактериями. Под влиянием формалина, нагревания и других факторов они переходят в нетоксическое состояние (анатоксины), но сохраняют антигенные и иммуногенные свойства.

Кишечник новорожденного заселяется грамотрицательными бактериями, содержащими эндотоксин, уже на первых днях его жизни. В последующем организм становится постоянным источником эндотоксина, защита против которого сначала обеспечивается материнскими антителами, поступающими трансплацентарно и с молоком матери, а позднее, примерно через год — антителами самого ребенка.

Эндотоксины являются фосфолипидо-полисахаридо-полипептидными комплексами грамотрицательных бактерий. Эндотоксины вызывают острую интоксикацию и обладают ярко выраженным пирогенным свойством. Их токсичность преимущественно связана с липополисахаридной частью комплекса, а иммуногенность — с белковой и полисахаридной частями. При обработке эндотоксина формалином его токсичность не исчезает.

Эндотоксины, извлеченные из различных бактерий, могут различаться по активности и химической структуре. Капсульный ЛПС большинства грамотрицательных бактерий является эндотоксином. Кроме О-антигенов, в его состав входит липид А, который определяет высокую реактогенность ЛПС. ЛПС обладает широким спектром действия на иммунную систему, он является высокоиммуногенным Т-независимым антигеном и вызывает сильную неспецифическую реакцию иммунокомпетентных клеток (пролиферацию В-клеток, дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, активацию макрофагов, выработку монокинов и т.п.).

Не существует прямой зависимости между токсигенными и антигенными свойствами токсинов, что свидетельствует о различии локализации на молекуле токсина двух участков, ответственных за токсические и антигенные свойства токсина. Инактивированные экзотоксины получили название анатоксинов (токсоидов) и

применяются для изготовления вакцин против столбняка, дифтерии, гангрены, ботулизма, стафилококковой и коклюшной инфекций. Эндотоксины не получили широкого применения в вакцинопрофилактике.

7. Судьба антигена в организме

Распределение антигена в организме при его местном введении можно разделить на несколько стадий: присутствие антигена в участке его введения, поступление его в лимфатические сосуды и лимфатические узлы, лимфу грудного протока и кровь, фиксация антигена в различных органах и его элиминация из организма.

Процесс иммунизации при введении вакцин является многоступенчатым. При местном введении антигена он начинается в участках поступления антигена. Антиген подвергается процессингу и презентации с помощью местных вспомогательных клеток (клеток Лангерганса, дендритных клеток, М-клеток кишечника и т.д.), которые, как предполагается, могут мигрировать в регионарные лимфатические узлы, селезенку, печень и другие органы.

Антиген может способствовать накоплению иммунокомпетентных клеток в участках его введения и регионарных лимфатических узлах благодаря увеличению кровотока и проницаемости кровеносных сосудов в воспаленной ткани. Поступление иммунокомпетентных клеток не зависит от специфичности антигена, они проникают в ткань наряду с другими клетками. Вместе с тем антиген вызывает локальную антигенспецифическую пролиферацию лимфоцитов.

Вторая ступень — регионарные лимфатические узлы. На макрофагах фиксируется примерно 20% вводимой умеренной дозы белкового антигена. Остальная часть антигена поступает через лимфатические сосуды в регионарные лимфатические узлы, затем в грудной проток и кровь. В регионарных лимфатических узлах также происходят интенсивный процесс расщепления антигена, образование пептидов и презентация их лимфоцитам в комплексе с антигенами гистосовместимости. Для этого в лимфатических узлах есть все условия, в них присутствует большое количество дендритных клеток, во вторичных узелках пролиферируют и созревают В-клетки, а в мозговых тяжах находятся Т-клетки. Третья ступень — фиксация антигена в селезенке, печени и других органах, в которых происходит тот же процесс переработки и презентации

medwedi.ru

антигена. Такое трехступенчатое развитие иммунного процесса обеспечивает формирование стойкого иммунитета.

Конечно, характер развития иммунитета зависит от способа введения антигена. При внутривенном введении корпускулярного антигена экспериментальным животным он исчезает из кровотока уже через несколько часов, растворимые антигены сохраняются в крови более длительный срок, в течение нескольких суток, хотя это в значительной степени зависит от вводимой дозы антигена, его молекулярной массы и структурных особенностей антигена. Уменьшение концентрации антигена в крови сопровождается его появлением в органах, прежде всего в селезенке, печени и костном мозгу. Антиген, поступивший в селезенку или печень, может находиться там в течение недель и даже месяцев.

В распределении антигенов вакцины существенное значение имеют тип вакцины (живая, убитая, химическая и др.), наличие сорбента и других адъювантов. При введении живых вирусных вакцин происходит приживление вируса в клетках, что обеспечивает длительную персистенцию антигенного материала в организме привитого и формирование стойкого иммунитета. Вирусные антигены обнаружены в некоторых вирусиндуцированных опухолях, например папилломах. Данные об их образовании и распределении могут иметь существенное значение для разработки противоопухолевых вакцин.

При многих паразитарных заболеваниях (лейшманиозы, лямблиоз, токсоплазмоз) антигены простейших обнаруживаются в крови заболевших нередко в составе иммунных комплексов. Некоторые простейшие, например малярийный плазмодий, имеют сложный путь развития. На различных его стадиях спектр их антигенов может меняться. Это следует учитывать при разработке профилактических и диагностических препаратов. На основании изучения структуры антигенов малярийного плазмодия и клонирования генов разработано несколько вариантов генно-инженерных вакцин, некоторые из них успешно проходят испытания.

8. Конкуренция антигенов

В начале XX столетия существовало мнение о жесткой конкуренции антигенов при их совместном введении и невозможности создания сложных комплексных вакцин. Впоследствии это положение было поколеблено. При правильном подборе вакцинных

штаммов и концентрации антигенов в комплексных вакцинах можно избежать сильного отрицательного действия компонентов вакцин друг на друга. В организме существует огромное разнообразие субпопуляций лимфоцитов, обладающих разными видами специфичности. Практически каждый антиген (даже синтетический, не существующий в мире антиген) может найти соответствующий клон лимфоидных клеток, способных отвечать выработкой антител или обеспечивать формирование эффекторов клеточного иммунитета.

Возможные механизмы конкуренции антигенов

1. Конкуренция низко- и высокомолекулярных антигенов одной и той же специфичности за рецепторы клеток иммунной системы.
2. Конкуренция сильных и слабых антигенов разной специфичности.
3. Конкуренция антигенов на стадии фагоцитоза и процессинга антигена.
4. Конкуренция на уровне иммунорегуляторных клеток — Т-хелперов классов 1 и 2 (Тх1 и Тх2).
5. Интерференция.

Комплексная вакцина не является простой смесью антигенов, установлено взаимное влияние антигенов при их совместном введении. В некоторых случаях иммуногенность моновакцины падает, если ее включить в состав комплексного препарата. Наиболее четко взаимное влияние антигенов проявляется при наличии в вакцине сильных и слабых в антигенном отношении компонентов или в случае превалирования доз одних антигенов над содержанием других. Это обусловлено прежде всего неспецифическими факторами, действующими на разных стадиях иммунного ответа.

Реакция иммунной системы на комплексную вакцину в значительной степени отличается от иммунного ответа на моновакцины. Конкуренция антигенов возникает на стадии фагоцитоза и переработки антигена во вспомогательных клетках (микрофагах, дендритных клетках и др.). Специфичность реакции вспомогательных клеток по отношению к отдельным видам антигенов слабо выражена, она носит групповой характер и связана с экспрессией антигенов гистосовместимости I и II классов. Способность вспомогательных клеток фагоцитировать (пиноцитировать) антиген и расщеплять их до фрагментов, узнаваемых Т-клетками, влияет на силу иммунного ответа. Скорость такого процессинга неодинакова

medwedi.ru

у разных групп вакцин (живых, убитых, химических) и у антигенов, принадлежащих к одной и той же группе препаратов.

Прямое отношение к конкуренции антигенов и иммунорегуляции имеют лимфоциты-хелперы Тх1 и Тх2. Тх1 регулируют клеточный иммунитет, Тх2 — образование антител. Стимуляция одного вида клеток под влиянием какого-либо антигена может сопровождаться угнетением активности другого вида хелперов, регулирующих иммунный ответ к другому антигену. Это влияние неспецифично и осуществляется за счет медиаторов иммунного ответа (интерферонов, интерлейкинов и др.). Кроме того, существует функциональная супрессия иммунного ответа, которая зависит от способности микробных антигенов вызывать выделение неспецифических супрессорных факторов из клеток, секрецию простагландина из макрофагов и т.п.

В конкуренции антигенов немаловажное значение имеют физико-химические особенности вводимых антигенов. Конкуренция антигенов в значительной степени уменьшается, если антигены вводить одновременно, но в разные участки тела. Взаимное влияние вакцин при последовательном их введении учитывается в практике вакцинопрофилактики. Некоторые вакцины не рекомендуется вводить одновременно, интервал между инъекциями разных вакцин (и даже одной и той же вакцины) не должен быть менее 1 мес. При одновременном применении вакцин их смешивание не допускается, вакцины должны вводиться разными шприцами в разные участки тела.

4 ГЛАВА ИММУННАЯ СИСТЕМА

Иммунная система состоит из органов, клеток и их продуктов, принимающих участие в развитии иммунитета. Иммунокомпетентные клетки распределяются практически по всем органам, концентрируясь в лимфоидных органах (тимусе, лимфатических узлах, миндалинах, лимфоидных образованиях кишечника, селезенке).

1. Органы иммунной системы

В органах иммунной системы происходят созревание клеток, приобретение ими иммунокомпетентности и образование клеток иммунологической памяти. Органы иммунной системы делятся на центральные и периферические. К центральным органам относятся костный мозг, тимус (у позвоночных), сумка (бурса) Фабриция (у птиц), пейеровы бляшки (у млекопитающих). К периферическим органам относятся лимфатические узлы, селезенка, кровеносная система и лимфа.

Стволовая клетка костного мозга является родоначальником всех иммунокомпетентных клеток, расселяющихся по различным органам. Стволовые клетки дифференцируются в Т- и В-лимфоциты, моноциты, эритроциты, мегакариоциты, сегментноядерные лейкоциты (рис. 1).

Тимус достигает наибольшего размера к 10–12 годам жизни человека, а к 30 годам атрофируется, но не полностью. Клетки, попавшие из костного мозга в тимус, мигрируют из коры тимуса в мозговой слой. Одновременно происходят интенсивное деление клеток и их гибель. В мозговой зоне расположены тельца Гассаля, состоящие из концентрически расположенных эпителиальных клеток. В центре телец происходит гибель клеток с замещением их вновь образованными наружными клетками.

Дифференцировка клеток-предшественников в Т-лимфоциты осуществляется под влиянием гормонов тимуса. Удаление тимуса в раннем возрасте или его гипофункция ведут к ослаблению иммунного ответа.

medwedi.ru

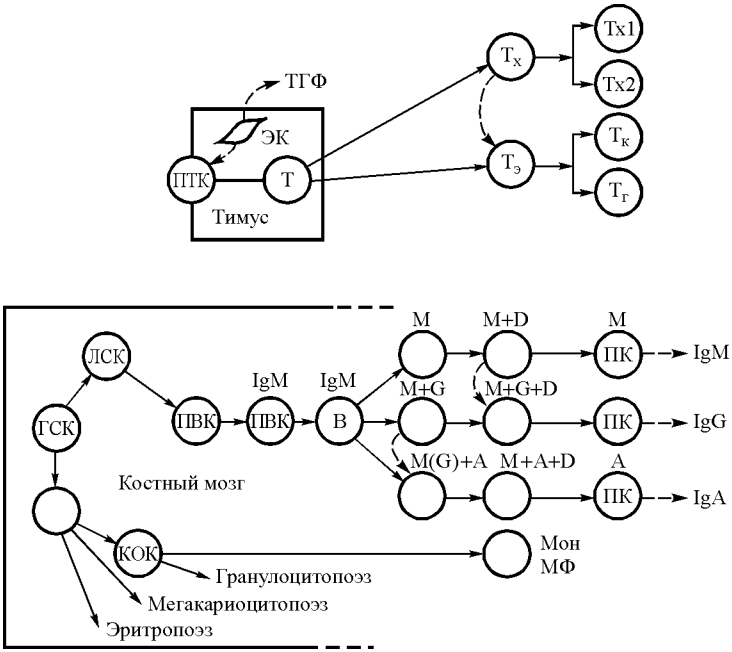


Рис. 1. Развитие иммунной системы человека в онтогенезе.
В — В-лимфоцит; ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка; КОК — колониеобразующая клетка; ЛСК — лимфоидная стволовая клетка; M, G, D, A — иммуноглобулиновые рецепторы; Мон — моноцит; МФ — макрофаг; ПВК — предшественник В-клеток; ПК — плазматическая клетка; ПТК — предшественник Т-клеток; Т — Т-лимфоцит; $Т_э$ — Т-эффектор; $Т_к$ — Т-киллер; ТГФ — тимусный гуморальный фактор; ЭК — эпителиальная клетка тимуса.

Сумка Фабриция является источником В-клеток. Ее удаление приводит к торможению антителообразования. Как и тимус, сумка подвергается инволюции, после 2 мес жизни у цыплят функцию бурсы берут на себя костный мозг и селезенка. Млекопитающие лишены сумки Фабриция, ее функцию выполняют лимфоидные образования кишечника.

Во вторичных органах иммунной системы (лимфатических узлах, селезенке) существуют специальные участки лимфоидной ткани, ответственные за развитие клеточного и гуморального иммунитета. С клеточным иммунитетом связаны перифолликулярная область и глубокие слои коры лимфатических узлов и периартериолярные участки селезенки, а при гуморальном иммунитете морфологические изменения появляются прежде всего в зародышевых

центрах, субкапсулярной области и мозговом слое лимфатических узлов, в красной пульпе и периферической белой пульпе селезенки.

2. Клетки иммунной системы

В развитии антиинфекционного иммунитета участвуют все основные группы иммунокомпетентных клеток. Каждая из этих групп делится на подгруппы (субпопуляции), обеспечивающие многообразие проявлений иммунитета: вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса и др.), макрофаги-эффекторы, Т-хелперы, Т-эффекторы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-хелперы, В-клетки-продуценты антител, плазматические клетки, О-лимфоциты, L-лимфоциты, К-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (ЕК-клетки), клетки памяти.

Определение таких групп клеток стало возможным с помощью моноклональных антител, которые взаимодействуют с белковыми структурами (маркерами), расположенными на поверхности отдельных клеток. Каждая субпопуляция клеток имеет свой набор маркеров, один и тот же маркер может быть обнаружен на нескольких видах клеток.

2.1. Вспомогательные клетки

Клетки, способные перерабатывать и представлять антиген лимфоцитам, носят название вспомогательных или дополнительных. К этой группе клеток относятся макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, В-клетки и даже Т-лимфоциты. Функцию антигенпредставляющих клеток могут выполнять клетки, не относящиеся к классу иммунокомпетентных, например эндотелиальные клетки, несущие на своей поверхности продукты генов главного комплекса гистосовместимости (ГКТ).

Среди макрофагов различают циркулирующие (моноциты) и оседлые клетки. Макрофаги играют центральную роль в антиинфекционном иммунитете. Они секретируют компоненты комплемента, факторы свертывания крови, фибронектин, трансферрин, α_2-макроглобулин, простагландин, лейкотриены, продукты «кислородного взрыва», лизоцим и ряд других ферментов (эластазу, липазу и др.), цитокины и даже гормоны, например АКТГ.

Макрофаги фагоцитируют инфекционный материал, оказывают цитостатическое действие на возбудителя, вырабатывают медиаторы иммунитета и являются в свою очередь клетками-мишенями для

medwedi.ru

лимфокинов. Макрофаги и другие вспомогательные клетки расщепляют антиген и представляют фрагменты антигена Т-клеткам в контексте с антигенами гистосовместимости I и II классов. Фагоцитоз характерен не только для неспецифической антиинфекционной резистентности, он является неотъемлемой частью приобретенного иммунитета.

Макрофаги испытывают сильное влияние различных бактериальных веществ, особенно бактериального ЛПС, который активирует эти клетки, усиливая адгезию, фагоцитарную активность, секрецию лизосомальных ферментов. Мощным стимулом фагоцитарной активности макрофагов является их опсонизация иммуноглобулинами G и E благодаря наличию на поверхности макрофагов Fc-рецепторов. Макрофаги несут также рецепторы для компонентов комплемента.

Макрофаги являются киллерами в отношении клеток-мишеней, инфицированных вирусом. Они обеспечивают резистентность организма в начальной стадии инфекции, в более поздние сроки активную роль играют Т-клетки (Т-киллеры и Т-эффекторы ГЗТ).

Макрофаги секретируют несколько десятков растворимых продуктов, в том числе чрезвычайно важные для иммунитета монокины — интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерферон (ИФ). Сами макрофаги испытывают влияние различных лимфокинов: фактора торможения миграции макрофагов, факторов адгезии, агрегации и др. Все это направлено на ограничение распространения возбудителя, его инактивацию и удаление из организма чужеродного материала.

Сильными антигенпредставляющими свойствами обладают дендритные клетки. Они находятся в крови и различных органах, преимущественно лимфоидных, составляют менее 1% от всех ядерных клеток и имеют костномозговое происхождение. Количество дендритных клеток периферической крови человека составляет 0,1–0,5%, они экспрессируют HLA-DR-антигены и общие лейкоцитарные антигены, лишены фагоцитарной активности, не имеют иммуноглобулина, эстеразы, пероксидазы, азурофильных гранул, Fc-рецепторов и рецепторов к нейраминидазе.

Дендритные клетки селезенки находятся в Т-зависимой зоне. Они простирают свои отростки между Т-клетками. Особый вид дендритных клеток, названных вуалевидными, обнаружен в лимфе и паракортикальной области лимфатических узлов. Предполагается, что такие клетки являются переносчиками антигена из кожи в лимфоидные органы. Вуалевидные клетки человека несут Fc- и

С3-рецепторы. В фолликулах лимфатических узлов и зародышевых центрах селезенки находятся дендритные фолликулярные клетки, которые связывают иммунный комплекс и играют ведущую роль в формировании гуморального иммунного ответа.

К дендритным клеткам относятся клетки Лангерганса, которые выполняют роль вспомогательных клеток при иммунных реакциях, развивающихся в коже и слизистой оболочке. В табл. 5 приведены сравнительные признаки макрофагов, дендритных клеток и клеток Лангерганса. Деление клеток на группы, у которых присутствует (+) или отсутствует (–) тот или иной признак, является весьма относительным.

Таблица 5. Сравнительные признаки макрофагов, дендритных клеток и клеток Лангерганса

Признаки	Макрофаги	Дендритные клетки	Клетки Лангерганса
Адгезивность	+	+	–
Fc-рецепторы	+	+	+
С3-рецепторы	+	–	+
Антигены гистосовместимости	+	+	+
β_2-Микроглобулин	+	+	+
Фагоцитоз	+	–	–
Пиноцитоз	+	+	–
Лизосомальная активность	+	–	–
Аденозинтрифосфатазная активность мембран	+	–	+

2.2. Т-лимфоциты

Иммунная система содержит $2 \cdot 10^{12}$ лимфоцитов. Различают 3 основных класса лимфоцитов: Т-клетки, В-клетки и нулевые клетки. Частота встречаемости Т-клеток, специфичных к микробным эпитопам, которые содержат не более 15 аминокислот, составляет около $1 \cdot 10^{-5}$–$1 \cdot 10^{-6}$. Содержание Т- и В-клеток в крови и органах представлено в табл. 6.

Т-лимфоциты отличаются от В-лимфоцитов и других клеток присутствием на их поверхности характерных для Т-лимфоцитов антигенов (маркеров), выявляемых с помощью моноклональных антител. Эти маркеры, как и маркеры других клеток, меняются в течение онтогенеза, физиологического состояния клетки,

medwedi.ru

Таблица 6. Содержание (в % от общего количества лимфоцитов) субпопуляций лимфоцитов в крови и органах человека

Органы и кровь	В-клетки	Т-клетки	$CD4^+$-клетки	$CD8^+$-клетки
Костный мозг	10–12	1–4	2,6	2,3
Тимус	—	96–98	8–10	4,6
Селезенка	40–50	25–32	20–25	10–12
Лимфатические узлы	35–40	55–65	30–40	15–20
Кровь	13–18	60–70	35–50	20–25

ее дифференцировки или активации антигеном. Маркер CD4+ характерен для индукторов и хелперов, антиген CD8+ — для киллеров. Соотношение CD4+/CD8+ является одним из параметров оценки состояния иммунной системы. У здорового человека это соотношение более 1, при иммунодефицитных состояниях в большинстве случаев менее 1.

Различают два класса Т-хелперов: Тх1 и Тх2. Тх1 контролируют иммунный ответ, направленный против внутриклеточных возбудителей инфекций, они стимулируют развитие ГЗТ, различные цитотоксические реакции, а также выработку IgG2α. Тх1 образуют ИФ, ИЛ-2, фактор некроза опухолей α, β (ФНОα, β), гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Тх2 активно участвуют в защите от внеклеточных возбудителей инфекций, они обеспечивают развитие гуморального иммунитета, стимулируют развитие немедленной гиперчувствительности и образование IgE, но слабо действуют на выработку IgG2α. Тх2 образуют ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ. Существуют и Тх0, из которых образуются Тх1 и Тх2.

Результаты изучения рецепторного аппарата Т-клеток ставят под сомнение существование самостоятельной субпопуляции Т-супрессоров. Предполагается, что супрессия, возникающая при толерантности и в ходе нормального иммунного ответа, зависит от функционального состояния нескольких субпопуляций клеток.

Важную роль в развитии клеточного иммунитета при вирусных инфекциях играют специфические цитотоксические Т-лимфоциты. Такие Т-киллеры появляются через несколько дней после заболевания и достигают максимума через неделю. На более ранних сроках в процессах киллинга пораженных клеток-мишеней

участвуют ЕК-клетки, действие которых, в отличие от цитотоксических Т-клеток, неспецифично.

Механизм клеточного киллинга связан с проникновением в мембрану клеток-мишеней молекул, вызывающих усиление проницаемости мембраны и образование пор, с «прожиганием» мембраны метаболитами кислорода и введением в клетку цитотоксических факторов (лимфотоксина и др.).

Эффекторные клетки иммунного ответа (плазматические клетки, Т-эффекторы ГЗТ, Т-киллеры) имеют сравнительно короткий период жизни. Основу длительного иммунитета, в том числе поствакцинального, составляют клетки иммунной памяти.

2.3. В-лимфоциты

В-клетки получили свое название от сумки Фабриция (Bursa Fabricius) птиц. В-клетки мигрируют из костного мозга через кровь во все лимфоидные органы, за исключением тимуса. В лимфоидных органах В-клетки превращаются через ряд промежуточных форм в плазматические клетки. Плазматические клетки являются короткоживущими, основная их функция — синтез и секреция антител.

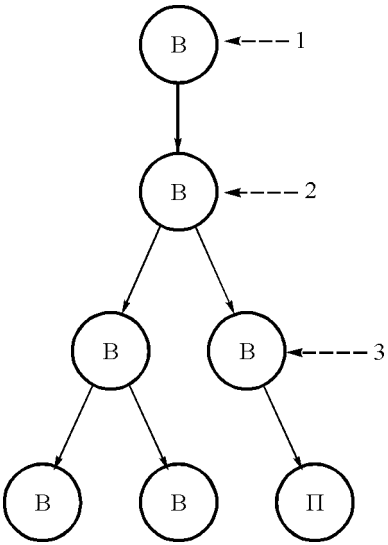


Рис. 2. Трехсигнальная система развития антителообразующих клеток. 1 — сигнал активации; 2 —сигнал пролиферации; 3 — сигнал дифференцировки; В — В-клетки; П — плазматическая клетка. Пунктирная линия — действие растворимых факторов; линия — клеточные превращения.

Частота встречаемости В-клеток, специфичных к вирусному или бактериальному эпитопу, состоящему из 8–15 аминокислот, составляет $1 \cdot 10^{-4}$–$1 \cdot 10^{-5}$. Предполагается, что для превращения В-клеток в плазматические клетки, секретирующие Ig, требуются сигналы активации, пролиферации и дифференцировки (рис. 2). В качестве сигналов могут выступать различные растворимые факторы (антиген, ЛПС, анти-Ig, цитокины и др.). Эта система достаточно условна, так как во многих случаях один и тот же фактор способен вызывать пролиферацию и дифференцировку клеток.

medwedi.ru

При иммунном ответе появляются сначала антитела класса IgM. У новорожденных первые антитела также относятся к этому классу. На В-клетках IgM находится в виде мономеров, а в сыворотке крови — в виде пептомеров с мол. м. 950 000 кД. Большая часть В-клеток переключается с экспрессии IgM и IgD на экспрессию иммуноглобулинов других изотипов (IgG, IgA и IgE). Такие клетки могут экспрессировать до 3 изотипов, например IgM, IgD и IgA.

2.4. Другие виды лимфоцитов

Существует две группы лимфоцитов, отличающихся от типичных Т- и В-лимфоцитов. К первой группе относятся О-, L- и К-лимфоциты, способные вызывать антителозависимый лизис клеток-мишеней, ко второй ЕК-лимфоциты, обладающие иным механизмом цитотоксического действия.

О-лимфоциты не имеют маркеров, характерных для Т- и В-лимфоцитов. Они не прилипают к стеклу и не обладают фагоцитарной активностью. Фракция О-лимфоцитов неоднородна. Предполагается, что в нее могут входить Т- и В-лимфоциты, находящиеся на различных стадиях дифференцировки или она является отдельной малоизученной субпопуляцией клеток.

L-лимфоциты несут лабильные Fc-рецепторы, которые способны слущиваться в среду при 37 °С. При 4 °С L-лимфоциты связывают антитела класса IgG и вызывают антителозависимый лизис клеток, несущих на своей поверхности соответствующий антиген. Возможно, L-лимфоциты относятся к клеткам В-ряда.

К-лимфоциты отличаются от цитотоксических лимфоцитов тем, что специфичность их действия определяется не свойствами самих клеток, а зависит от специфичности антител, фиксированных на клетке-мишени. К-лимфоциты имеют Fc-рецепторы для IgG. Все субклассы, преимущественно IgG1, IgG2 и IgG3, индуцируют киллерное действие К-лимфоцитов. Природа К-лимфоцитов недостаточно изучена. Возможно, они составляют гетерогенную популяцию клеток с высокой плотностью Fc-рецепторов или являются ранними формами В-клетки, так как способны отвечать на В-клеточные митогены.

ЕК-клетки не являются антигенспецифическими клетками, вызывают независимый от антител и комплемента лизис клеток-мишеней, распознают свои клетки-мишени без участия антигенов гистосовместимости и относятся к факторам естественной резистентности.

В каждой из указанных групп клеток существуют многочисленные субпопуляции, отличающиеся по функциональным свойствам и клеточным маркерам. Вместе с тем исключительная гетерогенность клеточных структур и функциональных свойств клеток не является истинным отражением многообразия субпопуляций клеток; одна и та же клетка в процессе дифференцировки меняет экспрессию своих мембранных структур и свою функцию.

medwedi.ru

5 ГЛАВА АНТИТЕЛА

1. Строение и синтез антител

Антитела играют решающую роль в развитии иммунитета при многих инфекциях, при которых уровень циркулирующих антител является показателем защиты. Это прежде всего касается инфекций с ярко выраженным токсическим компонентом. Антитоксические иммуноглобулины являются хорошим средством профилактики и лечения столбняка, бешенства, гангрены, дифтерии, стафилококковых инфекций, клещевого энцефалита.

Мономерные антитела состоят из 4 цепей: 2 идентичных тяжелых (мол. м. 50–70 кД) и 2 идентичных легких цепей (мол. м. 20 кД), связанных дисульфидными связями. Каждая цепь состоит из вариабельной и константной областей (доменов). Легкая цепь содержит один вариабельный и один константный домен, в состав тяжелой цепи входит 4 или 5 доменов в зависимости от класса тяжелых цепей.

Разные классы иммуноглобулинов отличаются друг от друга по интенсивности синтеза и скорости распада. Иммуноглобулины синтезируются на полирибосомах, легкие и тяжелые цепи строятся сразу, начиная с N-конца. В сборке молекул иммуноглобулина из полипептидных цепей участвуют иммуноферментные системы эндоплазматической сети. При прохождении через аппарат Гольджи иммуноглобулин присоединяет углеводные компоненты.

Клетка, образующая антитела одной специфичности, способна переключать синтез антител с IgM на IgG и, вероятно, на IgA без изменения специфичности. При этом могут появляться клетки, несущие одновременно иммуноглобулины двух изотипов.

Получены первые искусственные антитела, представляющие собой слепки поверхности антигена. Матрица антител состоит из циклодекстрина, молекулы которого скреплены особыми мостиками.

2. Функции антител

Основной функцией антител является специфическое связывание антигена. Существует несколько групп антител, различающихся по характеру действия в механизмах антиинфекционного иммунитета:

- антитела, нейтрализующие бактериальные токсины;
- вируснейтрализующие антитела, препятствующие прикреплению вируса к клетке;
- антитела, оказывающие цитотоксическое действие на вируссодержащие клетки в присутствии комплемента;
- антитела, вызывающие гибель (лизис) микроба с участием комплемента;
- антитела, опсонизирующие возбудителя и подавляющие его ферментную систему;
- антитела, опсонизирующие макрофаги и усиливающие фагоцитоз;
- антитела, образующие с растворимым антигеном комплекс, который вызывает повышение проницаемости сосудов и появление признаков острого воспаления;
- антитела, усиливающие цитотоксическое действие полиморфноядерных лейкоцитов по отношению к гельминтам.

Антитела вызывают преципитацию и флоккуляцию растворимых бактериальных продуктов, агглютинацию и агломерацию корпускулярных антигенов (вирусов, бактерий, спирохет, простейших). На мембране спирохет, трипаносом и вибрионов фиксируются комплексы иммуноглобулина и комплемента, что вызывает адсорбцию тромбоцитов. Такие возбудители задерживаются в лимфоидной ткани и быстрее исчезают из циркуляции. Антитоксин нейтрализует токсин, препятствуя действию токсина на чувствительную к нему ткань. IgM- и IgG-антитела при участии комплемента могут лизировать бактерии, спирохеты, трипаносомы и даже вирусы.

Антитела оказывают опсонизирующее действие на все антигены, включая спирохеты, трипаносомы, плазмодии малярии, лейшмании, токсоплазмы. Влияние антител на возбудителя прекращается, если он проникает в клетку, а его антигены не экспрессируются на поверхности клетки.

Взаимодействие антител с антигеном является активным процессом, возникающая связь обладает достаточной прочностью. Различают авидность (жадность) и аффинитет (сродство) антител.

medwedi.ru

В процессе развития иммунитета аффинитет образующихся антител, как правило, увеличивается. 7S-антитела обладают большим аффинитетом, чем 19S-антитела. Наоборот, антитела, имеющие больше активных центров, обладают более выраженной авидностью по сравнению с 7S-антителами. Одна и та же иммунная сыворотка крови может содержать набор антител с различной степенью авидности.

Антитела могут усиливать или ослаблять иммунитет. Комплекс антиген — антитело, содержащий избыток антигена, оказывает стимулирующее действие, а комплекс с избытком антител вызывает супрессивный эффект. IgG1-антитела усиливают клеточный иммунитет, действуя синергично с иммунными лимфоцитами, а IgG2-антитела, наоборот, обладают блокирующими свойствами. Антитела могут быть причиной аллергических и аутоиммунных осложнений.

3. Гетерогенность и специфичность антител

Отличительной чертой антител является их гетерогенность. Антитела разделены на 5 классов и 8 подклассов. Они гетерогенны по своим физико-химическим, биологическим свойствам и прежде всего по своей специфичности. Последняя связана с вариабельностью аминокислотного состава в V-областях молекулы антитела. Активные центры антител, способные взаимодействовать с антигеном, расположены в Fab-фрагментах. В образовании активных центров участвуют вариабельные отрезки легких и тяжелых цепей. IgG-, IgA- и IgE-антитела имеют по 2 активных центра, IgM-антитела — по 10 центров.

Гетерогенность антител связана также с тем, что иммуноглобулины содержат 3 вида антигенных детерминант: изотипические, характеризующие принадлежность иммуноглобулина к определенному классу; аллотипические, соответствующие аллельным вариантам иммуноглобулина; идиотипические, отражающие индивидуальные особенности иммуноглобулина. Система идиотип–антиидиотип составляет основу так называемой сетевой теории Ерне.

Многочисленные бактериальные и вирусные антигены вызывают стимуляцию клона клеток с рецепторами, несущими соответствующий идиотип. Образующиеся антитела с этим идиотипом вызывают стимуляцию другого клона лимфоцитов с признаками

антиидиотипа. Система идиотип–антиидиотип функционирует в организме и без антигена. Антиген лишь усиливает одно звено системы, связанное с идиотипом, и выводит ее из состояния равновесия. Через определенный период времени происходит образование антител с антиидиотипом и равновесие восстанавливается, но уже на другом уровне.

Антиидиотипические антитела являются мощным инструментом регуляции иммунного ответа. Вследствие сходства структуры детерминанты антигена и соответствующего антиидиотипа (оба они комплементарны идиотипу) антиидиотипические антитела способны вызвать такой же иммунный ответ, как и антиген. В будущем антиидиотипические антитела могут быть использованы в качестве основы для создания вакцин.

Различают полные и неполные антитела. Неполные, или моновалентные, антитела отличаются от обычных (полных) антител тем, что имеют лишь один активный центр, второй центр у таких антител не работает. Такие антитела могут взаимодействовать с антигеном, блокировать его, но не вызывают агрегацию антигена. Реакция между неполными антителами и антигеном не сопровождается макроскопическими феноменами.

Существуют нормальные (естественные) антитела к некоторым возбудителям. Это преимущественно IgM-антитела, а также IgG- и IgA-антитела. Естественные антитела могут возникать благодаря наличию перекрестных антигенных свойств между патогенными и непатогенными микробами.

4. Классы иммуноглобулинов

Основные свойства иммуноглобулинов человека представлены в табл. 7.

IgG-антитела играют главенствующую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях. Они вызывают гибель возбудителя с участием комплемента и опсонизируют фагоцитарные клетки, IgG проникают через плаценту и создают антиинфекционный иммунитет у новорожденных. Важнейшей функцией IgG является нейтрализация бактериального экзотоксина, который благодаря малой молекулярной массе способен быстро проникать в межсосудистую ткань. IgG-антитела участвуют во многих иммунологических реакциях, наиболее активны в реакции преципитации и связывании комплемента (табл. 8).

medwedi.ru

Таблица 7. Основные свойства иммуноглобулинов человека

Свойства и признаки иммуноглобулинов	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Мол. м.	150 000	900 000 в сыворотке крови — 170 000	385 000	200 000	185 000
Тяжелая цепь	γ	μ	α	ε	σ
Субклассы и их содержание, %	IgG1 – 77 IgG2 – 11 IgG3 – 9 IgG4 – 3	IgM1 – 65 IgM2 – 35	IgA1 – 30 IgA2 – 10		
Константа седиментации	6,7S	19S	7S (мономер)	8S	6,6S
Концентрация в сыворотке крови, мг/мл	8–16,8	0,5–1,9	1,4–4,2	0,00005–0,0003	0,03–0,4
Количество от общего содержания Ig, %	80	6	13	0,002	0–1
Синтез в день, мг/кг	13–30	3–17	3–50	0,02	1–5
Скорость катаболизма, % в день	4–7	14–25	14–34	До 90	18–60
Период полураспада, дни	20–28	4–8	4–5	В сыворотке крови 2–3 дня, в коже 9–14 дней	2–8
Проникновение через плаценту	+	–	–	–	–
Устойчивость к меркаптоэтанолу, цистеину	+	–	±	+	+
Основное биологическое значение	Основной класс Ig, обеспечивающий развитие иммунитета	Антитела, образующиеся на ранних сроках иммунизации	Основной вид Ig, участвующий в местном иммунитете	Участвует в аллергических реакциях	Участвует в аутоиммунных процессах

Таблица 8. Участие антител различных классов в иммунных реакциях

Реакции	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Преципитация	+	+	±	–	–
Агглютинация	+	+	+	–	–
Нейтрализация токсинов	+	±	+	–	–
Нейтрализация вирусов	+	+	+	–	±
Лизис бактерий	+	+	+	–	–
Опсонизация	+	+	+	–	–
Связывание комплемента	+	+	±	–	±
Аллергические:					
анафилактические	+	–	–	+	–
цитотоксические	+	+	+	–	–
иммунокомплексные	+	+	–	–	–

Примечание. + иммуноглобулин участвует в реакции,
– не участвует.

IgM появляется у плода раньше других иммуноглобулинов и активно участвует в антиинфекционной защите. Антитела этого класса способны агглютинировать бактерии in vitro, вызывают нейтрализацию вирусов и активируют комплемент, играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, в активации фагоцитарной деятельности клеток. Значительное повышение содержания IgM в крови наблюдается при ряде инфекций. Высокий уровень IgM у новорожденных является показателем внутриутробного заражения возбудителями краснухи, сифилиса, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции. IgM-антитела в несколько сотен раз активнее IgG-антител в реакциях агглютинации и лизиса. В этой фракции сосредоточены антитела к эндотоксинам грамотрицательных бактерий.

Молекула IgA представляет собой димер, мономеры которого соединены J-цепью. IgA является секреторным иммуноглобулином, он содержится в молоке, молозиве, слюне, в слезном, бронхиальном, желудочно-кишечном секрете, желчи, моче. В состав IgA входит секреторный компонент, который повышает устойчивость IgA к действию ферментов, состоит из нескольких полипептидов и присутствует в свободном виде в секретах молочных и слюнных желез. IgA-антитела участвуют в механизмах развития местного иммунитета, они препятствуют прикреплению бактерий к слизистой оболочке, нейтрализуют энтеротоксин, активируют комплемент и процесс фагоцитоза.

medwedi.ru

Молекулы IgE и IgD являются мономерами. К IgE относится основная масса аллергических антител-реагинов. Уровень IgE значительно повышается у больных аллергией и у людей, зараженных гельминтами. IgD-антитела также принимают участие в развитии местного иммунитета, обладают антивирусной активностью, в редких случаях активируют комплемент. Предполагается, что IgD принимает участие в дифференцировке В-клеток, способствует развитию антиидиотипического ответа, участвует в развитии аутоиммунных процессов.

Основное количество IgM и IgD находится в плазме, IgG и IgA распределяются примерно одинаково между плазмой и межсосудистой тканью. IgG проходит через плаценту к плоду благодаря особенностям строения Fc-фрагмента. К моменту родов концентрация IgG у плода достигает максимума, однако быстро снижается. В связи с этим в 3–4-месячном возрасте ребенок наименее устойчив к инфекционным заболеваниям.

Определение антител различных классов в сыворотке крови имеет важное значение для диагностики инфекционного заболевания. Широко используется метод парных сывороток, взятых в начале болезни и через 2–3 нед для серологического подтверждения перенесенной инфекции. IgM-антитела появляются в остром периоде заболевания, IgG-антитела образуются в более поздние сроки и длительно присутствуют в сыворотке крови переболевших лиц.

Реакция взаимодействия антител с возбудителями, их продуктами или фракциями проявляется в виде многочисленных феноменов (агглютинации, преципитации, нейтрализации, лизиса, цитотоксичности, связывания комплемента, специфической задержки реакции, опсонизации и т.п.). На этих феноменах основаны реакции определения антител к конкретным видам возбудителей. Нет достаточных доказательств, что многочисленные феномены, возникающие между антителами и возбудителями инфекций in vitro, действительно происходят в условиях in vivo. Возможно, роль многих из них сводится к опсонизации возбудителя и усилению фагоцитоза — основному механизму антиинфекционного иммунитета.

Глава 6

МЕДИАТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Медиаторы иммунного ответа (цитокины) — вещества белковой природы, которые образуются в клетках, преимущественно в иммунокомпетентных, и являются средством клеточного взаимодействия, иммунологическим языком общения клеток друг с другом (табл. 9). Они обеспечивают тесную оперативную функциональную связь между разными группами клеток и образуют цитокиновую сеть, отдельные звенья которой могут обладать синергизмом или антагонистическими свойствами.

Период изучения медиаторов имеет сравнительно короткую историю, но уже сейчас описано более 100 различных цитокинов, составляющих самостоятельную систему регуляции иммунной системы. Практически все описанные медиаторы участвуют в развитии антиинфекционного иммунитета. Микроорганизмы вмешиваются в цитокиновую сеть регуляции иммунного ответа. Многие из них способны связывать, разрушать цитокины и подавлять их синтез, обеспечивая благоприятные условия для развития инфекционного процесса.

Таблица 9. Природа и свойства цитокинов

Природа	Гетерогенная группа белковых веществ
Мол. м.	Преимущественно 15–30 кД
Действие	Неспецифично
Функции	Обеспечение функциональной связи между различными группами клеток. Стимуляция и супрессия пролиферации, миграции, функциональной активности, апоптоза клеток
Клетки-продуценты и клетки-мишени	Любые клетки, преимущественно клетки иммунной системы
Стимуляторы образования цитокинов	Антигены и все факторы, активирующие клетки
Основные процессы, на которые действуют цитокины	Иммунный ответ, гемопоэз, воспаление
Физиологическое значение	Факторы естественной резистентности и приобретенного иммунитета

medwedi.ru

1. Природа и классификация цитокинов

Система медиаторов связана не только с иммунитетом, она имеет более широкое биологическое значение — она поддерживает определенный уровень пролиферации, дифференцировки и активации многих видов (возможно, любых) клеток. Цитокины играют существенную роль во всех физиологических процессах, включая развитие и старение организма.

2. Особенности цитокиновой сети

Особенности цитокиновой сети следующие:

- Многообразие цитокинов.
- Взаимозаменяемость (дублирование) цитокинов.
- Устойчивость цитокиновой сети.
- Каскадный характер образования цитокинов.
- Существование ранних и поздних цитокинов.
- Наличие антагонистов у цитокинов.
- Одна и та же субпопуляция клеток способна вырабатывать несколько цитокинов.
- Одни и те же клетки-мишени способны связывать несколько цитокинов.
- На клетках-мишенях существуют специальные акцепторы для цитокинов.
- Неспецифический характер действия цитокинов.
- Общебиологическое значение цитокинов.

Медиаторы иммунного ответа классифицируются по органам, в которых они образуются, клеткам-продуцентам и клеткам-мишеням, характеру своего действия, физико-химическим свойствам, фазам и видам иммунного ответа, на которые они действуют (табл. 10).

Классификация цитокинов

ИФ-α, β, γ.
ИЛ-1–18.
ФНОα, β.

Колониестимулирующие цитокины и гемопоэтины (гранулоцит-колониестимулирующий фактор — Г-КСФ, ГМ-КСФ и др.).

Хемокины (хемоаттрактанты для макрофагов и гранулоцитов).

Ростовые факторы (фактор роста эпидермальных клеток, фибробластов и др.).

Пептиды, обладающие свойствами цитокинов.

Таблица 10. Основные медиаторы иммунного ответа

Медиатор	Главные клетки-продуценты	Молекулярная масса, кД	Основные функции
ИЛ-1α, ИЛ-1β	Макрофаги, моноциты, В-клетки	17,5	Стимулируют Т-, В- и ЕК-клетки
ИЛ-2	Т-клетки (Тх0, Тх1)	15–20	Стимулирует рост и дифференцировку Т- и В-клеток
ИЛ-3	Т-клетки (Тх2), тучные клетки	15–28	Стимулирует гемопоэтические клетки-предшественники
ИЛ-4	Т-клетки (Тх2), базофилы, тучные клетки	15–20	Стимулирует рост Т- и В-клеток, ингибирует ИЛ-1α и ИЛ-1β
ИЛ-5	Т-клетки (Тх2), тучные клетки	21,5	Стимулирует дифференцировку В-клеток и хемотаксис эозинофилов
ИЛ-6	Т-клетки, моноциты, макрофаги, фибробласты	21–28	Индуцирует созревание мегакариоцитов, стимулирует гепатоциты
ИЛ-7	Костномозговые стромальные клетки	25	Стимулирует рост пре-В- и пре-Т-клетки
ИЛ-8	Моноциты, макрофаги, Т-клетки, фибробласты	8–10	Усиливает хемотаксис нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов
ИЛ-9	Т-клетки	32–39	Стимулирует Т-клетки, тучные клетки, мегакариоциты
ИЛ-10	Моноциты, макрофаги, Т-клетки (Тх0, Тх2), В-клетки	19	Стимулирует В-клетки, тучные клетки, подавляет функцию макрофагов и пролиферацию Т-клеток
ИЛ-11	Фибробласты	20–23	Стимулирует образование мегакариоцитов
ИЛ-12	В-клетки, моноциты, макрофаги	75 (димер)	Стимулирует индукцию и созревание Т-клеток (Тх1), активирует ЕК-клетки
ИЛ-13	Т-клетки (CD4, CD8)	12	Стимулирует рост В-клеток
ИЛ-14	Т-клетки	25	Индуцирует дифференцировку активированных В-клеток

medwedi.ru

Продолжение табл. 10

ИЛ-15	Моноциты, фибробласты	14–15	Стимулирует Т- и ЕК-клетки
ИЛ-16	Т-лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы	15	Хемоаттрактант для CD4-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов
ИЛ-17	CD4 Т-клетки памяти	15	Индуцирует выработку цитокинов клетками эпителия, эндотелия и фибробластами
ИЛ-18	Активированные макрофаги	17,5	Индуцирует продукцию ИФ-γ Т-лимфоцитами и ЕК-клетками, усиливает дифференцировку Тх1
ИФ-α	Моноциты, макрофаги, Т-, В-клетки	16–27	Стимулирует ЕК-клетки, макрофаги, В-клетки и экспрессию антигенов ГКГ
ИФ-β	Фибробласты, моноциты, макрофаги	20	То же
ИФ-γ	Т-клетки (Тх0, Тх1)	17	Стимулирует моноциты, макрофаги, В-клетки и экспрессию антигенов ГКГ, ингибирует клеточную пролиферацию
ФНОα	Моноциты, макрофаги, Т-клетки (Тх1), нейтрофилы, ЕК-клетки	17	Стимулирует лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, разрушает инфицированные и трансформированные клетки
ФНОβ (он же лимфотоксин α — ЛТ-α)	Т-клетки (Тх1)	20	То же
ЛТ-β	Т-клетки	33	То же
Фактор торможения миграции макрофагов (МИФ)	Т-клетки	12	Ингибирует миграцию макрофагов, моноцитов
ГМ-КСФ	Т-клетки, фибробласты, макрофаги, нейтрофилы	22	Усиливает дифференцировку мультипотентных клеток-предшественников, стимулирует Т-клетки, моноциты, нейтрофилы

Продолжение табл.1

Г-КСФ	Моноциты, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы	18–22	Усиливает дифференцировку предшественников макрофагов и нейтрофилов, стимулирует нейтрофилы
Макрофаг-колониестимулирующий фактор (М-КСФ)	Моноциты, макрофаги, фибробласты	45	Усиливает дифференцировку предшественников моноцитов
Тромбоцитарный фактор роста (ТРФР)	Тромбоциты, моноциты, макрофаги	30–32	Стимулирует фибробласты, глиальные клетки, освобождает гранулы из нейтрофилов и моноцитов, ингибирует ЕК-клетки, вызывает хемотаксис фибробластов
Трансформирующий фактор роста (ТФР)	Моноциты, макрофаги, кератиноциты, мегакариоциты, фибробласты	5–12,5	Стимулирует фибробласты, остеобласты, ингибирует пролиферацию Т- и В-клеток

Одни и те же клетки испытывают действие многих видов цитокинов (табл. 11). На клетках-мишенях, на которые действуют медиаторы, существуют специальные рецепторы. Благодаря высокому аффинитету этих рецепторов медиаторы работают в низких концентрациях. В зависимости от природы клеток-мишеней, а в некоторых случаях от дозы цитокины могут стимулировать или супрессировать функции клеток, их пролиферацию и дифференцировку. Знание природы таких рецепторов имеет значение для разработки препаратов, блокирующих эти рецепторы.

На молекулах цитокинов существуют участки, отвечающие за биологическую активность цитокинов. Такие олигопептиды, а иногда и отдельные фрагменты, состоящие из нескольких аминокислотных остатков, могут циркулировать в крови и взаимодействовать с рецепторами клеток. На этом основаны принципы получения синтетических пептидов для медицинских целей, заменяющих естественные цитокины.

Для системы цитокинов характерна взаимозаменяемость ее компонентов. Медиаторы, образующиеся в разных типах клеток, могут обладать сходными физико-химическими и биологическими

medwedi.ru

Таблица 11. Клетки-мишени, на которые действуют цитокины

Клетки	Цитокины
Т-клетки	ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФ-γ, ФНОα, β, ЛТ-β, ТФР, ГМ-КСФ
В-клетки	ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-14, ИФ-α, γ, ФНОα, β, ЛТ-β, ТФР
ЕК-клетки	ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФ-α, β, ТФР, ТРФР
Моноциты, макрофаги	ИЛ-2, ИЛ-10, ИФ-α, γ, МИФ, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, ТРФР
Нейтрофилы	ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-11, ФНОα, β, ГМ-КСФ, Г-КСФ, ТРФР
Эозинофилы	ИЛ-1, ИЛ-5, ФНОα, β, ЛТ-β, ГМ-КСФ
Базофилы	ИЛ-8
Кератиноциты	ИЛ-8
Фибробласты	ИЛ-1, ИФ-γ, ФНОα, β, ТФР, ТРФР
Клетки гемопоэза	ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-11, лейкоцитингибирующий фактор (ЛИФ), Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ
Эндотелиальные клетки	ИЛ-1, ИЛ-4, ИФ-α, ТФР, ТРФР
Тучные клетки	ИЛ-3, ИЛ-9
Гладкомышечные клетки	ИЛ-1, ИЛ-10, ИФ-γ, ТРФР
Нервные клетки	ИЛ-1, ФНОα, β, ЛТ-β
Гепатоциты	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11, ЛИФ

свойствами. Они могут действовать на одни и те же клетки-мишени, вызывая один и тот же биологический эффект. С другой стороны, одни и те же виды клеток (макрофаги, Т-, В-лимфоциты и др.) могут вырабатывать разные цитокины. Такое дублирование делает систему цитокинов (да и всю иммунную систему) более устойчивой, недостаточность одного вида медиаторов компенсируется активностью другого цитокина. Во многих случаях синтез цитокинов имеет каскадный характер: одни медиаторы вызывают образование других цитокинов. Кроме того, почти для всех цитокинов есть свои антагонисты, что еще более усложняет сеть регуляции клеточного взаимодействия.

Антагонисты цитокинов

Антагонисты цитокинов следующие:

- Цитокины с антагонистическими свойствами.

- Вещества, способные взаимодействовать с рецепторами цитокинов и блокировать действие цитокинов:
  – низкомолекулярные небелковые вещества;
  – синтетические пептиды;
  – вирусные частицы;
  – мутантные цитокины (замена аминокислотных остатков).
- Вещества, способные взаимодействовать с цитокинами и блокировать их действие:
  – растворимые клеточные рецепторы цитокинов;
  – антитела к цитокинам.
- Эндогенные внутриклеточные антагонисты рецепторов цитокинов.

Большинство цитокинов образуется внутри клетки в неактивной форме. Активность цитокина появляется после отщепления от него сигнального пептида, участвующего в транспорте молекулы медиатора через цитоплазматическую мембрану. Некоторые цитокины достаточно устойчивы к изменениям pH (ИФ-α, ИЛ-2, М-КСФ, ГМ-КСФ) и температуры (ИФ-α, γ, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО, КСФ, ТФР-β). Для одного и того же цитокина могут существовать варианты с разной аминокислотной последовательностью. ИЛ-2 и ГМ-КСФ являются мономерами, ИФ-γ, ИЛ-8, М-КСФ, ТФРβ — димерами, ФНОα, β — тримерами.

Цитокины являются мощными факторами естественной резистентности. Секреция цитокинов усиливается при контакте клеток с антигенами в течение короткого периода времени, цитокины оказывают локальное действие и быстро выводятся. При сильной антигенной стимуляции, например, в результате инфекции или вакцинации, медиаторы могут появляться в общей циркуляции. Во многих случаях синтез цитокинов носит каскадный характер: одни медиаторы вызывают образование других цитокинов, образуя сложную сеть регуляции клеточного взаимодействия.

3. Интерлейкины

В стадии становления антиинфекционного иммунитета решающее значение имеют иммунорегуляторные ИЛ. Один из них, ИЛ-1, образуется преимущественно в моноцитах и макрофагах, стимулирует Т-хелперы к образованию ИЛ-2 и усиливает функцию многих видов клеток (Т-, В-лимфоцитов, ЕК-клеток, макрофагов, нейтрофилов). ИЛ-1 существует в двух формах: ИЛ-1α (высокомолекулярный

medwedi.ru

связанный с мембраной предшественник ИЛ-1) и ИЛ-1β (растворимая форма ИЛ-1). Кроме того, в макрофагах, нейтрофилах, фибробластах и других клетках образуется уникальный естественный антагонист рецептора ИЛ-1, который подавляет все эффекты, вызываемые ИЛ-1. Другой медиатор ИЛ-2 стимулирует антителообразование к Т-зависимым антигенам, усиливает пролиферацию цитотоксических Т-клеток, тимоцитов, стимулирует продукцию различных видов медиаторов Т-клетками.

При многих вирусных инфекциях (герпес, грипп, краснуха, паротит, СПИД) наблюдается супрессия иммунной системы вследствие слабого синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2 или неотвечаемости на ИЛ из-за уменьшения экспрессии рецепторов к этим медиаторам. Дефекты в системе ИЛ возникают также при невирусных инфекциях (лепра, сальмонеллез, трипаносомоз и др.).

4. Интерфероны

Существенную роль в развитии антиинфекционного иммунитета играют ИФ, представляющие собой гетерогенную группу цитокинов. Известно около 20 разновидностей ИФ, разделенных на 3 вида и 2 типа. ИФ различаются по физико-химическим и биологическим свойствам (табл. 12). Мол. м. ИФ в различных его образцах колеблется от 12 до 160 кД, что является, вероятно, результатом образования сложных молекул ИФ из мономерных форм.

ИФ обладают противовирусной, противоопухолевой, иммуномодулирующей и радиопротекторной активностью. ИФ секретируется клетками под влиянием разнообразных индукторов. Сильными интерфероногенными свойствами обладают вирусы, бактерии, бактериальные эндотоксины, бактериофаги, хламидии, риккетсии, микоплазмы, простейшие. Практически любое антигенное воздействие сопровождается выделением ИФ-γ.

ИФ появляется в сыворотке крови людей и животных при вирусных инфекциях и введении интерфероногена. Образование ИФ идет параллельно размножению вируса. Практически все вирусы чувствительны к действию ИФ, однако степень чувствительности зависит от вида и даже штамма вируса. Действие ИФ на вирус не является прямым, оно проявляется на стадии внутриклеточной репликации вируса на этапе трансляции.

ИФ подавляет размножение не только вирусов, но и других возбудителей с внутриклеточным паразитированием (некоторые

Таблица 12. Характеристика ИФ

Вид	Тип	Мол. м., кД	Индукторы	Клетки-продуценты	Устойчивость к нагреванию при 56 °С в течение 30 мин	Устойчивость к pH 2,0	Противовирусная активность
α (лейкоцитарный)	I	18 500	Вирусы, РНК, синтетические полирибонуклеотиды, некоторые химические вещества	Лейкоциты	Устойчив	Устойчив	+++
β (фибробластный)	I	20 000	То же	Фибробласты	Устойчив	Устойчив	+++
γ (иммунный)	II	20 000 25 000	Антигены, митогены	Т-лимфоциты, ЕК-клетки	Менее устойчив	Инактивируется	+

виды бактерий, малярийный плазмодий, токсоплазмы, риккетсии и др.). ИФ обладает также антитоксическими свойствами по отношению к экзо- и эндотоксину.

Действие ИФ на различные виды иммунных реакций не является однозначным. Первоначальное представление об ИФ как о веществе, индуцирующем невосприимчивость к вирусным инфекциям, в значительной степени изменилось. В настоящее время его относят к группе медиаторов, участвующих в развитии любого иммунного ответа.

Главным звеном в механизме действия ИФ является его способность усиливать экспрессию антигенов гистосовместимости I и II классов, которые необходимы на всех стадиях развития иммунитета, начиная от презентации антигена до эффекторной стадии иммунного ответа.

В практике здравоохранения появляются все новые виды ИФ, в том числе препараты, полученные генно-инженерным способом. Рекомбинантный ИФ отличается от ИФ природного происхождения. Более широкий спектр иммуномодулирующего действия

medwedi.ru

естественного ИФ частично зависит от присутствия в препаратах сопутствующих цитокинов, которые образуются из моноцитов, лимфоцитов и других клеток крови в процессе их культивирования с интерфероногеном. Возможно, терапевтический эффект, который наблюдается при использовании естественного ИФ для лечения инфекций, в том числе вирусных, во многом зависит от свойств сопутствующих цитокинов.

5. Эффекторные медиаторы

Описана большая группа лимфокинов, действующих на эффекторные клетки: бактериостатические, бактерицидные, хемотаксические факторы, фактор усиления миграции макрофагов, фактор, «вооружающий» макрофаги, факторы пролиферации, адгезии, агрегации макрофагов. Существуют факторы, действующие на отдельные группы зернистых лейкоцитов (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы). Все эти медиаторы принимают участие в развитии преимущественно острых воспалительных процессов.

Одним из основных представителей этой группы лимфокинов является МИФ. Предполагается, что биологические значения этого медиатора заключаются в ограничении распространения макрофагов, сосредоточении этих клеток в участках проникновения антигена.

Изменение функции макрофагов под влиянием МИФ играет значительную роль в проявлениях клеточного антиинфекционного иммунитета. Уже в ранние сроки контакта макрофагов с МИФ усиливаются ферментативная активность и бактерицидные свойства этих клеток. При поступлении большого количества антигена в кровоток МИФ может появляться в общей циркуляции. МИФ присутствует в кишечном содержимом, что рассматривается как проявление местного клеточного иммунитета к кишечной инфекции.

Для определения концентрации и активности цитокинов применяют биологические методы, ИФА, ПЦР, внутриклеточное окрашивание цитокинов с использованием цитофлюориметра, а также методы, позволяющие обнаруживать локальное расположение цитокинов вокруг клеток, в которых они образуются.

Цитокины в нормальных условиях действуют локально, в сыворотке крови и других биологических жидкостях (слезная, слюнная, спинномозговая и т.п.) появляются в незначительном количестве. Недостаточное образование цитокинов наблюдается у

недоношенных детей, часто и длительно страдающих вирусными заболеваниями. При многих видах патологии секреция цитокинов увеличивается, они могут появляться в общей циркуляции. Высокий уровень некоторых цитокинов, прежде всего провоспалительных, является неблагоприятным признаком. Вероятно, чрезмерная продукция отдельных цитокинов может быть причиной появления сопутствующей патологии или прогрессирования основного заболевания. Во всяком случае, иногда имеется прямая зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов и тяжестью и длительностью заболевания.

При инфекционном процессе концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) в крови может достигать сотни и даже тысячи пикограмм на 1 мл. Повышенное содержание цитокинов зарегистрировано при вирусных гепатитах, менингококковой инфекции, СПИДе и других инфекциях.

Ярким примером высокой эффективности цитокинотерапии является многолетнее успешное применение различных видов ИФ. Разрабатываются и применяются препараты на основе других цитокинов. С успехом применяются различные лекарственные формы цитокинов: капли, мази, свечи и др. Одновременно развивается экстракорпоральная цитокинотерапия с использованием лимфокинактивированных (ЛА) клеток.

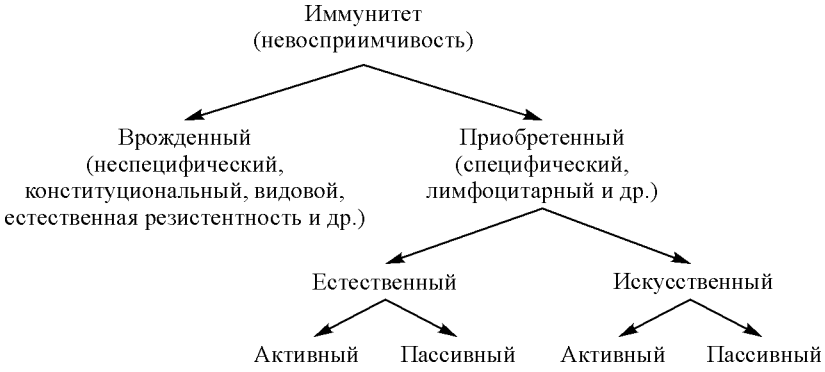
medwedi.ru

7 ГЛАВА ИММУНИТЕТ

Под термином «иммунитет» (от лат. immunitas — свобода от податей) первоначально понимали невосприимчивость только к инфекционным болезням. По современным представлениям, под иммунитетом подразумевается защита организма, которая возникает при участии иммунной системы и направлена против проникновения живых существ (микробов, паразитов и др.) и чужеродных веществ с антигенными свойствами или против образования в организме аутоантигенов или клеток с измененными функциями, опасными для макроорганизма. В механизмах устойчивости организма к генетически чужеродной информации участвуют два основных феномена: врожденная неспецифическая резистентность и приобретенный иммунитет.

На схеме 1 представлена общая классификация видов иммунитета. Врожденная (естественная) резистентность обусловлена механическими барьерами и неспецифическими факторами иммунитета. Приобретенный естественный активный иммунитет возникает при естественной иммунизации циркулирующими в окружающей среде дикими штаммами возбудителя, а пассивный иммунитет — при поступлении в организм антител с молоком матери или трансплацентарным способом.

Схема 1. Классификация видов иммунитета



Искусственный приобретенный иммунитет также подразделяется на два типа: активный иммунитет формируется после вакцинации, а пассивный — при введении иммунных сывороток или иммуноглобулинов, содержащих готовые антитела, или адаптивного переноса специфически реагирующих иммунокомпетентных клеток.

Возможны и другие принципы классификации видов иммунитета, например антиинфекционный, противоопухолевый, трансплантационный; антитоксический, антивирусный, антибактериальный, иммунитет к грибам, паразитам и гельминтам; гуморальный, клеточный; стерильный, нестерильный; общий, местный и т.д.

Основной функцией иммунной системы является защита генетической целостности организма от проникновения чужеродных веществ. Эта защита обеспечивается сложной системой органов, клеток и растворимых факторов (антител, цитокинов и др.).

1. Врожденный иммунитет

Генетические особенности организма, обеспечивающие врожденную естественную (неспецифическую) резистентность, являются наиболее древними факторами защиты организма от патогенов. Они многообразны, их действие неспецифично. Проявлением естественной резистентности является видовая невосприимчивость человека к некоторым микроорганизмам, патогенным для животных, например человек невосприимчив к возбудителю чумы рогатого скота, а животные не болеют гонореей.

К факторам естественной резистентности относятся механические барьеры (кожа, слизистые оболочки), система комплемента, воспаление, различного рода медиаторы, фагоцитоз. В механизмах естественной резистентности участвуют практически все клетки организма, а из клеток иммунной системы — лейкоциты крови (гранулоциты, моноциты, лимфоциты, тромбоциты), тканевые макрофаги, клетки микроглии, ЕК-клетки и др.

Кожа и слизистые оболочки представляют собой первую линию защиты организма от возбудителей инфекционных болезней. Удалению патогенов с поверхности кожи способствуют слущивание омертвевших эпидермальных клеток и секреты кожных желез, которые оказывают прямое бактерицидное действие или снижают pH кожи до значений, пагубных для многих микроорганизмов. Слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта покрыты гелеобразным гликопротеидным слоем, задерживающим проникновение

medwedi.ru

микробов в глубь кишечной стенки. Реснички мерцательного эпителия, погруженные в слизь, совершают колебательные движения, выталкивающие пленку слизи с заключенными в нее объектами на поверхность эпителия. В нижних отделах воздухоносных путей слизи нет, но поверхность эпителия покрыта сурфактантом (поверхностно-активным веществом), способным фиксировать и убивать многие микроорганизмы. Кожа и слизистые оболочки имеют много химических и биологических факторов защиты: органические кислоты, соляная кислота, лизоцим, лактоферрин, желчные кислоты, секреторный IgA и др. Любые формы нарушения механических барьеров являются факторами, благоприятными для развития инфекционного процесса.

Система комплемента. В нее входят белки (не менее 26) сыворотки крови, находящиеся преимущественно во фракции β-глобулинов. Они образуются главным образом в макрофагах и клетках печени. В норме компоненты комплемента находятся в неактивном состоянии. Активированные компоненты участвуют в стимуляции фагоцитоза, индукции синтеза цитокинов, разрушении клеточной стенки микроорганизмов с помощью мембраноповреждающего комплекса.

Классический путь активации комплемента представляет собой каскад протеазных реакций, в которых участвуют C1–C9-компоненты комплемента. Такой путь наблюдается чаще всего при образовании комплексов антиген–антитело (табл. 13). Активация системы комплемента приводит к опсонизации клеток-мишеней, которые затем подвергаются действию эффекторных клеток, прежде всего макрофагов и нейтрофилов, которые несут на своей поверхности рецепторы для компонентов комплемента. Вместе с тем активация системы комплемента является причиной возникновения гемолиза при переливании несовместимой крови и появления анемии аутоиммунного генеза.

Таблица 13. Активаторы системы комплемента

Классический путь	Альтернативный путь
Комплексы антиген–антитело	Бактериальные эндотоксины
ЛПС клеточных стенок грамотрицательных бактерий (пирогенал, сальмозан, бластолизин)	Вирусы
Агрегированные иммуноглобулины	Агрегаты IgG
Белок А стафилококка	Фактор CFB-III яда кобры
С-реактивный белок	

Альтернативный путь активации комплемента более короткий, возникает на ранних стадиях проникновения микробов в организм. В конце альтернативного пути образуется тот же мембраноповреждающий комплекс, что и при классическом пути, однако альтернативный путь является менее продуктивным.

Воспаление. Воспаление — реакция, которая возникает в ткани при ее повреждении и сопровождается покраснением, отеком, болью и нарушением функции. Наиболее частыми причинами воспаления являются различного рода микробы и их продукты.

Воспаление по своей биологической сущности является защитной реакцией, хотя в конкретных условиях оно часто бывает нежелательным явлением, требующим принятия мер для его подавления.

Цитокины воспаления. В развитии воспаления участвует большое количество различных медиаторов. Особое место занимают ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО образуются преимущественно в макрофагах, обладают широким спектром биологического действия, влияя на функцию многочисленных клеток-мишеней.

ИЛ-1 вызывает усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, повышение прокоагулянтной активности, проницаемости кровеносных сосудов, хемотаксической активности нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, выработку простагландинов и др. Существует две формы ИЛ-1: мембранная форма, соединенная с клеткой (ИЛ-1α), и свободная форма (ИЛ-1β). Обе формы ИЛ связываются с одним и тем же рецептором. Антагонисты ИЛ-1, например ИЛ-1Ra, образуются параллельно выработке ИЛ-1, подавляют активность ИЛ-1 и тем самым регулируют интенсивность воспалительного процесса.

Важную роль в развитии и регуляции воспаления играют также α- и β-хемокины, МИФ, колониестимулирующие факторы, ИФ-γ, простагландины, лейкотриены, белки острой фазы и др. Белки острой фазы, в частности С-реактивный белок и маннозосвязывающий лектин, являются опсонинами и обладают способностью связывать микробы и одноклеточные грибы и фиксировать их на особых рецепторах фагоцитов (табл. 14)

Существуют антагонисты медиаторов воспаления, например рецепторный антагонист ИЛ-1(ИЛ-1Ra), который препятствует фиксации ИЛ-1 на клетках и оказывает противовоспалительное действие. При воспалении, вызванном иммунными реакциями, подключаются медиаторы иммунного ответа: ИФ-γ, ИЛ-2, 4, 5, 8, Г-ГСФ, ГМ-КСФ и другие регуляторные медиаторы иммунного ответа. Многие микроорганизмы обладают способностью связывать,

medwedi.ru

Таблица 14. Медиаторы воспаления

Медиатор	Источники	Действие
ИЛ-1	Макрофаги/моноциты В-лимфоциты	Повышает сосудистую проницаемость, хемотаксическую активность нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов
ИЛ-6	Макрофаги, Т-лимфоциты, стромальные клетки	Активирует клетки печени и образование белков острой фазы
ФНО	Макрофаги/моноциты, Т-лимфоциты, ЕК-клетки	Активирует макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, разрушает инфицированные и трансформированные клетки
МИФ	Лимфоциты	Подавляет миграцию макрофагов
α- и β-Хемокины	Макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты, тучные клетки	Вызывают хемотаксис макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, фибробластов и других клеток
Простагландины E_2, D_2, F_2	Тучные клетки, эозинофилы	Вызывают воспаление, подавляют иммунный ответ, снижают активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов, продукцию цитокинов
Белки острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок, маннозосвязывающий белок, сывороточный амилоидный протеин)	Гепатоциты, клетки стромы, Т-лимфоциты	Обеспечивают развитие острой фазы воспаления, активируют комплемент, вызывают положительный хемотаксис клеток, способствуют фагоцитозу
Гистамин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Усиливает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц
Лейкотриены, медленно реагирующая субстанция	Ткань легких, макрофаги, лейкоциты	Вызывают хемотаксис клеток и сокращение гладких мышц
Кинины, брадикинин	Сыворотка крови, эндотелиальные клетки	Усиливают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладких мышц

разрушать и подавлять синтез регуляторных и провоспалительных цитокинов. Это ослабляет действие иммунных факторов на возбудителей инфекционных заболеваний.

Фагоцитоз. Обязательным компонентом воспаления является фагоцитоз. К основным эффекторным клеткам фагоцитоза относятся

нейтрофилы и макрофагальные клетки. Главными факторами активации фагоцитоза являются микроорганизмы и их продукты (ЛПС, бактериальные пептиды), компоненты комплемента (например, С3 и С5), цитокины и антитела. Опсонизация микробов с помощью антител, С3, фибронектина, сурфактанта и др. способствует фагоцитозу.

Различают следующие стадии фагоцитоза: хемотаксис, сближение фагоцита с объектом благодаря действию бактериальных и других хемокиновых медиаторов; прилипание — непосредственный контакт фагоцита с объектом; активация клеточной поверхности фагоцита; начало охвата объекта; образование фагосом; формирование фаголизосом; гибель объекта и его переваривание; выброс продуктов распада объекта из клеток.

Фагоциты. Нейтрофилы поступают в очаг воспаления раньше других клеток. Активация клеток воспаления сопровождается усилением метаболизма клеток. Клетки крови (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты) и макрофаги соединительной ткани начинают вырабатывать бактерицидные вещества. Активация фагоцитов, особенно нейтрофилов, приводит к дегрануляции клеток с выделением из гранул комплекса продуктов, обладающих бактериолитическими свойствами. У моноцитов/макрофагов выделение регуляторных белков связано преимущественно не с освобождением гранул, а с типичным секреторным процессом.

Фагоциты образуют токсические для микробов вещества двумя способами: кислородзависимым и кислороднезависимым. Оба процесса начинаются после слияния фагосом с лизосомами. Кислородзависимый путь характерен для нейтрофилов и связан прежде всего с образованием перекиси водорода, а кислороднезависимый путь свойствен макрофагам и сопровождается синтезом простагландинов, лейкотриенов, цитокинов, лактоферрина, лизоцима, дефензинов (низкомолекулярных белков), катепсина G, белка BP1, протеаз и других ферментов, расщепляющих преимущественно грамположительные микробы.

Бактерии, окруженные капсулами или плотным гидрофобным слоем, более устойчивы к действию лизосомных ферментов, могут длительно сохраняться в фагоцитах и даже размножаться в них. Основными механизмами противодействия микроорганизмов губительному влиянию фагоцитарных клеток являются:

– блокада процесса слияния фагосом с лизосомами, которую могут вызывать вирусы гриппа, микобактерии, токсоплазмы;

medwedi.ru

– естественная устойчивость к действию лизосомных ферментов, например, у гонококков и стафилококков;
– способность некоторых патогенных микроорганизмов, например риккетсий, быстро покидать фагосомы и длительно находиться в цитоплазме клеток.

ЕК-клетки. ЕК-клетками являются несенсибилизированные клетки, которые вызывают независимый от антител и комплемента лизис клеток-мишеней. Количество ЕК-клеток возрастает при неспецифической митогенной стимуляции лимфоцитов. Клетками-мишенями для ЕК-клеток являются инфицированные клетки, например клетки, пораженные вирусами, опухолевые клетки, аллогенные и ксеногенные клетки, а также измененные аутологичные клетки. ЕК-клетками являются большие гранулярные лимфоциты. Процесс лизиса клеток-мишеней включает распознавание, активацию ЕК-клеток, секрецию литических веществ и гибель клеток-мишеней. В отличие от цитотоксических специфических лимфоцитов, ЕК-клетки распознают свои мишени без участия антигенов гистосовместимости I и II классов. ЕК-клетки реагируют на митогены Т- и В-клеток, регуляторами их активности являются цитокины лимфоцитов.

Нормальная микрофлора. К факторам естественной резистентности относится также нормальная микрофлора, которая представляет собой совокупность микроорганизмов, населяющих кожные покровы и слизистую оболочку воздухоносных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Такая микрофлора представлена примерно 500 видами микроорганизмов и составляет микробиоценоз, который входит в состав биологической пленки, полисахаридно-муцинового матрикса, устойчивого к различного рода экзогенным воздействиям. Доминирующими микробами являются стрептококки (30–60%), хотя спектр микроорганизмов меняется в зависимости от их локализации. На коже также обитают микрококки, сарцины, дифтероиды, в носоглотке и легочных путях — нейссерии, стафилококки, энтеробактерии, в желудочно-кишечном тракте — коли-, лакто-, бифидобактерии, представители рода *Bacillus* и другие виды нормофлоры.

Механизмы, с помощью которых нормофлора участвует в формировании естественной резистентности, разнообразны:

– представители нормофлоры конкурируют с патогенными микроорганизмами за связь с клеточными рецепторами, препятствуя колонизации патогенов;

– обладают антагонистическими свойствами, продуцируя бактериоцины, антибиотики, некоторые кислоты и др.;
– стимулируют иммунную систему, особенно выработку IgA;
– являются источником ионов железа, кальция, витаминов B, D и K;
– способствуют перистальтике кишечника.

При иммунодефицитных состояниях условно-патогенная флора способна вызывать инфекционные заболевания; нарушение нормального биоценоза кишечника является причиной развития дисбактериозов.

2. Приобретенный антиинфекционный иммунитет

Приобретенный антиинфекционный иммунитет отражает специфическую устойчивость, возникающую в организме в течение его жизни на конкретные виды микроорганизмов. Приобретенный иммунитет подразделяется на естественный и искусственный, каждый из которых в свою очередь делится на активный и пассивный. В зависимости от объекта действия приобретенный иммунитет разделяется на антитоксический, антибактериальный, антивирусный, иммунитет к грибам, паразитам и гельминтам. Различают также стерильный и нестерильный, общий и местный иммунитет. Естественный активно приобретенный иммунитет возникает после перенесенных заболеваний или естественной иммунизации микробными антигенами, проникающими в организм через кожу или слизистую оболочку из окружающей среды. Искусственно приобретенный иммунитет развивается после вакцинации.

Пассивно приобретенный естественный иммунитет возникает через молоко матери или благодаря проникновению антител к плоду матери через плаценту. Через плацентарный барьер проникают IgG, в то время как IgM, IgD, IgA не обладают такой способностью. Колострум содержит секреторный IgA и IgM, но в нем очень мало IgG. Пассивно приобретенный искусственный иммунитет возникает при введении готовых антител в виде иммунных сывороток, плазмы, иммуноглобулинов. Сюда же относятся случаи адаптивного иммунитета, индуцированного с помощью лимфоцитов. Пассивный иммунитет быстрее развивается, менее стойкий и не столь продолжительный, как активный иммунитет.

Приобретенный антиинфекционный иммунитет не обособлен от неспецифической резистентности организма. Механизмы

medwedi.ru

естественной резистентности и специфического иммунитета тесно взаимодействуют на всех стадиях поствакцинального иммунитета. Фагоцитоз, система комплемента, медиаторы воспаления, лизоцим и др. крайне важны для развития и проявления приобретенного иммунитета. У двух видов резистентности общая функция — инактивация, подавление жизнеспособности и размножения возбудителя и удаление из организма антигенного материала. Естественная резистентность является основой для развития приобретенного иммунитета.

Факторы иммунитета

Существуют гуморальные — антитела, лизоцим, опсонины, комплемент, цитокины — и клеточные — фагоциты, дендритные клетки, клетки-хелперы, эффекторные клетки, клетки памяти — факторы.

Все клеточные и гуморальные факторы неспецифической резистентности участвуют как эффекторные механизмы в развитии приобретенного иммунитета. Вместе с тем в процесс становления приобретенного иммунитета вовлекается новая система иммунокомпетентных клеток, растворимых факторов и антител. Эта система имеет свой генетический контроль, отличный от генетического контроля неспецифической резистентности.

3. Генетика приобретенного иммунитета

Антиинфекционный иммунитет находится под контролем множества генов, он контролируется генами, расположенными как в ГКГ, так и вне его. Существует две системы генетического контроля иммунной устойчивости организма к инфекциям. Одна из них контролирует неспецифическую резистентность организма к возбудителю. Она зависит прежде всего от функционального состояния макрофагов и контролируется генами, не связанными с ГКГ. Вторая система контроля обеспечивает развитие приобретенного иммунитета, в нее входят гены ГКГ и их продукты.

Генетический контроль приобретенного иммунитета осуществляется Ir (immune response) — генами, которые кодируют первичную структуру иммуноглобулинов и рецепторов лимфоцитов, регулируют клеточное взаимодействие и обеспечивают силу иммунного ответа.

Ir-гены локализуются в ГКГ. Продуктами Ir-генов являются антигены I и II классов. Оба класса антигенов принимают участие

практически во всех иммунных реакциях. При вирусных инфекциях антигены I класса играют главенствующую роль в формировании антигенспецифических цитотоксических лимфоцитов. В других проявлениях антиинфекционного иммунитета в качестве продуктов Ir-генов выступают антигены II класса, названные Ia (I region associated)-антигенами (Ia-a).

Основными причинами слабой иммунной реакции на антиген являются отсутствие соответствующего продукта генов гистосовместимости, способного давать комплекс с пептидом антигена, и/или отсутствие клона Т-лимфоцитов, способных к распознаванию такого комплекса.

ГКГ человека расположен в 6-й хромосоме. Антигены I класса контролируются генами локусов HLA-A, C, B, а антигены II класса — генами локусов HLA-D/DR, DQ, DP.

Антигены класса I являются гликопротеинами, включенными в мембрану практически всех клеток организма. Они состоят из двух полипептидных цепей: тяжелой цепи с мол. м. 45 000 Д и нековалентно связанной с ней легкой цепи с мол. м. 12 000 Д. Каждая цепь контролируется отдельным геном. Молекула I класса имеет 3 внеклеточных домена, трансмембранную гидрофобную область и хвостовую часть, погруженную в цитоплазму клетки (рис. 3).

Антигены II класса представляют собой гликопротеиды с мол. м. 60–65 кД. Молекула Ia-a состоит из двух цепей (α и β). Третья, инвариантная, цепь (Ii) имеет мол. м. 31 кД, не участвует непосредственно в клеточном взаимодействии и выполняет роль стабилизатора. Каждая из цепей, находящихся на мембране клеток, содержит два внешних домена: трансмембранный и COOH-цитоплазматический. Внешние домены, за исключением α1–домена, имеют дисульфидные связи.

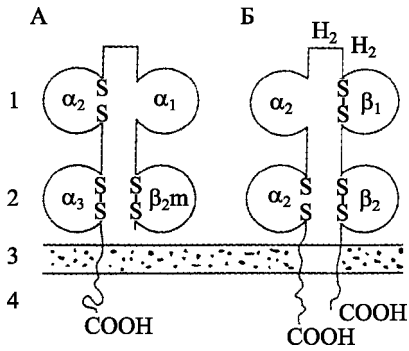


Рис. 3. Антигены гистосовместимости I и II классов.
А — антигены I класса; Б — антигены II класса; 1 — дистальные домены; 2 — проксимальные домены; 3 — трансмембранные домены; 4 — цитоплазматические домены.

Основным источником Ia-a служат макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса и В-клетки. Они выполняют функции вспомогательных клеток, участвующих в процессинге и презентации антигена.

medwedi.ru

Ia-а имеют гомологию в аминокислотной последовательности с антигенами I класса и иммуноглобулинами, что свидетельствует о возможности существования общего предшественника генов этих гликопротеинов.

Повышение концентрации Ia-а на вспомогательных клетках и числа Ia^+-клеток наблюдается при фагоцитозе, антигенной стимуляции при различных инфекционных заболеваниях. Естественным регулятором экспрессии Ia-а является ИФ-γ.

Существует четкая ассоциация между продуктами региона HLA-D и некоторыми инфекционными заболеваниями. Например, у больных туберкулезной формой лепры по сравнению со здоровыми повышена частота продуктов генов DR3, а у больных лепроматозной лепрой она понижена. В отношении антигенов DQW1 наблюдается обратная зависимость. Имеется положительная ассоциация туберкулеза с антигеном DR2 и отрицательная — с антигенами DR3 и/или DR6. Вероятно, антигены DR3 выполняют функцию продуктов Ir-генов. Наличие антигенов HLA-DR3 характерно для более благополучного течения инфекционного заболевания и более сильной иммунной реакции у человека.

Таким образом, антигены I и II классов являются продуктами Ir-генов, средством клеточного взаимодействия и генетической рестрикции иммунных реакций. Природа генетической рестрикции остается неизвестной. Предполагается, что у примитивных многоклеточных молекулы ГКГ служат для распознавания других особей того же вида, а в последующем они сохранились как средство клеточного взаимодействия и обязательный участник иммунологического распознавания чужеродных клеток и веществ.

Вполне возможно, что антигены гистосовместимости I и II классов играют роль своеобразного проводника и носителя антигенной информации в организме. Молекулы гистосовместимости, взаимодействуя с пептидами, предохраняют их от расщепления. Образовавшийся комплекс может длительное время находиться на поверхности клеток или в плазме крови, обеспечивая длительную стимуляцию иммунного ответа.

8 ГЛАВА СТАДИИ И ФАЗЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Развитие гуморального и клеточного иммунного ответа можно разделить на 4 стадии (табл. 15).

Таблица 15. Стадии развития иммунного ответа

Стадия иммунного ответа	Клетки, участвующие в развитии стадии	Иммунные процессы
Стадия индукции (афферентная стадия)	Макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, антигенреактивные лимфоциты	Процессинг и презентация антигена
Иммунорегуляторная (пролиферативная) стадия	Т-хелперы, В-супрессоры	Активация и взаимодействие иммунорегуляторных клеток
		Пролиферация и дифференцировка клеток
Эффекторная (продуктивная) стадия	Т-киллеры, Т-эффекторы ГЗТ, плазматические клетки	Накопление и активация эффекторных клеток
		Антителообразование
Иммунная память	Т- и В-клетки памяти	Накопление клеток памяти

1. Стадия индукции. Процессинг и презентация антигена

Стадия индукции (афферентная стадия) включает момент поступления антигена в организм, процессинг антигена и его презентацию Т-клетками. Для развития иммунного ответа необходимо участие вспомогательных клеток, таких, как макрофаги, дендритные клетки и клетки Лангерганса, которые обеспечивают процессинг и презентацию антигена. Сущность процессинга заключается в ферментативной переработке антигена, пептидные детерминанты которого становятся доступными для распознавания их Т-клетками. Начальную стадию иммунного ответа, в течение которой происходит обработка антигенного материала, можно

medwedi.ru

условно разделить на 3 этапа: эндоцитоз антигена (фагоцитоз, пиноцитоз), его расщепление (процессинг) и представление (презентация) антигена Т-клеткам.

Нативный антиген взаимодействует с поверхностью вспомогательной клетки за счет рецепторов Ig, Fc, C3 неспецифического связывания с мембраной клетки. Образующиеся фагоцитарные и пиноцитарные пузырьки погружаются внутрь клетки и сливаются с лизосомами. Благодаря кислой среде и присутствию протеаз в фаголизосоме происходят переработка (процессинг) антигена, расщепление белковых молекул антигена на мелкие фрагменты (пептиды) или отдельные аминокислоты. Пептидные фрагменты взаимодействуют с Ia-a, которые образуются в той же клетке. Комплекс Ia-a с фрагментами антигена с помощью экзоцитоза транспортируется на поверхность клетки, где распознается Т-хелперами (рис. 4).

Переработка антигена в макрофагах и экспрессия Ia-a на клетках являются процессами относительно независимыми. Например, дендритные клетки, обладающие слабой фагоцитарной активностью, могут представлять фрагменты антигена, образующиеся в

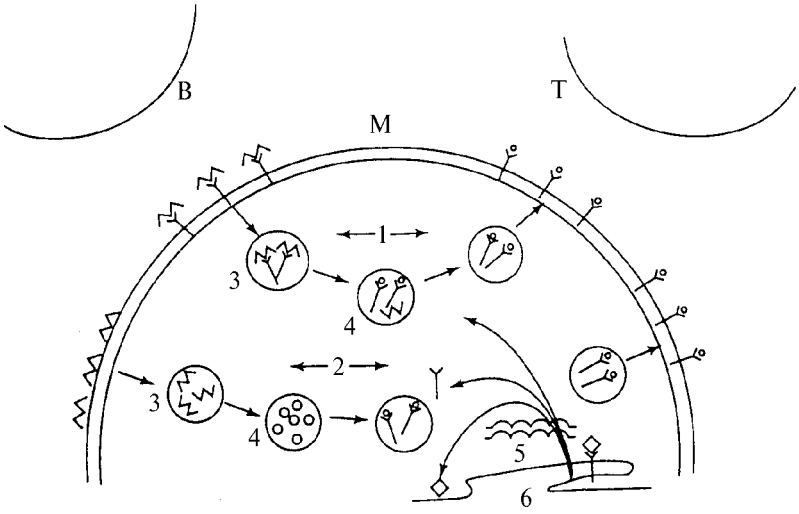


Рис. 4. Процессинг антигена.
B — B-клетка; T — T-клетка; M — макрофаг дендритная клетка. ←1→ — альтернативный путь прогрессинга; ←2→ — классический путь прогрессинга; 3 — фагосомы; 4 — фаголизосома; 5 — аппарат Гольджи; 6 — эндоплазматический ретикулум; ⩙ — нативный антиген; ○ — процессированный антиген (пептид); ⋎ — антиген гистосовместимости II класса; ◊ — его инвариантная цепь.

макрофагах. Макрофаги, содержащие Ia-a, и фагоцитирующие макрофаги также не обязательно должны быть одними и теми же клетками. Расщепление антигена может происходить в одной клетке, а фрагменты антигена могут быть презентированы Ia-a другой клетки.

Эндоцитоз, процессинг и презентация антигена происходят быстро: для захвата антигена макрофагами достаточно 5 мин, для контакта Т-клеток с макрофагами и межклеточной передачи иммунологической информации — 20–30 мин.

Вопрос о строгой необходимости переработки антигена перед его представлением Т-клетками окончательно не решен. В-клетки способны узнавать непроцессированный антиген. Роль рецепторов в этом случае могут выполнять низкоаффинные антитела, расположенные на поверхности В-клетки. Имеются косвенные данные, что вспомогательные клетки способны представлять не только растворимый, но и корпускулярный антиген.

Антигенное распознавание при непосредственном контакте вспомогательной клетки с Т-хелпером человека представлено на рис. 5. Кроме взаимодействия антигенспецифического рецептора Т-клетки с фрагментом антигена и HLA-DR-антигеном, необходимо, чтобы маркер CD4 клетки-хелпера связался с HLA-DR-антигеном вспомогательной клетки, а ИЛ-1 (в свободном или связанном состоянии) подействовал на Т-хелпер. Необходима

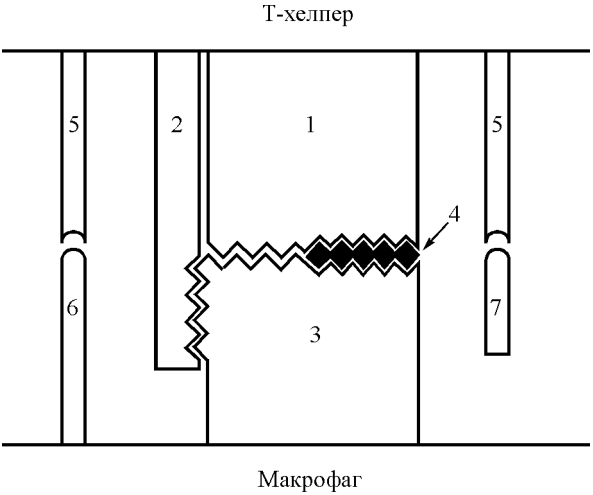


Рис. 5. Представление антигена Т-хелперам.
1 — антигенспецифический рецептор Т-хелпера; 2 —маркер CD4; 3 — HLA-DR-антиген; 4 — фрагмент антигена (пептид); 5 — рецептор для ИЛ-1; 6 — ИЛ-1α; 7 — ИЛ-1β.

medwedi.ru

также дополнительная костимуляция Т-хелперов, которая происходит через молекулы CD28 этих клеток и CD80/CD86 молекул вспомогательных клеток.

Предполагается, что каждый вид Ia-а способен взаимодействовать не с одним, а с несколькими антигенными фрагментами, т.е. для Ia-а характерна групповая специфичность. Отрезки антигенного пептида, которые распознаются разными Ia-а, могут располагаться рядом на полипептидной цепи антигена и даже перекрывать друг друга.

Дефект в презентации антигена может быть связан с усечением цитоплазматических доменов молекул II класса, отсутствием 10–12 аминокислот на С-конце α-цепи цитоплазматического домена.

2. Стадия иммунорегуляции

Стадия иммунорегуляции характеризуется пролиферацией, дифференцировкой иммунорегуляторных клеток и действием иммунорегуляторных медиаторов клеточного взаимодействия.

Важное значение имеют Т-хелперы, способствующие достижению напряженного иммунитета. Тх1 участвуют преимущественно в развитии клеточного иммунитета, ГЗТ и цитотоксических реакций, Тх2 — в развитии гуморального иммунитета и немедленной гиперчувствительности. Регулирующее действие Т-хелперов реализуется через цитокины (табл. 16).

Таблица 16. Участие Т-хелперов и их продуктов в антиинфекционном иммунитете

Т-хелперы	Основные цитокины	Инфекции
Тх1	ИФ-γ, ИЛ-2, 3, ФНОα, ГМ-КСФ	Внутриклеточные (вирусные, туберкулез, бруцеллез, проказа, листериоз и др.), лейшманиоз, кандидоз, риккетсиоз и др.
Тх2	ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10 ,13, ГМ-КСФ	Внеклеточные, вызываемые стафилококками, нейссериями, микоплазмами, кишечными бактериями и др., гельминтозы, бореллиозы

3. Эффекторная стадия

Эффекторная стадия заключается в активации эффекторных клеток, в результате чего происходят выделение неспецифических эффекторных медиаторов, развитие клеточных реакций или образование циркулирующих антител.

Возникающий иммунитет может быть стерильным (после коклюша, кори, гриппа) или нестерильным (после туберкулеза, малярии). Получены доказательства длительной персистенции в организме многих возбудителей. Эти данные послужили основанием для предположения, что длительность иммунитета во многом зависит от способности персистирующего микроорганизма длительно активировать иммунную систему.

При некоторых инфекциях антитела в сыворотке крови присутствуют на протяжении десятилетий. Вместе с тем полупериод жизни самого устойчивого иммуноглобулина составляет в среднем 25 дней. Таким образом, в организме постоянно происходит ресинтез специфического иммуноглобулина.

Длительность постинфекционного иммунитета зависит от свойств возбудителя, инфицирующей дозы, состояния иммунной системы, генотипа, возраста и других факторов. Иммунитет может быть кратковременным, например при гриппе, дизентерии, возвратном тифе, достаточно продолжительным, например при сибирской язве, риккетсиозе, лептоспирозе, желтой лихорадке, и даже пожизненным, например при полиомиелите, кори, коклюше.

Приобретенный иммунитет является хорошей защитой от повторного заражения тем же возбудителем. Если основным механизмом иммунитета при данной инфекции является эффект нейтрализации, то наличие определенного уровня циркулирующих антител достаточно для предупреждения реинфекции. При повторном заражении происходит ослабление инфицирующей активности возбудителя, а ответ Т- и В-клеток на повторное инфицирование значительно ускорен. Появляющиеся после иммунизации антитела могут со временем исчезать из циркуляции, но антиинфекционная защита остается. В этом случае после внедрения патогена организм реагирует вторичной реакцией, связанной с развитием иммунологической памяти после первой иммунизации.

4. Фазы развития антиинфекционного иммунитета

Антиинфекционный иммунитет имеет три фазы развития. Они характерны как для образования антител, так и для формирования клеточного иммунитета. Первая, латентная, фаза — интервал между заражением или введением антигена и появлением антител, цитотоксических клеток и эффекторов ГЗТ. Фаза продолжается несколько суток.

medwedi.ru

Фаза роста — накопление антител и иммунокомпетентных клеток в крови. Ее продолжительность для разных антигенов составляет от 4 дней до 4 нед. Быстрое повышение уровня антител к коревой вакцине позволяет использовать ее для профилактики кори в течение 3 дней после контакта с источником инфекции. В других случаях, когда период нарастания интенсивности иммунитета до уровня защитного превышает инкубационный период болезни, постэкспозиционная профилактика оказывается неэффективной. Например, при коклюше и дифтерии фазы роста продолжаются соответственно 2 и 3 нед.

Фаза снижения иммунитета происходит сначала быстро, а затем медленно в течение нескольких лет или десятилетий. Уровень IgM- и IgA-антител снижается быстрее, чем титры IgG-антител. Чем интенсивнее, тем быстрее появляется опасность повторного заражения и тем чаще необходимо вводить бустерные дозы вакцины для поддержания напряженного иммунитета.

9 ГЛАВА ВИДЫ АНТИИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

1. Антибактериальный иммунитет

Для антибактериального иммунитета имеют значение уровень циркулирующих антител, комплемента и функциональное состояние лейкоцитов крови и клеток ретикулоэндотелиальной системы. Дефекты синтеза IgG-антител, особенно IgG1 и IgG3, С3-компонента комплемента и способности клеток к завершенному фагоцитозу значительно усиливают риск заболевания бактериальными инфекциями. Антитела в сочетании с комплементом могут оказывать прямое повреждающее действие на бактерии. Особенно чувствительна к литическому действию антител внешняя липидная оболочка грамотрицательных бактерий. Доля участия гуморальных и клеточных факторов в развитии антибактериального иммунитета зависит от конкретного вида инфекции.

Специфический иммунитет против инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями (пневмококками, стрептококками группы А, инкапсулированными менингококками, *Klebsiella*, *Escherichia coli*), зависит прежде всего от титра антител к макромолекулам клеточной капсулы, преимущественно к капсулярному полисахариду. У грамотрицательных бактерий хорошим иммуногеном является соматический полисахарид.

Усиление фагоцитоза в процессе формирования антибактериального иммунитета возникает благодаря: опсонизации бактерий антителами с последующим взаимодействием антител с Fc-рецепторами макрофагов; нейтрализации антифагоцитарных веществ возбудителя, например М-белка стрептококка или капсулярных субстанций многих видов бактерий; нейтрализации веществ, которые секретируются некоторыми видами бактерий и предотвращают скопление макрофагов в местах проникновения возбудителя; опсонизации самого фагоцита.

Первостепенную роль в иммунитете к бактериям, образующим экзотоксин, играют антитоксины, нейтрализующие токсин и препятствующие повреждению ткани. Антитоксический иммунитет

medwedi.ru

развивается при столбняке, ботулизме, газовой гангрене, дифтерии и других инфекциях. О высокой эффективности антитоксинов в антиинфекционной защите свидетельствует большая практика использования антитоксических сывороток для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Вместе с тем напряженный антитоксический иммунитет сам по себе не всегда обеспечивает полную защиту и не предотвращает бактерионосительства.

Описано 3 способа действия антитоксина: прямая реакция антител с молекулярными сайтами, ответственными за токсичность бактерийного продукта; взаимодействие антитоксина с рецепторными участками токсина, что препятствует фиксации токсина на специальных рецепторах клеток-мишеней; образование иммунного комплекса, ограничение проникновения токсина в ткань и активный фагоцитоз комплекса.

Клеточный иммунитет является основой устойчивости против большой группы инфекций, возбудители которых имеют внутриклеточный путь размножения. К таким инфекциям относятся туберкулез, листериоз, сальмонеллез, туляремия, бруцеллез, токсоплазмоз, коксиеллез. Для инфекций с внутриклеточным размножением возбудителей характерны появление гранулематозных изменений в инфицированной ткани и развитие ГЗТ, которая является одним из признаков появления клеточного иммунитета. Кожные реакции замедленного типа на введение микробного аллергена появляются на ранней стадии заболевания, их интенсивность достигает максимума в разгар заболевания.

Напряженность и генетическая рестрикция антибактериального иммунитета зависят от продуктов генов ГКГ, преимущественно от антигенов гистосовместимости II класса. Некоторые субпопуляции иммунокомпетентных клеток (Т-хелперы, Т-эффекторы ГЗТ) распознают комплекс, состоящий из фрагментов антигена и антигенов гистосовместимости II класса, а другие группы клеток, например В-клетки, могут реагировать на непроцессированный антиген.

Многие возбудители и бактерийные препараты оказывают сильное неспецифическое действие на развитие специфического иммунитета к неродственным возбудителям. Коклюшные бактерии, БЦЖ, ППД, белок А, М-протеин, бактериальные пептидогликаны, липополисахариды и др. действуют непосредственно на нормальные макрофаги, изменяя их функциональную активность (подвижность, фагоцитоз, адгезивные свойства и др.). Многие возбудители инфекций и вакцины (*Myc. tuberculosis*, *B. pertussis*,

Cor. parvum, БЦЖ, АКДС-вакцина и др.) способны неспецифически стимулировать антителообразование, фагоцитоз, цитотоксические и другие реакции клеточного иммунитета. В некоторых случаях в зависимости от дозы и сроков поступления таких антигенов в организм может возникать супрессия иммунного ответа. Эндотоксины преимущественно усиливают антиинфекционный иммунитет, экзотоксины во многих случаях подавляют его.

Некоторые бактериальные антигены неспецифически индуцируют выделение из нормальных макрофагов веществ, подобных медиаторам. С другой стороны, некоторые микроорганизмы способны подавлять синтез и активность цитокинов, ослабляя стимулирующее действие цитокинов на клетки иммунной системы.

2. Антивирусный иммунитет

В отличие от антигенов бактерий, все вирусные антигены имеют белковую природу (гликопротеины, фосфопротеины, нуклеопротеины). Протективными свойствами обладают поверхностные белки, обеспечивающие слияние вируса с клеткой, и некоторые белки, расположенные в более глубоких слоях вируса. Процесс развития вируса в организме хозяина проходит две фазы: внеклеточную и внутриклеточную.

В развитии антивирусного иммунитета участвуют гуморальные и клеточные факторы (рис. 6). Особенности противовирусного иммунитета обусловлены своеобразием строения и биологии вирусов. Иммунитет направлен на нейтрализацию и удаление из организма вируса, его антигенов и зараженных вирусом клеток.

В гуморальном антивирусном иммунитете первостепенное значение имеют вируснейтрализующие антитела к поверхностным антигенам вируса. Антитела, направленные к внутренним структурам вируса, менее эффективны. Кроме вируснейтрализующих антител, в антивирусном иммунитете участвуют антитела (преимущественно IgA), блокирующие взаимодействие вируса с клеточными рецепторами; комплементсвязывающие антитела; антитела, участвующие в антителозависимой цитотоксичности. К основным клеточным факторам антивирусного иммунитета относятся специфические цитотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы, ЕК-клетки, Т-эффекторы ГЗТ, макрофаги.

Приобретенный антивирусный иммунитет, как и другие виды антиинфекционного иммунитета, начинает развиваться со стадии

medwedi.ru

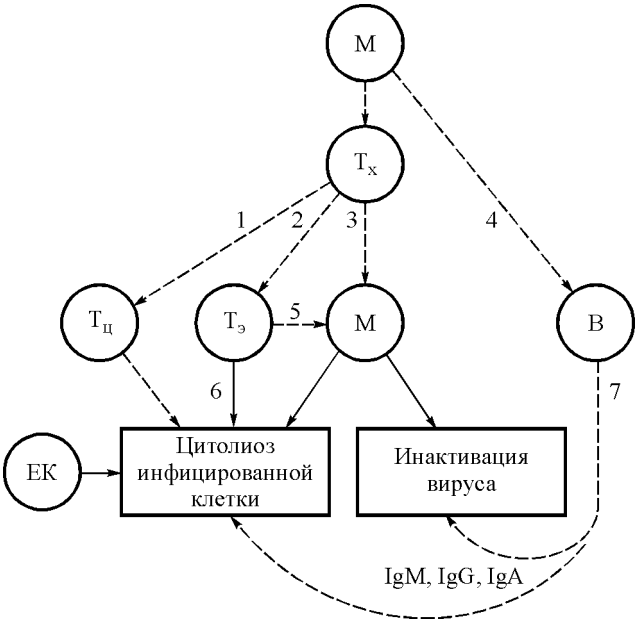


Рис. 6. Основные гуморальные и клеточные факторы в развитии антивирусного иммунитета.
Тх — Т-хелпер; $Т_ц$ — цитотоксический Т-лимфоцит; $Т_э$ — Т-эффектор ГЗТ; М — макрофаг; В — В-клетка; ЕК — естественный киллер. 1, 2, 3 — хелперные факторы; 4 — презентация антигена; 5, 6 — эффекторные медиаторы; 7 — антитела. Пунктирная линия — действие растворимых факторов; сплошная линия — непосредственное действие клеток.

представления антигена Т-хелперам. Макрофаг или другая вспомогательная клетка представляет Т-хелперу комплексы, состоящие из фрагментов вирусного антигена и продуктов генов гистосовместимости I или II класса. Напряженность антивирусного иммунитета зависит от уровня циркулирующих антител и образования цитотоксических лимфоцитов. Цитотоксические лимфоциты вызывают лизис инфицированных вирусом клеток после их активации комплексом вирусного антигена с продуктами ГКГ I класса.

Антитела, образующиеся при вирусных инфекциях, действуют непосредственно на вирус или на клетки, инфицированные вирусом. В связи с этим можно выделить две основные формы участия антител в развитии антивирусного иммунитета.

Одна из них — нейтрализация вируса антителами. Такая нейтрализация препятствует рецепции вируса вне клетки и проникновению

его в клетку. Эффект нейтрализации усиливается в присутствии кофактора или комплемента, а также антиидиотипических антител, которые появляются в поздние сроки инфекции и связывают иммуноглобулиновые эпитопы комплекса, состоящего из вирусных частиц и антител. Опсонизация вирионов с помощью антител способствует фагоцитозу. Комплекс, состоящий из вирусных частиц и иммуноглобулина, связывается с поверхностью макрофага за счет его Fc-рецепторов. Интернализация комплекса в фагоцитарной вакуоле приводит обычно к гибели возбудителя, однако в отдельных случаях, например при СПИДе, лихорадке Денге, бешенстве и др., антитела могут способствовать проникновению вируса в клетку и последующей его репликации.

Вторая форма участия антител — иммунный лизис инфицированных клеток. Возможны два варианта такой цитотоксичности. Комплементзависимая цитотоксичность возникает при действии антител на антигены, зкспрессированные на поверхности инфицированной клетки, с последующей активацией системы комплемента. В другом случае взаимодействие инфицированной клетки с IgG-антителами оказывается недостаточным для гибели клеток-мишеней. Цитотоксичность возникает, если клетки-мишени дополнительно контактируют с клетками, несущими рецепторы к Fc-фрагментам IgG. Такими клетками являются 0-лимфоциты (ни Т- ни В-клетки), полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги, которые не обладают специфичностью по отношению к вирусному антигену.

Основную массу антивирусных антител составляют IgG. IgM-антитела могут свидетельствовать о перенесенной инфекции, они появляются раньше и раньше исчезают по сравнению с IgG-антителами. При многих энтеровирусных и ротавирусных инфекциях важное значение приобретает местный иммунитет, связанный с образованием и секрецией IgA-антител.

Гуморальный иммунитет участвует в развитии антивирусной устойчивости при инфекциях, вызванных арбо-, энтеро-, риновирусами, которые обладают цитопатогенными свойствами. Антитела нейтрализуют вирус после гибели клеток-мишеней. Доказана обратная зависимость между заболеваемостью некоторыми инфекциями и титрами соответствующих антивирусных антител. О значении циркулирующих антител в антивирусном иммунитете свидетельствует большой практический опыт применения иммуноглобулинов для пассивной иммунизации людей против кори, краснухи, клещевого энцефалита, бешенства, гепатитов А и В.

medwedi.ru

При других вирусных заболеваниях антитела являются лишь свидетелями иммунного ответа на вирус. Некоторые вирусы, например аденовирусы, могут длительно персистировать в организме при наличии антител. Даже высокий уровень антител не исключает затяжное течение некоторых вирусных инфекций (врожденная краснуха, подострый склерозируюший панэнцефалит и др.). При недостаточной концентрации антител может возникать феномен усиления репродукции вирусов. Антитела могут защищать вирус от действия протеолитических ферментов клетки, что (при условии сохранения жизнеспособности вируса) приводит к усилению репликации вируса.

Вируснейтрализующие антитела действуют непосредственно на вирус только тогда, когда вирус, разрушив одну клетку, распространяется на другую клетку. Некоторые вирусы, например вирусы герпеса или цитомегалии, переходят из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам и избегают действия циркулируюших антител. В этом случае и при интегрированной форме вирусной инфекции, когда вирусный геном интегрируется в ДНК чувствительных клеток, основную роль в становлении иммунитета играют клеточные механизмы, связанные прежде всего с действием специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-эффекторов ГЗТ и макрофагов.

Первостепенное значение в антивирусном иммунитете имеет процесс формирования специфических цитотоксических Т-лимфоцитов. Предшественник таких лимфоцитов активируется, с одной стороны, комплексом вирусного антигена с продуктами генов гистосовместимости I класса, а с другой — растворимыми медиаторами Т-хелперов. Образующиеся цитотоксические лимфоциты способны лизировать клетки, инфицированные вирусом, реагируя на вирусный антиген, ассоциированный с антигенами гистосовместимости I класса.

Для цитотоксического действия Т-лимфоцитов на клетки-мишени необходим непосредственный контакт клеток, после этого происходят изменение мембранной проницаемости клетки-мишени, ее осмотическое набухание, разрыв мембраны и выход содержимого цитоплазмы в окружающую среду. Предполагается, что механизм цитотоксического эффекта связан с активацией мембранных ферментных систем на участках прилипания клеток, образованием цитоплазматических мостиков между клетками и действием лимфотоксина.

Специфические Т-киллеры появляются в ранние сроки (через 1–3 сут после заражения), их активность достигает максимума через неделю и медленно снижается на протяжении нескольких недель, хотя клетки памяти цитотоксических лимфоцитов сохраняются длительное время. Таким образом, образование цитотоксических Т-лимфоцитов является ранним иммунным ответом, нередко предшествующим образованию циркулирующих антител.

Существенную роль в антивирусном приобретенном иммунитете играют Т-эффекторы ГЗТ. Эти клетки распознает вирусный антиген в ассоциации с антигенами гистосовместимости преимущественно II класса и выделяют медиаторы клеточного иммунитета. Среди медиаторов особое значение имеет лимфотоксин, вызывающий гибель инфицированных клеток-мишеней, и медиаторы, активирующие функцию макрофагов. Роль специфических клеточных факторов особенно важна при инфекциях, при которых вирус недоступен действию антител. Вирусы, поступившие в межклеточную жидкость, подвергаются нейтрализации с помощью антител, β-ингибиторов и температурной денатурации. Макрофаги фагоцитируют инфицированные вирусом живые и распадающиеся клетки. Одним из факторов антивирусного иммунитета является интерферон, который образуется в большом количестве в местах размножения вируса. Интерферон не оказывает прямого действия на вирус, он усиливает экспрессию антигенов гистосовместимости, вызывает специфическое торможение транскрипции вирусного генома и специфическое подавление трансляции вирусной мРНК, что препятствует накоплению вируса в клетке-мишени.

Стойкость иммунитета при различных вирусных инфекциях значительно варьирует. При некоторых инфекциях, например ветряной оспе, кори, паротите, краснухе, иммунитет достаточно стойкий. Повторные заболевания в этих случаях редки. Менее стойкий иммунитет развивается при инфекциях дыхательных путей и кишечного тракта. Например, при гриппе иммунитет сохраняется в течение нескольких месяцев. Повторное заболевание гриппом объясняется прежде всего тем, что происходят постоянный дрейф поверхностных антигенных вирусных белков и смена циркулирующих штаммов. Антитела, вызванные одним субштаммом вируса, могут перекрестно реагировать с новым субштаммом, однако Т-клетки, определяющие антивирусный иммунитет, не способны реагировать на клетки, инфицированные другим субштаммом.

medwedi.ru

Существует несколько способов, с помощью которых вирусы могут избежать действия иммунных факторов.

- ДНК-содержащие вирусы и ретровирусы включаются в геном клеток и приобретают способность распространяться не только от клетки к клетке, но и по вертикали через потомство инфицированных клеток. Во многих случаях генетические изменения в клетках не столь значительны, чтобы вызвать экспрессию вирусного антигена в количестве, достаточном для индукции сильного иммунного ответа.
- У некоторых видов вирусов (герпес-вирусы, парамиксовирусы и др.) преобладает феномен межклеточной передачи возбудителя в монослое, когда вирус непосредственно переходит от клетки к клетке без появления выраженной вирусемии. В этом случае происходит слияние инфицированных клеток с образованием гигантских многоядерных клеток.
- Вирусы могут размножаться в клетках, которые в норме находятся в условиях физиологической изоляции от действия иммунной системы.
- Слабый иммунный ответ возникает при недостаточности образования комплекса между протеинами вируса и антигенами гистосовместимости I класса или торможении транспорта этого комплекса через поверхностную мембрану клеток.
- Вирусы могут выделять белки, имеющие сходство с рецепторами к цитокинам (интерферону, ФНО и др.) и блокирующие активность медиаторов иммунного ответа.
- Некоторые растворимые вирусные молекулы блокируют активность антител, цитокинов и компонентов комплемента, предохраняя вирионы от разрушения.
- Вследствие ошибок в синтезе вирусной ДНК могут появляться новые варианты антигенов, входящих в состав вириона. Например, изменения в структуре gp120 ВИЧ ослабляет способность ранее синтезированных антител взаимодействовать с ВИЧ.

При вирусных инфекциях происходит интенсивный распад собственных инфицированных клеток под влиянием иммунных факторов (антител, цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов). Это может привести к необратимым последствиям, особенно в тканях с низким уровнем регенерации, и к развитию аутоиммунных заболеваний, а образование иммунных комплексов из вирусного материала и антител — к появлению иммунокомплексных поражений.

3. Иммунитет при микозах

Приобретенный иммунитет при микозах характеризуется разнообразием проявлений, связанных со сложностью антигенного состава гриба, его изменчивостью в зависимости от условий существования, формы и стадии микоза. Основу иммунитета при микозе составляет клеточный иммунитет.

При заражении патогенными грибами развивается повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ), которую можно выявить с помощью кожных проб или реакции in vitro (реакции торможения миграции макрофагов, бласттрансформации и др.). Иммунные реакции клеточного типа могут сохраняться длительное время, нередко на протяжении всей жизни.

При глубоких микозах могут появляться антитела, относящиеся ко всем классам иммуноглобулинов, однако они играют второстепенную роль в механизмах защиты от грибов. Вследствие несовершенства иммунитета очень часто микозы приобретают хроническое, рецидивирующее течение. Образующиеся антитела дают перекрестные реакции между различными видами патогенных грибов.

Интенсивность иммунитета при микозах зависит от формы заболевания. При поверхностных микозах (стригущий лишай, трихоспория) развивается слабый иммунный ответ, более сильный иммунитет, протекающий по клеточному и гуморальному типу, возникает при подкожных (хромомикоз, споротрихоз) и глубоких (гистоплазмоз, бластомикоз) микозах. Грибковые заболевания легко возникают на фоне врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний, особенно на фоне дефицита системы Т-лимфоцитов.

4. Иммунитет при протозойных инфекциях

Особенности иммунитета при протозойных инфекциях обусловлены внутриклеточной локализацией паразита, изменчивостью его поверхностных антигенов, наличием антигенов, общих с антигенами хозяина.

Интенсивность иммунного ответа при протозойных инфекциях очень слабая, уровень циркулируюших антител повышается медленно, эффективность IgM- и IgG-антител недостаточна. В некоторых случаях антитела действуют на возбудителя лишь на определенной стадии его развития. Вследствие стадийности развития

medwedi.ru

протозойных инфекций развивающийся иммунитет характеризуется сменой специфичности. Кроме антител, вызывающих гибель возбудителя, образуются антитела, индуцирующие его изменчивость. В результате этого иммунитет при протозойных инфекциях часто бывает нестерильным.

Многие простейшие, например плазмодии малярии и трипаносомы, вызывают сильную неспецифическую супрессию иммунного ответа хозяина. Заболевание прекращается лишь в том случае, если развивается клеточный иммунитет, как это наблюдается при кожной форме лейшманиоза.

5. Иммунитет при гельминтозах

На характер иммунного ответа, индуцированного гельминтами, оказывают влияние их морфологические и биологические особенности (крупные размеры, сложность антигенного состава, цикличность развития и др.). Для иммунитета при гельминтозах характерны слабая напряженность и низкая специфичность; повышение иммунологических показателей происходит преимущественно в личиночную стадию развития паразита. В специфическом иммунитете участвуют циркулирующие IgG-, IgM-, IgE- и в меньшей степени IgA-антитела. Гельминты оказывают выраженное адъювантное действие на продукцию IgE, уровень которого при гельминтозах, как правило, бывает повышенным.

Антитела не оказывают прямого токсического влияния на паразита, их действие опосредовано через опсонизацию фагоцитов и активацию комплемента. Основным инструментом специфической защиты при гельминтозах является антителоопосредованная и комплементзависимая цитотоксичность. Антитела, преимущественно IgE и IgG2α, специфически взаимодействуют с антигенами поверхности паразита, а благодаря Fc-фрагментам вызывают адгезию клеток-киллеров, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, обладающих Fc-рецепторами. Ферменты активированных клеток — супероксид O_2 и фосфолипаза В — вызывают разрушение паразита, а гистаминаза и фосфолипаза Д нейтрализуют амины тучных клеток, подавляя развитие аллергических реакций.

Несмотря на развитие иммунных реакций, паразит способен длительное время сохраняться в организме. Это объясняется наличием у паразита антигенов, общих с антигенами хозяина, утратой паразитами рецепторов, обеспечивающих развитие эффекторных иммунных

механизмов и сильными иммуносупрессивными свойствами гельминта. Это приводит к хронизации инфекции, создает риск возникновения других инфекций и онкологических заболеваний. Некоторые паразиты, например шистосомы, покрываются антигенами хозяина и тем самым избегают повреждений, вызываемых иммунными реакциями.

medwedi.ru

10 ГЛАВА ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИММУНИТЕТА

Возбудители инфекционных заболеваний, продукты их жизнедеятельности и антигенные фракции оказывают сильное неспецифическое действие на иммунную систему. При этом в одних случаях происходит стимуляция иммунитета, а в других появляются признаки иммунодепрессии и иммунопатологии. Некоторые инфекционные заболевания сопровождаются иммунодефицитным состоянием, наиболее часто дефицитом Т-системы. Недостаточность иммунной системы больного и антигенная мимикрия возбудителя нередко приводят к хронизации заболевания и формированию бактерионосительства.

Существует теснейшая связь между иммунной системой и другими системами организма (нервной, гормональной, ферментной и др.), которые оказывают существенное влияние на развитие специфического антиинфекционного иммунитета.

Антиинфекционный иммунитет следует рассматривать как способ не только защиты макроорганизма от микроорганизма, но и приспособления одного к другому, сохранения возбудителя в организме биологического хозяина в форме, выгодной для обоих.

Для каждой инфекции характерен свой спектр гуморальных и клеточных факторов, участвующих в развитии антиинфекционного иммунитета. Прежде всего это зависит от биологических свойств и антигенного состава возбудителя инфекции. Многие возбудители, например микобактерии, сальмонеллы, бруцеллы, листерии имеют общие антигенные субстанции, с которыми связано появление перекрестнх иммунных реакций.

1. Неспецифическая резистентность и приобретенный иммунитет

Многообразие проявлений приобретенного антиинфекционного иммунитета обусловлено, с одной стороны, полиморфизмом биологических свойств и антигенного состава возбудителя, а с другой — сложными механизмами развития самого иммунитета. С точки зрения эволюции постоянно происходят совершенствование

и усложнение взаимоотношений организма с возбудителями инфекционных заболеваний, постоянное приспособление возбудителя, направленное на то, чтобы избежать влияния многочисленных факторов иммунологической защиты хозяина.

Приобретенный антиинфекционный иммунитет тесно связан с неспецифической резистентностью, основные механизмы которой являются эффекторными механизмами приобретенного иммунитета. Для формирования приобретенного иммунитета подключается сложная система иммунокомпетентных клеток, их растворимых факторов и циркулирующих антител. Эта система создает высокую степень специфической резистентности. Она обеспечивает не только выздоровление, но и защиту от повторного заражения.

2. Естественный и искусственный иммунитет

Искусственный (поствакцинальный) иммунитет отличается от естественного иммунитета, возникающего под влиянием перенесенной инфекции или при естественной иммунизации циркулирующими в среде штаммами возбудителя без проявления клинических признаков заболевания. Эти различия проявляются в количественных и качественных показателях иммунитета.

В целом поствакцинальный иммунитет уступает по напряженности постинфекционному иммунитету. Иммуногенность вакцин уменьшается в следующем порядке: живые вакцины — убитые корпускулярные вакцины — химические (растворимые) вакцины. В обратном направлении увеличивается реактогенность вакцин. При введении живых (аттенуированных) вакцин иммунитет может быть слабее по сравнению с тем, который возникает под влиянием вирулентного возбудителя.

При естественной иммунизации или введении живых и убитых вакцин организм отвечает на все виды антигенов, входящих в состав микроорганизмов. При иммунизации субъединичными или химическими вакцинами иммунитет менее полноценен, так как формируется под влиянием только отдельных антигенов, например столбнячного, дифтерийного анатоксинов, Ви-антигена, Hbs-антиген вируса гепатита В и т.д.

Таким образом, отличия поствакцинального иммунитета от постинфекционного зависят от особенностей вакцин. В идеале вакцина должна содержать все протективные антигены, которые входят в состав микроорганизмов, вызывающих заболевание. Такая

medwedi.ru

вакцина активирует большое количество иммунокомпетентных клеток с различными видами специфичности, что обеспечивает формирование стойкого иммунитета.

3. Местный и общий иммунитет

Под местным иммунитетом подразумевается развитие антиинфекционной устойчивости в каком-либо участке ткани или органе после местного введения антигена или перенесенного инфекционного заболевания. Понятие «местный иммунитет» является относительным. Даже слабые местные специфические реакции вызывают изменения в регионарных лимфатических узлах. Выраженный местный иммунитет не может существовать без изменений общей устойчивости организма. Наиболее мощная защита развивается в местах, которые являются естественными воротами для проникновения разнообразных патогенов.

Слизистые поверхности, включая поверхность желудочно-кишечного, респираторного и генитального трактов, являются основными воротами для внедрения возбудителей инфекционных болезней. Концепция формирования местного иммунитета и его влияния на общий иммунитет стимулировала разработку новых вариантов вакцин, рассчитанных на их введение через нос, рот, прямую кишку. Появились новые понятия: «мукозальная система», «мукозальный иммунитет», «мукозальные вакцины».

Мукозальная лимфоидная ткань (слизисто-ассоциированная лимфоидная ткань) существует в организованной и дисперсной формах. К первой форме относятся пейеровы бляшки кишечника, бронхоассоциированная лимфоидная ткань и отдельные мелкие лимфоидные образования слизистой оболочки различных органов (кишечник, легкие, влагалище и др.)

В состав лимфоидных фолликулов входят клетки иммунной системы: В-, Т-клетки, макрофаги, эпителиальные клетки фолликулов (М-клетки). Последние наряду с макрофагами выполняют антигенпредставляющую функцию. В lamina propriae слизистой оболочки находятся отдельные В-, Т-лимфоиды, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки и эозинофилы. Плазматические клетки содержат преимущественно IgA, а также IgG, IgM и IgF. Транспорт полимерных IgA и IgM через эпителий слизистой оболочки происходит с помощью секреторного компонента. Особое значение в иммунитете слизистой оболочки играет IgA, он

защищает ее путем агглютинации бактерий, нейтрализации токсинов и вирусов, подавления адгезии и абсорбции антигена из просвета кишечника.

Антиген, поступающий в кишечник, поглощается М-клетками и в интактном виде транспортируется вглубь слизистой оболочки для представления макрофагам и лимфоцитам. Особенностями формирования мукозального иммунитета являются местное образование клеток иммунологической памяти и способность клеток, армированных в кишечнике или регионарных лимфатических узлах, возвращаться (после циркуляции в лимфатической и кровеносной системах) в слизистую оболочку кишечника и в меньшей степени — других органов. Иммунитет формируется не только в том органе или участке, куда была введена вакцина, но и в отдаленных участках слизистой оболочки и даже в слизистой оболочке других органов. Например, интраназальное введение мукозальных вакцин приводит к возникновению местного иммунитета в слизистой оболочке носоглотки, кишечника и влагалища.

Оральное введение антигена в некоторых случаях сопровождается возникновением системной толерантности к данному антигену. Механизмы такой неотвечаемости, которая касается как гуморальных, так и клеточных реакций, изучены недостаточно.

Местный иммунитет, в частности иммунитет желудочно-кишечного тракта, складывается не только из специфических факторов. В механизме такого иммунитета большую роль играют собственная флора кишечника и слизистый слой, препятствующие колонизации патогенных микробов, кислая среда желудочного сока, перистальтика кишечника, присутствие трансферрина, лизоцима и других белков, обладающих бактериостатическими и бактерицидными свойствами.

В последнее время интенсивно изучаются особенности иммунных реакций в отдельных участках кишечника, мочевом пузыре, влагалище, матке. Многие лекарственные препараты, в том числе иммунобиологические (интерфероны, кипферон и др.), вводят в прямую кишку и влагалище. Показано, что слизистая оболочка влагалища содержит лимфоидные фолликулы и диффузно расположенные лимфоциты и макрофаги. В содержимом влагалища присутствуют IgG и IgA и различные цитокины, поступающие из крови или образующиеся местно. Важную роль в поддержании постоянства среды играет микрофлора влагалища (стрептококки, стафилококки, некоторые грамотрицательные бактерии). Иммунные

medwedi.ru

клетки, иммуноглобулины и цитокины появляются в цервикальном канале и в полости матки при развитии в них воспалительных реакций.

4. Гуморальный и клеточный иммунитет

В силу многокомпонентности любого возбудителя при инфекции и вакцинации обычно наблюдается развитие различных сочетаний двух типов иммунитета: гуморального и клеточного. Гуморальный иммунитет вызывается преимущественно полисахаридными и белковыми антигенами, клеточный иммунитет — белками и гликопротеинами.

Напряженность гуморального иммунитета зависит от свойств и уровня циркулирующих антител, клеточный иммунитет — от функциональной активности макрофагов и различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-эффекторов ГЗТ, цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, К-клеток). Деление иммунитета на гуморальный и клеточный весьма условное — одни и те же клетки могут участвовать в том и другом виде иммунитета. Поэтому теоретически в механизмах развития защиты от каждого инфекционного заболевания должны участвовать гуморальные и клеточные факторы. Наиболее полно изучен гуморальный компонент антиинфекционного иммунитета, однако при детальном исследовании практически при любой инфекции можно доказать значение клеточных факторов. Антитела не являются безразличными для клеточного иммунитета, в большинстве случаев они способствуют ему, а в отдельных случаях могут ослаблять развитие и интенсивность клеточного иммунитета. Перевод клеточного иммунитета на гуморальный ведет к обострению заболевания, защита от которых связана с клеточными факторами.

В механизмах развития антиинфекционного иммунитета участвуют многочисленные субпопуляции иммунокомпетентных клеток; связь между ними и их действие на другие клетки осуществляются с помощью растворимых медиаторов. Медиаторы иммунного ответа образуются не только в Т-, В-клетках и макрофагах, но и в клетках, не относящихся к группе иммунокомпетентных. Медиаторы, секретируемые разными клетками, могут обладать сходными биологическими свойствами. Такое дублирование делает систему медиаторов более стабильной, недостаточность функции одного вида клеток может компенсироваться таковой другого

вида. Медиаторы имеют широкое биологическое значение, влияя на пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток, которые не участвуют непосредственно в развитии иммунитета.

Особая роль в регуляции возникающего иммунитета принадлежит субпопуляциям лимфоцитов — Тх1 и Тх2. Тх1 обеспечивает развитие клеточного иммунитета, Тх2 — гуморального иммунитета. Обе группы клеток функционируют одновременно, однако между ними существуют антагонистические отношения из-за медиаторов, которые они выделяют. Примеры влияния некоторых цитокинов на развитие двух типов иммунитета приведены в табл. 17.

Таблица 17. Влияние цитокинов на развитие гуморального и клеточного иммунитета

Цитокины	Гуморальный иммунитет	Клеточный иммунитет
ИЛ-1	+	+
ИЛ-2	+	+
ИЛ-3	–	+
ИЛ-4	+	–
ИЛ-6	+	+
ИЛ-10	+	–
ФНО	–	+
ИФ-γ	+	+

Примечание. + стимуляция, – подавление или отсутствие эффекта.

В эффекторной стадии приобретенного клеточного иммунитета участвуют преимущественно два вида клеток: специфические Т-киллеры, вызывающие цитотоксические реакции; Т-лимфоциты — эффекторы ГЗТ, образующие многочисленные цитокины (интерфероны, интерлейкины, ФНО и др.).

Если для образования антител и ПЧНТ характерна реакция вторичных узелков, где происходят пролиферация и дифференцировка антителообразующих клеток, то для формирования клеточного иммунитета и ГЗТ характерно увеличение паракортикальной зоны лимфатических узлов. Именно здесь, а также в параартериолярных участках селезенки происходит созревание регуляторных и эффекторных клеток, обеспечивающих развитие клеточного иммунитета.

Для клеточного антиинфекционного иммунитета характерны такие признаки, как возможность переноса такого иммунитета с помощью лимфоидных клеток и невозможность его переноса с помощью сыворотки крови, увеличение антимикробной активности

medwedi.ru

макрофагов и тесная связь с ГЗТ. ГЗТ, как правило, сопутствует клеточному иммунитету и играет существенную роль в его становлении. Местные реакции ГЗТ могут усиливать клеточный иммунитет, ограничивают распространение и размножение возбудителей с помощью специфических и неспецифических механизмов. Иные взаимоотношения складываются между антиинфекционным иммунитетом и немедленной аллергией. Последняя чаще всего выступает в качестве неблагоприятного фактора течения инфекционного заболевания.

При некоторых инфекциях можно определить тип иммунитета (клеточный или гуморальный), который играет ведущую роль в развитии антиинфекционной защиты. Такое деление иммунитета весьма условно, особенно для таких инфекций, как грипп, коклюш, кокковые инфекции, малярия и др. В некоторых случаях определить ведущий тип иммунной реакции пока не представляется возможным.

Иммунитет, вызванный микоплазмами, также является комплексным. Например, в развитии иммунитета к *M. pneumoniae* участвуют клеточные факторы и IgG-, IgA-, IgM-антитела, которые препятствуют росту микоплазм и выделению из них веществ, вызывающих повреждение эпителиальных клеток дыхательного тракта.

В табл. 18 сделана попытка оценить участие клеточного и гуморального иммунитета в развитии защиты при некоторых инфекционных и паразитарных заболеваниях (максимальное участие каждого вида иммунитета в общей защите оценено +++). Конечно, такая оценка сложного антиинфекционного иммунитета весьма относительна.

5. Иммунитет и гиперчувствительность замедленного типа

При инфекциях и вакцинации часто наблюдается сочетание двух основных видов повышенной чувствительности. Как правило, на фоне развившейся ГЗТ не развивается ПЧНТ и наоборот, хотя при сочетанной аллергии возможны различные варианты взаимного влияния разных видов аллергии. В некоторых случаях наблюдается полиаллергия, кроме специфической аллергии развивается повышенная чувствительность к другим инфекционным возбудителям или немикробным аллергенам, например лекарственным препаратам.

Таблица 18. Участие клеточного и гуморального иммунитета в развитии защиты при инфекционных и паразитарных заболеваниях

Инфекция	Клеточный иммунитет	Гуморальный иммунитет
Герпес, грипп, стафилококковая, пневмококковая инфекции, сифилис	+	+
Гепатит В, столбняк, дифтерия, сальмонеллез	+	++
Натуральная оспа, паротит, корь	+	+++
Бешенство, гепатит А, холера, дизентерия, менингококковая инфекция	±	++
Краснуха, клещевой энцефалит, ветряная оспа, полиомиелит	±	+++
Коклюш, листериоз	++	+
Чума	++	++
Туляремия	+++	+
Туберкулез, бруцеллез	+++	±
Лепра	+++	−
Кандидоз, кокцидиоидомикоз	++	±
Криптококкоз, бластомикоз, гистоплазмоз, лейшманиоз, токсоплазмоз, филяриатоз, трихинеллез, коксиеллез	+	±
Газовая гангрена, стрептококковая инфекция, малярия, трипаносомоз, аскаридоз, рикетсиоз, эхинококкоз, шистосомоз	±	+
Ботулизм, клебсиеллез, амебиаз	±	±

Хорошо известен факт угнетающего действия вирусов на ГЗТ к другому виду аллергена. Например, чувствительность к туберкулину подавляется при многих вирусных инфекциях (корь, грипп, полиомиелит и др.), а также при введении вирусных вакцин. Предполагается, что вирус подавляет активность макрофагов и Т-лимфоцитов. Характер действия вируса на ГЗТ другой специфичности зависит от вида вируса и сроков его действия.

Из одного и того же вида микробов можно получить фракции, одни из которых будут супрессировать, а другие — стимулировать развитие аллергии. Стафилококковый А-белок, бактериальные липополисахариды могут действовать как поликлональные активаторы В-клеток, тем самым способствуя развитию аллергических реакций немедленного типа. Некоторые возбудители (коклюшный микроб, бруцеллы, микобактерии туберкулеза) способны усиливать любую повышенную чувствительность.

medwedi.ru

Коклюшная вакцина оказывает митогенное действие на Т- и В-клетки, нарушает процесс их расселения в тканях, ведет к опустошению тимусзависимых зон лимфоидной ткани. Она усиливает активность макрофагов, Т-хелперов и Т-эффекторов. АКДС-вакцина оказывает выраженное поликлональное действие на гуморальные и клеточные реакции. Введение этой вакцины иногда сопровождается повышением уровня IgE.

У вакцинированных людей, имеющих определенную степень специфической сенсибилизации, инфекции протекают, как правило, легко. Вместе с тем предшествующая вакцинация может приводить к аллергизации. Отличить аллергию, появившуюся после скрыто протекающей инфекции, от поствакцинальной аллергии очень трудно. Вакцины и инфекционные аллергены, применяемые для этой цели, имеют выраженные перекрестные антигенные свойства с возбудителями соответствующих инфекций, что препятствует выяснению специфичности аллергии, возникающей после вакцинации или перенесенной инфекции.

Понятия ГЗТ и клеточного иммунитета не являются идентичными. Клеточный иммунитет является более сложным иммунологическим феноменом по сравнению с ГЗТ. Наряду с этим ГЗТ имеет свой характерный и обязательный признак — воспаление, в то время как клеточный иммунитет может проявляться без воспалительной реакции.

Об участии ГЗТ в антиинфекционном иммунитете свидетельствуют следующие данные:

- У экспериментальных животных во многих случаях прослеживается прямая зависимость между степенью ГЗТ и их выживаемостью при заражении. Интенсивность кожных проб замедленного типа снижается перед гибелью животного.
- Недостаточность функции вилочковой железы и многие иммунодепрессивные препараты угнетают одновременно иммунитет и ГЗТ.
- Сенсибилизация организма, протекающая по замедленному типу, как правило, облегчает течение инфекционного заболевания, за исключением случаев гиперергических реакций. Ареактивные формы туберкулеза и бруцеллеза, протекающие без сенсибилизации, отличаются хроническим течением и плохо поддаются лечению.
- Способность вызывать иммунитет у некоторых видов вакцин, например живой бруцеллезной вакцины, находится в прямой зависимости от их аллергизирующего действия.

- При ГЗТ происходит значительное усиление фагоцитарной активности лейкоцитов, а в участках реакции ГЗТ происходят задержка распространения возбудителя и его усиленная элиминация из организма. Несмотря на тесную связь ГЗТ с антиинфекционным иммунитетом, существуют доказательства относительной самостоятельности этих процессов.
- Нет абсолютной зависимости антиинфекционной резистентности от ГЗТ при многих инфекциях.
- После перенесенной инфекции происходит постепенное исчезновение ГЗТ при одновременном формировании антиинфекционной резистентности. Возможно существование клеточного иммунитета без ГЗТ и ГЗТ без иммунитета.
- Десенсибилизация микробными антигенами может подавлять аллергию, не оказывая влияния на иммунитет.
- Некоторые бактерийные препараты, вызывая антиинфекционный иммунитет, обладают слабой способностью индуцировать реакции ГЗТ.
- Перенос животному ГЗТ к бактериальным антигенам с помощью клеток не всегда сопровождается усилением устойчивости реципиентов к заражению.
- В проявлениях ГЗТ и клеточного иммунитета могут участвовать разные субпопуляции Т-лимфоцитов.
- Туберкулин, широко применяемый для определения ГЗТ, не обладает способностью вызывать стойкий противотуберкулезный иммунитет. Следует, однако, отметить, что для получения или тестирования иммунитета и ГЗТ с целью изучения их взаимозависимости необходимо использовать идентичный антиген. Только в этом случае можно получить сопоставимые данные.
- ГЗТ обладает более строгой специфичностью по сравнению с клеточно-опосредованным иммунитетом, при котором происходит усиление устойчивости к многим неродственным возбудителям.

Эффекторные механизмы развития ГЗТ и клеточного иммунитета также могут быть различными. Основным отличительным признаком ГЗТ является своеобразная повышенная кожная чувствительность к возбудителю или его продуктам, а основным признаком клеточного антиинфекционного иммунитета — наличие клеточной защиты от заражения. Можно предположить, что при ГЗТ из лимфоцитов под влиянием антигенов выделяются преимущественно

medwedi.ru

медиаторы воспаления, а при клеточном иммунитете — лимфокины, активирующие макрофаги. Клеточный иммунитет может проявляться без признаков воспаления.

Следует отметить относительность таких понятий, как клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, ПЧНТ и ГЗТ. В каждом из этих процессов участвуют клетки основных типов — Т-, В-клетки и макрофаги. Вероятно, следует говорить об иммунологической функции этих клеток, а деление иммунных реакций на различные типы — лишь удобная, но весьма относительная классификация этих реакций.

На схеме 2 показана связь повышенной чувствительности с иммунитетом. Все 4 феномена, как видно, могут перекрывать друг друга и существовать одновременно. Возможны любые сочетания феноменов, они имеют общие свойства, и каждый из них обладает своими характерными чертами, связанными с особенностями отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и их продуктов.

Схема 2. Взаимоотношение аллергии с иммунитетом

Иммунитет

Клеточный	**Гуморальный**
Преимущественно Т-лимфоциты, макрофаги и медиаторы клеточного иммунитета	Преимущественно В-лимфоциты, макрофаги, антитела и медиаторы гуморального иммунитета
Замедленная	**Немедленная**

Повышенная чувствительность

11 ГЛАВА ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУНИТЕТА

1. Особенности развития иммунитета у плода

У 4–5-недельного плода человека лимфопоэтическую функцию выполняет печень. Образующиеся в ней лимфоциты уже на этой ранней стадии могут дифференцироваться в зрелые Т- и В-клетки. Эта дифференцировка происходит под влиянием факторов, выделяющихся из тимуса, еще не заселенного лимфоцитами. Лимфоциты обнаруживаются в периферической крови эмбриона на 7–8-й неделе развития. Одновременно происходит заселение тимуса, которое продолжается до 11–12-й недели развития. Дифференцировка кортикальных и модулярных лимфоцитов заканчивается к 14-й неделе. Заселение лимфоцитами селезенки и мезентеральных лимфатических узлов завершается на 21–22-й неделе развития плода. Антигены гистосовместимости, обеспечивающие распознавание чужеродных антигенов, появляются на клетках плода между 8-й и 9-й неделями развития.

В костный мозг предшественники В-клетки попадают из печени плода. В-клеток больше всего в костном мозге, затем идут селезенка, червеобразный отросток, лимфатические узлы. Наибольшее количество Т-лимфоцитов находится в тимусе, далее следует периферическая кровь, лимфатические узлы, миндалины, в которых количество Т-клеток соответствует содержанию Т-клеток взрослого человека.

Из иммуноглобулинов во внутриутробном периоде образуется преимущественно IgM. Высокое содержание IgM (20 мг% и более) в крови пуповины указывает на антигенную стимуляцию плода или внутриутробную инфекцию.

Высокий уровень IgG у плода достигается не за счет его синтеза, а в результате его переноса через плаценту от матери к плоду. Хорошо передаются IgG-антитела к возбудителям кори, краснухи, дифтерии, столбняка, плохо — противококлюшные IgG-антитела.

Такая передача антител является активным процессом, связанным со способностью плацентарных клеток поглощать и

medwedi.ru

транспортировать белковые молекулы без их деградации. Перенос IgG носит селективный характер, так как IgA, IgD, IgE не передаются от матери плоду. Полупериод катаболизма материнских антител составляет 21 день.

2. Формирование иммунитета в постнатальном периоде

Молоко матери является для новорожденного не только источником питания, но и мощным фактором защиты ребенка от патогенов, попадающих на слизистую оболочку кишечника.

Хотя новорожденные имеют иммунную систему, способную формировать гуморальный и клеточный иммунитет, у них еще нет иммунной памяти на антигенные раздражители. Вместе с тем благодаря пассивному иммунитету дети до 3-месячного возраста редко болеют дифтерией, краснухой и корью.

Образование IgA у новорожденного начинается в двухнедельном возрасте, а IgG — в одномесячном. IgG материнского происхождения подвергается расщеплению. Его уровень снижается у 3–6-месячного ребенка, что приводит к физиологической гипогаммаглобулинемии (табл. 19).

Активный синтез IgE начинается в раннем грудном возрасте, небольшое повышение уровня IgE продолжается до 10-летнего возраста.

Таблица 19. Содержание основных классов иммуноглобулинов (в г/л) в крови детей и взрослых

Класс иммуноглобулинов	При рождении	7–10 нед	1–3 года	Взрослые
IgM	0,2	0,2	1,0	0,5–1,9
IgG	11,7	11,5	8,4	8–16,8
IgA	0	0,1	0,7	1,4–4,2
IgE	0	0,1	0,15	1,2

Повышенное содержание IgM и IgA, которые не проходят через неповрежденную плаценту, свидетельствует о нарушении проницаемости плаценты или о выработке иммуноглобулинов плодом после его внутриутробной инфекции. Патология плода во внутриутробном периоде может привести к проникновению в плод антигенов или антител, преждевременному включению иммунологических механизмов и формированию у плода различной патологии.

Антитела матери, способные вызывать болезни новорожденных

Антитела	Болезни новорожденных
Антииммуноглобулины	Неонатальная гипоглобулинемия
Антилейкоцитарные антитела	Неонатальная нейтрофилопения
Волчаночный фактор	Неонатальная волчанка
Антитромбоцитарные антитела	Неонатальная тромбоцитопения
Стимулятор щитовидной железы	Неонатальный гипертиреоидизм
Антирезусные антитела	Гемолитическая болезнь новорожденных
Антитиреоидные антитела	Кретинизм

Для детей до 6 лет характерен абсолютный и относительный лимфоцитоз в крови. Лимфоидная ткань ребенка в раннем возрасте отвечает на инфекционные агенты выраженной гиперплазией, которая сохраняется длительное время после окончания инфекции.

При прохождении плода по родовым путям бактерии впервые проникают в его ротовую полость, первоначальная микрофлора представлена лактобациллами, энтеробактериями, коринебактериями, стафилококками и микрококками, через 2–7 дней она замещается бактериями, обитающими в ротовой полости матери и персонала родильного отделения. Дыхательные пути новорожденного обычно стерильны и колонизируются микроорганизмами в течение первых 2–3 сут жизни.

Кишечник новорожденного заселяется грамотрицательными бактериями, содержащими эндотоксин, уже в первые дни его жизни. В последующем кишечник становится постоянным источником эндотоксина, защита от которого обеспечивается материнскими антителами, поступающими трансплацентарно или с молоком матери, а через год — антителами самого ребенка.

В желудке здорового человека бактерий практически нет, верхние отделы тонкой кишки слабо заселены микроорганизмами, мощный резервуар бактерий находится в нижних отделах тонкой кишки и в толстой кишке. Нормальная микрофлора, особенно бифидобактерии и лактобациллы, проявляют выраженный антагонизм, направленный против патогенных бактерий. Кроме того, резидентная микрофлора играет большую роль в различных метаболических процессах, в обеспечении организма человека ионами Fe^{2+} Ca^{2+}, витаминами K, D и витаминами группы B.

В онтогенезе иммунная система человека проходит несколько критических стадий. Первая стадия совпадает с рождением, когда

medwedi.ru

на организм обрушивается огромное количество антигенов. Для этой стадии характерна сниженная резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре и некоторым вирусам, например вирусу герпеса, цитомегаловирусу и др. У новорожденных IgA в крови отсутствует, что обусловлено, вероятно, слабым развитием местного иммунитета. В 5-дневном возрасте происходит первый перекрест в содержании форменных элементов крови с увеличением содержания лимфоцитов.

Вторая стадия соответствует 3–6 мес жизни ребенка, когда иммунитет ослабляется в связи со снижением концентрации материнских антител. При большинстве инфекций происходит преимущественно синтез IgM-антител, который не оставляет надежной иммунологической памяти. Для детей раннего возраста характерен дефицит секреторных IgA. Количество ЕК-клеток в крови значительно ниже, чем у взрослых. Имеется недостаток интерферона и других цитоксинов. Наиболее частой причиной легочных заболеваний в раннем детском возрасте являются респираторный синцитиальный вирус и вирус парагриппа.

Третья критическая стадия соответствует 2-му году жизни ребенка. Синтез антител переключается с IgM на IgG. Появляются В-клетки, синтезирующие IgG1 и IgG3, а затем IgG2 и IgG4. Повышается уровень IgA. Дети по-прежнему чувствительны к респираторным вирусным инфекциям, появляются иммунокомплексные, аутоиммунные и атопические заболевания.

В четвертой стадии (4–6-й год жизни) происходит второй перекрест в содержании форменных элементов крови, уменьшается относительное число лимфоцитов. Уровень IgG и IgM соответствует таковому у взрослых, концентрация IgA увеличивается почти в 2 раза. У отдельных детей появляются хронические пневмонии, пиелонефрит, гломерулонефрит.

Пятая критическая стадия (подростковый возраст) наступает у девочек в 12–13 лет, у мальчиков в 14–15 лет. Увеличивается число аллергических болезней, обостряются хронические воспалительные заболевания. В этой стадии можно достичь максимальных титров антител на вакцинацию.

Присутствие антител у новорожденных затрудняет проведение ранней вакцинации. Антитела снижают иммуногенную активность антигенов, специфический IgG нейтрализует живой вакцинный вирус и препятствует его репликации, которая необходима для развития иммунитета. В связи с этим коревую и паротитную вакцину

вводят детям не ранее годовалого возраста. Механизм действия материнских антител на формирование поствакцинального иммунитета заключается не только в инактивации вводимых антигенов, но и в подавлении образования антител у плода по принципу обратной связи. Кроме того, новорожденные получают материнские антитела, преимущественно секреторные IgA, с грудным молоком, которые способны создавать местный иммунитет в желудочно-кишечном тракте к многим возбудителям кишечных инфекций.

Дети, родившиеся у матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями, относятся к группе риска иммунной и гнойно-септической патологии. В этом случае иммунные реакции у детей имеют общие признаки: снижение числа и активости Т-лимфоцитов, повышенный синтез IgM, ускорение продукции IgA и ослабление выработки IgG.

Основной причиной возникновения вакциноассоциированных инфекционных заболеваний является наличие у детей иммунодефицитов и иммунодефицитных состояний. Иммунодефицитное состояние или иммунная недостаточность проявляются в неспособности организма отвечать реакциями гуморального или клеточного иммунитета вследствие врожденного (первичного) или приобретенного (вторичного) дефекта иммунной системы. При врожденной недостаточности наблюдается генетически обусловленный дефект развития какого-либо звена иммунной системы.

Проявления приобретенных иммунодефицитов весьма разнообразны, при этом происходит селективное поражение Т- или В-системы или обеих систем одновременно. При инфекциях появление иммунодефицитных состояний связано прежде всего с чрезвычайно высокой антигенной нагрузкой на организм и ограниченностью резервов иммунной системы. Иммунитет в этих случаях не достигает порога, обеспечивающего избавление организма от возбудителей инфекции.

Кроме выраженных иммунодефицитных состояний, существует множество переходных форм иммуносупрессии. Иммунодепрессия является проявлением иммунодефицита или возникает при индукции некоторых видов толерантности, конкуренции антигенов и т.п.

Наличие иммунодефицита является противопоказанием к проведению прививок живыми вакцинами. Аттенуированные вирусные и бактериальные вакцины, безопасные для здоровых детей, могут вызывать тяжелые инфекции у детей с дефектами иммунной системы.

medwedi.ru

Важное значение имеет ранняя диагностика врожденных иммунодефицитов, так как дети с этим видом патологии требуют особого ухода и проведения ряда профилактических и лечебных мероприятий.

Для диагностики иммунной недостаточности проводятся определение иммунного статуса, рентгенологическое исследование тимуса и биопсия лимфатических узлов и костного мозга.

Иммунотерапия и иммунокоррекция иммунодефицитных состояний могут быть специфическими, направленными на стимуляцию специфического иммунитета, или неспецифическими, влияющими на иммунную реактивность к многим видам антигенов. Иммунотерапия и иммунокоррекция могут быть активными, рассчитанными на образование эндогенных иммунных факторов в самом организме, или пассивными, рассчитанными на поступление этих факторов извне.

У детей с первичными тяжелыми комбинированными иммунодефицитами применяется метод пересадки клеток эмбриональной печени, которые еще не приобрели выраженные аллоантигенные свойства. Трансплантация клеток костного мозга, тимуса и других лимфоидных органов требует тщательного подбора доноров по антигенам гистосовместимости.

3. Иммунитет у пожилых людей

При старении организма проявляются два вида дисфункции иммунной системы: иммунодефицитные состояния и аутоиммунные реакции. Возрастные изменения иммунной системы являются генетически запрограммированными, связанными главным образом с ГКГ и его продуктами, которые определяют силу иммунного ответа, антигенную индивидуальность организма и его восприимчивость к инфекционным и многим другим заболеваниям.

Изменения иммунной системы при старении касаются трех основных звеньев: тимуса, костного мозга и лимфоидных органов. В первую очередь страдает тимус. Неотвратимость изменений тимуса и влияние этих изменений на иммунологические функции организма и его старение получили название тимусных часов.

Инволюция тимуса начинается уже в период полового созревания. Недостаточность тимуса отражается на дифференцировке Т-клеток и их способности заселять лимфоидные органы, пролиферировать под влиянием специфических и неспецифических

стимулов, выполнять иммунорегуляторные и эффекторные функции. Все это предрасполагает к инфекционным и онкологическим заболеваниям. Следует, однако, отметить, что даже в стареющем организме сохраняется определенная степень влияния тимуса на функции иммунокомпетентных клеток. Возрастные изменения касаются прежде всего клеточного иммунитета. После 70 лет уровень предшествующей ГЗТ к туберкулину, кандидину, трихофитину и другим антигенам, к которым у большинства людей имеется ГЗТ, уменьшается в 2–3 раза. К 80 годам появляется прямая зависимость между спектром специфичности такой ГЗТ и продолжительностью жизни. Смертность выше у стариков, у которых реакция ГЗТ на эти виды антигенов отсутствует.

Выработка антител у пожилых людей страдает значительно слабее, хотя уровень естественных антител с возрастом может снижаться. У пожилых людей образуются антитела на введение таких вакцинных препаратов, как гриппозная вакцина или столбнячный анатоксин, однако уровень антител может быть ниже, чем у молодых.

На фоне подавления клеточного иммунитета и умеренного снижения гуморального иммунитета при старении происходит усиленное образование аутоантител. С возрастом расширяется спектр аутоантител, появляются аутоантитела новой специфичности и различного рода аутоиммунные расстройства (ревматоидный артрит, тиреоидит и др.). Одной из причин этого является увеличение числа соматических мутаций у пожилых лиц, что сопровождается развитием иммунного ответа на собственные антигены.

Естественно, изменения в иммунной системе возникают не изолированно от других систем, например эндокринной или нервной системы. В силу недостаточности иммунной системы пожилые люди относятся к группе риска, подлежащей вакцинации в первую очередь.

4. Иммунологическая память

Приобретенный иммунитет имеет два уникальных признака: специфичность и иммунологическую память. Иммуннологическая память обладает способностью организма отвечать на повторный контакт с антигеном быстрее, сильнее и длительнее по сравнению с первичным ответом.

Вся вакцинопрофилактика основана на существовании феномена иммунологической памяти. Благодаря иммунологической памяти удается искусственно формировать длительный, иногда пожизненный антиинфекционный иммунитет.

medwedi.ru

Главным элементом иммунологической памяти являются клетки памяти, которые представляют собой длительно живущую популяцию антигенспецифических покоящихся клеток, готовых реагировать на повторное введение антигена. Клетки памяти образуются из так называемых наивных клеток. Это клетки, которые еще не встречались с антигеном и не обладают антигенной специфичностью. Различают В-клетки памяти и Т-клетки памяти. Иммунологическая память, особенно память Т-лимфоцитов, очень стойкая.

В-клетки памяти образуются в зародышевых центрах лимфатических узлов, селезенки и лимфоидных бляшках кишечника (рис. 7). Наивные В-клетки при встрече с антигеном, расположенным на фолликулярных дендритных клетках, превращаются в антителообразующие клетки или в В-клетки памяти. При поступлении в кровь В-клетки памяти рециркулируют и накапливаются в костном мозге.

Существует две субпопуляции наивных Т-клеток: $CD4^+$ и $CD8^+$. Наивные $CD4^+$ могут трансформироваться в Тх1 и Тх2. В процессе перехода наивных клеток в Т-клетки памяти наиболее сильные изменения происходят в клеточном маркере CD45, который

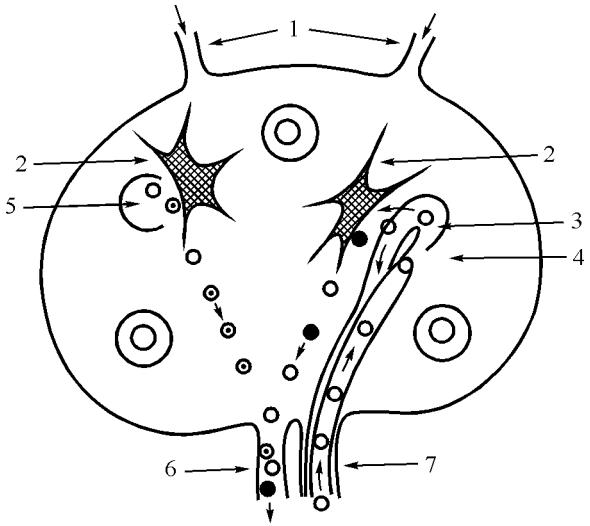


Рис. 7. Образование клеток имунологической памяти в лимфатическом узле.
1 — афферентный лимфатический сосуд; 2 — дендритная клетка; 3 — венулы с высоким эндотелием; 4 — паракортикальная зона; 5 — зародышевый центр; 6 — эфферентный лимфатический сосуд; 7 — кровеносный сосуд. ○ — наивная клетка; ⊙ — В-клетка памяти; ● — Т-клетка памяти.

обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки при формировании антигенраспознающего комплекса. Наивные клетки, несущие CD45RA (мол. м. 220 кД), превращаются в клетки памяти с низкомолекулярной изоформой CD45R0 (мол. м. 180 кД). Эти изменения происходят под влиянием антигена. Различия между наивными клетками и клетками памяти преимущественно функциональные. В отличие от наивных клеток, клетки памяти активируются при более низких концентрациях антигена, наивные клетки хорошо отвечают на неспецифические митогены, аутологичные и аллогенные клетки. Клетки памяти вырабатывают более широкий спектр цитокинов, обладают выраженной способностью прикрепляться к сосудистому эндотелию при взаимодействии с антигеном. Основные различия между наивными Т-клетками и Т-клетками памяти представлены в табл. 20.

Таблица 20. Основные различия между наивными Т-клетками и Т-клетками памяти

Признаки	Наивные Т-клетки	Т-клетки памяти
CD45RA	+ + +	–
CD45R0	–	+ + +
CD44	+	+++
CD2	+ +	+ + +
LFA-1	+ +	+ + +
LFA-2	+	+ +
L-селектин	+++	+
Bcl-2	+	+ + +
Антигены гистосовместимости II класса	–	+
Клеточный цикл	G_0	G_1
Частота встречаемости	10^{-5}	10^{-3}
Пролиферация под влиянием антигена	–	+ + + +
Пролиферация под влиянием неспецифических митогенов	+ + + +	+
Способность прикрепляться к эндотелию	+	++++
Способность к образованию цитокинов под влиянием митогенов:		
ИЛ-2	+ + + +	+ +
ИЛ-3	+	+ + + +
ИЛ-4	+	+ + + +
ИЛ-6	–	+ + + +
ИФ-γ	+	+ + + +

medwedi.ru

Количество клеток, которые становятся клетками памяти, крайне мало. Их частота встречаемости составляет 10^{-3} от числа Т-клеток. В лимфатических узлах клетки памяти остаются в течение 18–20 ч, а затем покидают их через эфферентные лимфатические сосуды. Если наивная клетка не находит на поверхности дендритных клеток соответствующий пептид, она уносится в общую циркуляцию с током оттекающей лимфы. Клетки памяти находятся на стадии G_1 клеточного цикла, т.е. они вышли из стадии покоя G_0 и готовы к быстрому превращению в эффекторные клетки при очередном контакте с антигеном. Вероятно, переход клеток памяти в состояние длительной иммунологической памяти происходит из-за прекращения активации антигенспецифических рецепторов клеток. Без антигенной стимуляции клетки памяти существуют как неделящаяся субпопуляция клеток. Слабая пролиферация хотя и возможна, но происходит, вероятно, под влиянием неспецифических раздражителей.

Рециркуляция клеток памяти через лимфатическую систему усиливается при местном проникновении антигена и развитии воспалительной реакции. Клетки памяти проникают через сосудистый эндотелий в ткань, а затем в регионарные лимфатические узлы. Но и в этом случае количество клеток памяти в афферентном лимфатическом сосуде составляет лишь 10% от числа клеток памяти, покидающих лимфатический узел через эфферентные сосуды. 90% составляют клетки памяти, вновь образованные в лимфатическом узле. Клетки памяти появляются как при первичном, так и при повторном контакте с антигеном. Вопрос о необходимости постоянного присутствия антигена в организме для формирования длительной иммунологической памяти не решен.

Некоторые возбудители инфекционных болезней длительно персистируют в организме. Меченый антиген присутствует в течение нескольких месяцев на вспомогательных клетках. Предполагается, что дендритные клетки могут быть своеобразным складом, где антиген сохраняется в виде комплекса антиген–антитело и расходуется по мере необходимости. Вероятно, антигены гистосовместимости I и II классов являются универсальными рецепторами для нативных антигенов и выполняют роль хранителей антигенной информации в организме. Вместе с тем при наличии длительной иммунологической памяти антиген в организме не обнаруживается. Вероятно, антиген сохраняется в такой форме, которая не выявляется обычными иммунологическими методами.

После фагоцитоза и расщепления экзогенного антигена образующиеся пептиды взаимодействуют с антигенами ГКТ I и II классов. Связывание антигенного пептида происходит в антигенсвязывающей щели, которая образована α-спиральными структурами доменов, β-слой образует дно щели (рис. 8). Комплекс антигенов гистосовместимости с пептидом очень стойкий, он расположен в узкой щели и защищен от действия ферментов. Пептид антигена нельзя обнаружить с помощью антител, он распознается лишь единичными наивными клетками.

Общим признаком пептидов, взаимодействующих с антигенами гистосовместимости, является их конформационная лабильность, которая появляется в результате их процессинга. Пептиды, фиксирующиеся в щелях молекул II класса, больше по размерам пептидов, связанных с молекулами I класса. Ассоциация антигенов гистосовместимости с пептидами идет медленно, но образующийся комплекс является достаточно прочным.

Таким образом, иммунологическая память связана с клетками памяти, которые рециркулируют во всех тканях организма, где есть кровеносные сосуды, и выполняют по существу функцию эффекторных клеток. Они не исчерпывают полностью понятие иммунологической памяти. Иммунологическая память находится не только в клетках памяти, но и в антигенпредставляющих клетках, несущих комплекс пептида с антигенами гистосовместимости. Такой комплекс, возможно, является главным инструментом создания

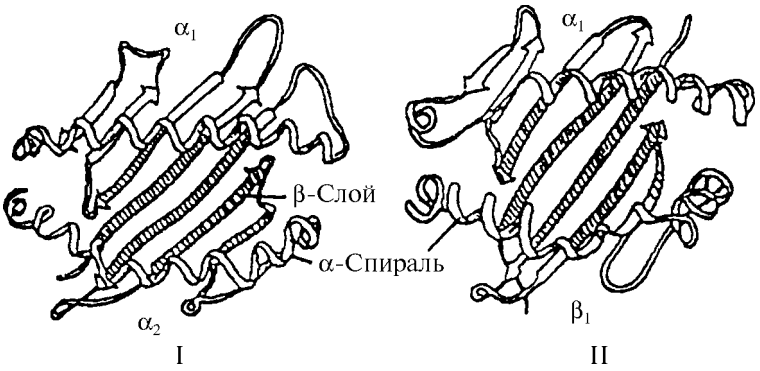


Рис. 8. Антигенсвязывающая щель молекул ГКГ I и II классов.
I — щель у молекул ГКГ I класса; II — щель у молекул ГКГ II класса. Заштрихованные структуры — β-слой, образующий дно щели; спиралевидные — α-спирали, формирующие стенки щели; домены — α_1, α_2, β_1.

medwedi.ru

иммунологической памяти. Он концентрируется преимущественно на дендритных клетках в участках лимфоидной ткани, где происходит превращение наивных клеток в клетки памяти. Именно здесь находится информация об антигене и формируется иммунологическая память. Значение комплексов как носителей антигенной информации не ограничивается территорией вспомогательных клеток. Вероятно, комплексы могут слущиваться с поверхности вспомогательных клеток и циркулировать в организме, поддерживая процесс формирования иммунологической памяти.

Существует тесное взаимодействие между иммунологической памятью и памятью нервной системы. В первом случае память обеспечивается лимфоцитами, во втором — нейронами. Связь между системами осуществляется с помощью клеточных медиаторов.

II. СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

12 ГЛАВА ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

В мире ежегодно умирает 51 млн человек, из них 16,4 млн от инфекционных и паразитарных заболеваний. По данным ВОЗ, вакцины ежегодно спасают жизнь 3 млн детей. С помощью новых вакцин, которые будут разработаны в ближайшие 5–15 лет, можно будет предотвратить гибель еще 8 млн детей в год. Количество инфекций, против которых удается создать вакцины, постоянно растет. За 30 лет оно увеличилось в 2 раза. На стадиях экспериментальной разработки и клинических испытаний находятся вакцины для профилактики более 60 заболеваний. Около 6 млн детей умирает от инфекционных заболеваний, против которых вакцины пока не разработаны.

Современная система иммунопрофилактики является решающим фактором снижения детской смертности, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни всех возрастных групп населения. Человечество стало вакцинозависимым. Недостаточное внимание к проблемам иммунопрофилактики, несоблюдение принципов и правил массовой вакцинации неминуемо приводят к повышению уровня инфекционной заболеваемости.

Изменились наши представления о противопоказаниях к вакцинации. Вместо применения щадящих способов иммунизации и многочисленных отводов от вакцинации выдвинут новый лозунг: хроническая патология является показанием к вакцинации. Лица с такой патологией составляют группу риска, которая является наиболее восприимчивой к инфекциям и которая должна быть вакцинирована в первую очередь. Список противопоказаний к вакцинации резко сократился, но и он, вероятно, в недалеком будущем будет еще короче.

Особенностью современной иммунопрофилактики и иммунотерапии являются разработка и внедрение нового поколения иммунобиологических препаратов на основе искусственного синтеза, генной инженерии и других новых технологий. Расшифрована молекулярная структура многих возбудителей инфекционных болезней, получены искусственные вирусные и бактерийные пептиды,

medwedi.ru

разработаны крупномасштабные методы культивирования клеток, используемых для производства вирусных вакцин, моноклональных антител, цитокинов и других иммунобиологических препаратов. Положено начало производства рекомбинантных вакцин (вакцина против гепатита В), вакцин с белками-носителями (вакцина против гемофильной инфекции типа b), вакцин с искусственными иммуномодуляторами (гриппол). Разрабатываются новые комбинированные вакцины, способные создавать иммунитет к 5–8 инфекциям, новые методы аппликации вакцин (накожные, мукозальные вакцины) и принципиально новые вакцины (векторные вакцины, ДНК-вакцины, растительные вакцины и др.).

В России за последние 10 лет в практике вакцинопрофилактики появились 12 новых и модифицированных вакцин, в том числе вакцины против гепатита А и гепатита В, гриппозная полимер-субъединичная вакцина с полиоксидонием, вакцина из Vi-антигена для профилактики брюшного тифа, лептоспирозная вакцина, вакцина для лечения рака мочевого пузыря, вакцины для иммунотерапии гнойно-воспалительных хронических заболеваний, очищенная вакцина против клещевого энцефалита, большое количество неспецифических иммуностимуляторов и иммуномодуляторов (полиоксидоний, ликопид, имунофан, различные цитокины и др.). Вместе с тем существует острая нужда в вакцинах против микоплазменной, хламидийной инфекций, ВИЧ-инфекции, малярии, более эффективной противотуберкулезной вакцины. Актуальным является разработка селективных и даже индивидуальных способов вакцинации.

Оценка экономической эффективности вакцинации стала обязательным элементом любой программы, связанной с разработкой, испытанием, коммерческим выпуском, контролем и применением новых вакцин. При разработке новой вакцины судьбу препарата решают три основных фактора: возможность снижения заболеваемости и польза от применения вакцины; риск развития поствакцинальных осложнений и возможный ущерб от вакцинации; стоимость вакцины и экономическая выгода.

Конечно, нет абсолютно безопасных вакцин, однако количество осложнений, возникающих при вакцинации, в сотни и тысячи раз меньше количества случаев аналогичной патологии, которая наблюдается при инфекционных заболеваниях. Затраты на вакцинацию для любой вакцины, эффективность которой доказана, примерно в 10 раз меньше затрат на лечение инфекционного

заболевания. Кроме того, вакцинация оказывает положительное влияние на демографическую ситуацию, сохраняя миллионы жизней. Все затраты на мероприятия, проведенные под эгидой ВОЗ по ликвидации оспы, окупились в течение 1 мес после провозглашения о ее ликвидации. Планируемое искоренение полиомиелита крайне важно для всех стран мира, так как на вакцинацию населения против этой инфекции тратятся огромные финансовые средства. Сравнительная экономическая оценка расходования средств, которые тратятся на профилактику инфекционных заболеваний и иммунотерапию, свидетельствует не в пользу иммунотерапии. Кроме того, иммунотерапия не дает такого надежного и длительного иммунитета, как иммунопрофилактика.

Вакцинация является самой массовой формой медицинского вмешательства и касается практически каждого человека на земле. Вакцинация проводится здоровым людям, в том числе детям. В связи с этим применение вакцин, особенно на стадии клинических испытаний принципиально новых вакцин, требует строгого соблюдения этических норм и правил.

medwedi.ru

13 ГЛАВА ВИДЫ ВАКЦИН

В России производится более 40 видов вакцин. Практически все вакцины по основным показателям безопасности и эффективности соответствуют требованиям ВОЗ, но почти каждая (как и любая зарубежная вакцина) нуждается в дальнейшем совершенствовании.

Вакцины, выпускаемые в Российской Федерации

Вид вакцин	Инфекции
Живые	Бруцеллез, грипп, корь, лихорадка Ку, желтая лихорадка, эпидемический паротит, полиомиелит, сибирская язва, туберкулез, сыпной тиф, туляремия, чума
Убитые (инактивированные)	Бешенство, брюшной тиф, грипп, клещевой энцефалит, коклюш, холера, лептоспироз, гепатит А, сыпной тиф, герпес
Расщепленные (сплит-вакцины)	Грипп
Субъединичные (химические)	Менингококковая инфекция, холера, брюшной тиф
Анатоксины	Дифтерия, столбняк, гангрена, ботулизм, холера, стафилококковые и синегнойные инфекции
Рекомбинантные	Гепатит В
Вакцины с белковыми носителями	Менингококковая, пневмококковая инфекции, гемофильная инфекция типа b
Вакцина с искусственным адъювантом	Грипп
Комбинированные	Различные сочетания моновакцин

1. Живые вакцины

Живые вакцины представляют собой взвесь вакцинных штаммов микроорганизмов (бактерий, вирусов, риккетсий), выращенных на различных питательных субстратах. Вакцины готовят на основе апатогенных возбудителей, аттенуированных в искусственных или естественных условиях. Аттенуированные штаммы вирусов и

бактерий получают путем инактивации генов, ответственных за образование факторов вирулентности, или за счет мутаций в генах, неспецифически снижающих эту вирулентность.

Наряду с генетически закрепленной утратой патогенных свойств и потерей способности вызывать у человека инфекционное заболевание вакцинные штаммы сохраняют способность размножаться в месте введения, а в дальнейшем в регионарных лимфатических узлах и внутренних органах. Вакцинная инфекция продолжается несколько недель, не сопровождается клинической картиной заболевания и приводит к формированию иммунитета к патогенным штаммам микроорганизмов.

Лишь в единичных случаях могут возникать вакциноассоциированные заболевания, связанные с остаточной вирулентностью вакцинного штамма, реверсией его вирулентных свойств и наличием у привитого иммунодефицитных состояний или нарушением перечня возможных противопоказаний. В этом случае появляются клинические признаки инфекционного заболевания, против которого проведена прививка.

Живые вакцины имеют ряд преимуществ перед убитыми и химическими вакцинами. Живые вакцины создают прочный и длительный иммунитет, по напряженности приближающийся к постинфекционному. Для создания прочного иммунитета во многих случаях достаточно одной инъекции вакцины. Такие вакцины могут вводиться в организм достаточно простым методом, например скарификационным или пероральным.

Для обеспечения безопасности живых вакцин необходимо иметь генетически стабильный гомогенный аттенуированный штамм и проводить постоянный контроль на реверсию вирулентности возбудителя. В связи с тем что действующим началом вакцин являются живые микроорганизмы, следует строго соблюдать требования, обеспечивающие сохранение жизнеспособности микроорганизмов и специфической активности препарата. Большинство живых вакцин выпускается в сухом лиофилизированном виде. Такие вакцины имеют достаточно длительный (до 1 года и более) срок годности. Живые вакцины следует хранить и транспортировать при 4–8 °С. Замораживание таких вакцин не оказывает существенного влияния на их активность.

В живых вакцинах нет консервантов, при работе с такими вакцинами следует строго соблюдать правила асептики. Нарушение целостности ампул и потеря вакуума приводит к инактивации

medwedi.ru

препарата в связи с проникновением воздуха и влаги. При наличии в ампулах трещин и изменении внешнего вида содержимого следует изъять такие ампулы и уничтожить их.

При вскрытии ампул, растворении вакцин и обработке инструментария следует избегать воздействия на препарат высокой температуры и дезинфицирующих средств, инактивирующих микроорганизмы. При накожном применении вакцины кожу обрабатывают спиртом или эфиром, вакцину наносят после испарения жидкостей.

За 1–2 дня до применения живых бактериальных вакцин и на протяжении 7 нед после вакцинации следует избегать применения антибиотиков, сульфаниламидов и иммуноглобулинов, которые могут снижать эффект вакцинации вследствие своих бактерицидных свойств.

2. Убитые (инактивированные) вакцины

Убитые вакцины готовятся из инактивированных культур вирулентных штаммов бактерий и вирусов, обладающих полным набором необходимых антигенов. Для инактивации возбудителей применяют нагревание, обработку формалином, ацетоном, спиртом, которые обеспечивают надежную инактивацию и минимальное повреждение структуры антигенов. Высушивание вакцин обеспечивает высокую стабильность препаратов и снижает концентрацию некоторых примесей (формалина, фенола). Хранят вакцины при температуре 4–8 °С, замораживание жидких убитых вакцин ведет к уменьшению активности препаратов и повышению их реактогенности за счет выхода отдельных компонентов в жидкую фазу. Убитые вакцины обладают в целом более низкой эффективностью по сравнению с живыми вакцинами, но при повторном введении создают достаточно стойкий иммунитет, предохраняя привитых от заболевания или уменьшая его тяжесть. Наиболее частый способ применения — парентеральный. Одна из особенностей производства инактивированных вакцин заключается в необходимости строгого контроля за полнотой инактивации вакцин.

3. Расщепленные и субъединичные вакцины

Субъединичные (химические) и сплит-вакцины имеют низкую реактогенность, высокую степень специфической безопасности и достаточную иммуногенную активность. Вирусный лизат,

используемый для приготовления таких вакцин, получают обычно с помощью детергента, для очистки материала применяют разнообразные методы: ультрафильтрацию, центрифугирование в градиенте концентрации сахарозы, гель-фильтрацию, хроматографию на ионообменниках, аффинную хроматографию. Достигается высокая (до 95% и выше) степень очистки вакцины. В качестве сорбента применяется гидроксид алюминия (0,5 мг/доза), а в качестве консерванта — мартиолат (50 мкг/доза).

Химические вакцины состоят из антигенов, полученных из микроорганизмов разными методами, преимущественно химическими. Основной принцип получения химических вакцин заключается в выделении протективных антигенов, обеспечивающих создание надежного иммунитета, и очистке этих антигенов от балластных веществ. Химические вакцины обладают слабой реактогенностью, могут вводиться в больших дозах и многократно. Применение адъювантов усиливает эффективность вакцин. Химические вакцины, особенно сухие, устойчивы к влиянию внешней среды, хорошо стандартизируются и могут применяться в различных ассоциациях, направленных одновременно против ряда инфекций.

4. Анатоксины

Анатоксины готовят из экзотоксинов различных видов микробов. Токсины подвергаются обезвреживанию формалином, при этом они не теряют иммуногенные свойства и способность образовывать антитела (антитоксины). Очищенный от балластных веществ и концентрированный анатоксин сорбируют на гидроксиде алюминия.

Анатоксины обеспечивают формирование антитоксического иммунитета, который, естественно, уступает иммунитету, образующемуся после перенесенного заболевания, и не предотвращают полностью появление бактерионосительства. В связи с этим не прекращаются попытки создания более сложных вакцин, содержащих, кроме анатоксина, другие антигены бактерий.

5. Рекомбинантные вакцины

Рекомбинантная технология открыла новые перспективы в создании вакцин. К сожалению, из вакцин календаря прививок лишь рекомбинантная вакцина против гепатита В заняла твердое положение в прививочной практике.

medwedi.ru

Получение рекомбинантных вакцин включает следующие этапы: клонирование генов, обеспечивающих синтез необходимых антигенов, введение этих генов в вектор, введение векторов в клетки-продуценты (вирусы, бактерии, дрожжи и др.), культивирование клеток in vitro, отделение антигена и его очистка. Второй путь — применение клеток-продуцентов в качестве вакцины.

Готовый генно-инженерный продукт должен быть исследован в сравнении с референс-препаратом или с одной из первых серий генно-инженерного препарата, прошедшего доклинические и клинические испытания. Различия между сериями вакцины могут свидетельствовать о нестабильности вектора или потере его клетками в процессе культивирования. В конце культивирования следует определять процент клеток, содержащих вектор. К вирусу-вектору предъявляются строгие требования: он должен иметь достаточную степень аттенуации, не должен обладать онкогенной активностью, не должен вызывать побочных явлений.

Рекомбинантные вакцины безопасны, достаточно эффективны, для их получения применяется высокоэффективная технология, они могут быть использованы для разработки комплексных вакцин, создающих иммунитет одновременно против нескольких инфекций.

6. Конъюгированные вакцины

Полисахариды относятся к Т-независимым антигенам. Они обладают слабой иммуногенностью и слабой способностью к формированию иммунологической памяти. Иммуногенные свойства полисахаридов резко усиливаются, если их конъюгировать с белковым носителем.

В практике вакцинопрофилактики существует три вида конъюгированных вакцин: вакцина против гемофильной инфекции типа b, менингококковая вакцина группы С и пневмококковая вакцина. Вакцины представляют собой конъюгаты полисахарида, полученного из возбудителей инфекций, и белкового носителя (дифтерийного или столбнячного анатоксина). Носитель в силу его модификации полисахаридом и низкой концентрации в вакцине не вызывает сильной иммунной реакции на себя. Разрабатываются также конъюгированная брюшнотифозная вакцина, представляющая собой Vi-антиген со столбнячным анатоксином и дизентерийная конъюгированная вакцина, в состав которой в качестве носителя входит О-антиген.

7. Вакцины с искусственными адъювантами

Новое направление в разработке искусственных вакцин развивается Р.В. Петровым и Р.М. Хаитовым. Принцип создания таких вакцин заключается в использовании естественных антигенов и синтетических адъювантов. Одним из вариантов таких вакцин является гриппозная вакцина, состоящая из белков вируса гриппа (гемагглютинина и нейраминидазы) и искусственного стимулятора полиоксидония, обладающего выраженными адъювантными свойствами. Вакцина внедрена в практику здравоохранения.

8. Комбинированные вакцины

Первая комплексная убитая вакцина против дифтерии, брюшного тифа и паратифа была применена во Франции в 1931 г. для проведения противоэпидемических мероприятий в армии и на флоте. В 1936 г. в вакцину был введен столбнячный анатоксин. В 1937 г. в Советской армии стали применять убитую вакцину против брюшного тифа, паратифа А и В и столбняка. Для профилактики кишечных инфекций применяли тривакцину (брюшной тиф, паратиф А и В) и пентавакцину (брюшной тиф, паратиф А и В, дизентерия Флекснера и Зонне).

Недостатком живых и убитых комплексных вакцин была высокая реактогенность, а при введении живых комплексных вакцин наблюдался феномен интерференции, зависящий от взаимного влияния используемых в ассоциациях микробных штаммов. В связи с этим начались интенсивные поиски создания химических (растворимых) многокомпонентных вакцин, лишенных недостатков корпускулярных вакцин и названных ассоциированными вакцинами.

Ассоциированная поливакцина НИИСИ была получена в 1941 г. сотрудниками НИИ Советской армии под руководством Н.И. Александрова из антигенов возбудителей брюшного тифа, паратифа А и В, дизентерии Флекснера и Зонне, холерного вибриона и столбнячного анатоксина. Полные соматические О-антигены, входящие в состав вакцины, были получены из возбудителей кишечных инфекций путем глубокого их расщепления с помощью трипсина. После осаждения спиртом антигены соединяли со столбнячным анатоксином. В качестве адъюванта был использован фосфат кальция.

medwedi.ru

Для нужд армии был создан ботулинический трианатоксин (A, B и C), пентаанатоксин (A, B, C, D и E), а также различные варианты полианатоксинов из гангренозных, ботулинических и столбнячных анатоксинов. Количество антигенов в ассоциированных вакцинах достигало 18. Такие вакцины применяли для иммунизации лошадей с целью получения поливалентной иммунной сыворотки.

Антигены в ассоциированных вакцинах могут оказывать стимулирующее действие друг на друга. Коклюшная корпускулярная вакцина и брюшнотифозный растворимый антиген стимулируют активность анатоксинов. Такая синергия наблюдалась в сорбированной химической брюшнотифозной вакцине с секстаанатоксином. Вакцина содержала брюшнотифозный антиген, ботулинический A, B и E, гангренозный (перфрингенс и эдематиенс) и столбнячный анатоксины. Вакцина обладала высокой степенью реактогенности и достаточной иммунологической эффективностью, за исключением компонента перфрингенс.

В начале 40-х годов одновременно во многих странах началась разработка препаратов, состоящих из различных комбинаций дифтерийного, столбнячного анатоксинов и коклюшных микробов. В Советском Союзе АКДС-вакцина стала применяться с 1960 г. К сожалению, АКДС-вакцина до сих пор остается наиболее реактогенным препаратом среди всех коммерческих ассоциированных вакцин.

В большинстве развитых стран в рамках календаря прививок применяется живая комплексная вирусная вакцина (MMR) для профилактики кори, паротита и краснухи. В России прошла клинические испытания и широко используется в практике дивакцина для профилактики кори и паротита.

В арсенале комплексных вакцин, используемых в мировой практике, имеются: АКДС-вакцина, гриппозная вакцина из трех циркулирующих штаммов вируса гриппа, трехвалентная полиомиелитная (живая, инактивированная) вакцина, пневмококковая вакцина, включающая 23 серотипа пневмококка, менингококковая вакцина из антигенов 4-х серотипов менингококка, комплексные вакцины из условно-патогенных микроорганизмов, живая комплексная вакцина для профилактики кори, паротита и краснухи. Эта тривакцина выпускается также в комбинации с живыми вакцинами против ветряной оспы и полиомиелита.

Иммунный ответ к любой вакцине не является односпецифичным. Даже рекомбинантный высокогомогенный HBsAg вакцины

против гепатита В содержит несколько детерминант, каждая из которых вызывает образование антител определенной специфичности. Такие детерминанты являются пептидами, содержащими по 8–12 аминокислотных остатков. Расчленить иммунизаторный процесс на отдельные реакции, вызванные десятками и даже сотнями детерминант, пока не представляется возможным.

Требования к комплексным вакцинам по их безопасности и иммуногенности включают требования к моновакцинам. Побочные реакции на ассоциированные вакцины возникают, как правило, несколько чаще, чем на моновакцины, хотя нет прямой корреляции между степенью реактогенности комплексной вакцины и числом ее компонентов. Число привитых ассоциированной вакциной, которые реагируют образованием антител на ее введение, незначительно превышает число привитых моновакциной. При разработке комбинированных вакцин учитывается совместимость не только антигенных компонентов, но и различных добавок (адъювантов, консервантов, стабилизаторов и др.).

Каждая страна пользуется своим национальным календарем профилактических прививок, который предусматривает проведе-

medwedi.ru

14 ГЛАВА НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК

ние плановой массовой вакцинации населения. Обязательность таких прививок, как правило, устанавливается законодательством страны.

Целесообразность включения отдельных вакцин в календарь прививок, сроки и схемы вакцинации зависят от многих факторов: уровня заболеваемости, тяжести течения инфекции, риска заболевания, возрастных особенностей формирования иммунитета, влияния материнских антител на развитие иммунитета у новорожденных, возникновения побочных реакций на вакцинацию, риска появления поствакцинальных осложнений, возможности обеспечения вакцинами, технологичности их производства и стоимости.

Календари прививок разных стран различаются. Основными отличиями российского календаря от календарей некоторых развитых стран являются проведение прививок против туберкулеза новорожденным детям и отсутствие прививок против гемофильной инфекции типа b (см. Приложение 1). Первое связано с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом в России, второе — с отсутствием отечественной вакцины. В календарь прививок США входит вакцина против ветряной оспы и гемофильной инфекции типа b.

В России новый календарь профилактических прививок введен с 2002 г. В календарь прививок входят 7 вакцин против 11 инфекций (табл. 21, Приложение 1). Календари прививок большинства стран предусматривают проведение ранней вакцинации, что способствует широкому охвату прививками детей раннего возраста. Согласно российскому календарю, уже на 1-м году жизни ребенок получает 7 доз разных вакцин против 5 инфекций, на 2-м году — еще 5 доз против 7 инфекций. Сроки иммунизации во многом зависят от того, какие возрастные группы людей более подвержены заболеванию. В связи с этим в некоторых развитых странах вакцинация проводится в более поздние сроки по сравнению с развивающимися странами.

Вакцинацию в рамках календаря прививок проводят в плановом порядке независимо от наличия инфекций в данном регионе

или по эпидемическим показаниям при наличии или угрозе появления вспышек инфекций.

Таблица 21. Вакцины календаря прививок Российской Федерации

При полиомиелите риск возникновения параличей увеличивается с возрастом, поэтому вакцинацию против этой инфекции на-

Вакцина	Природа антигена	Форма вакцины	Наличие адъюванта	Наличие стабилизаторов и консервантов
БЦЖ	Аттенуированные *M. bovis*	Сухая	Нет	Нет
АКДС	Дифтерийный анатоксин	Жидкая	$Al(OH)_3$	Мертиолат
	Столбнячный анатоксин	Жидкая	$Al(OH)_3$	Мертиолат
	Убитые *B. pertussis*	Жидкая	$Al(OH)_3$	Мертиолат
Полиомиелитная	Аттенуированные живые вирусы 3 типов	Жидкая	Нет	Стабилизаторы
Коревая	Аттенуированный живой вирус	Сухая	Нет	Антибиотики, стабилизаторы
Паротитная	Аттенуированный живой вирус	Сухая	Нет	Антибиотики, стабилизаторы
Против гепатита В	HBsAg антиген	Жидкая	$Al(OH)_3$	Мертиолат
Против краснухи	Аттенуированный живой вирус	Сухая	Нет	Антибиотики, стабилизаторы

чинают с 3-месячного возраста. Многократное введение живой полиомиелитной вакцины per os создает стойкий местный и общий иммунитет, который препятствует колонизации диких штаммов поливируса и их диссеминации.

Гепатит В у детей протекает часто бессимптомно, но они становятся хроническими вирусоносителями. Взрослые, наоборот, чаще страдают клинически выраженными формами гепатита В, но реже становятся носителями вируса. Вакцинация против гепатита В введена в календарь прививок, вакцину вводят по двум схемам (см. Приложение 1).

Считается, что БЦЖ является эффективным средством предупреждения туберкулезного менингита и диссеминированного туберкулеза. В некоторых странах БЦЖ вводят в школьном возрасте, лишь в странах с высоким риском заболевания туберкулезом, в том числе

medwedi.ru

в России, БЦЖ вводят через несколько дней после рождения. Создание иммунитета к туберкулезу не зависит от наличия у плода материнских антител, так как в основе противотуберкулезного иммунитета лежат клеточные механизмы. В некоторых европейских странах вакцинированным детям ставят туберкулиновые пробы в отношении БЦЖ-вакцины и повторно вводят БЦЖ до тех пор, пока не образуется рубчик и/или дети не становятся туберкулинположительными.

АКДС-вакцину вводят трижды, начиная с с 3-месячного возраста, с интервалом 1,5 мес. Начало вакцинации новорожденных в возрасте до 1 мес создает недостаточно высокий иммунитет из-за присутствия у них материнских антител и слабости иммунологической памяти у новорожденных детей.

Вакцинацию против кори, эпидемического паротита и краснухи проводят моновакцинами, дивакциной (корь, паротит) или тривакциной (корь, краснуха, паротит) в сроки, когда исчезают материнские антитела и может формироваться достаточно прочный иммунитет (12 мес после рождения), с ревакцинацией в 6 лет. Вакцинацию против краснухи рекомендуется проводить с целью предупреждения заболевания женщин во время беременности и врожденной краснухи у новорожденных. Вакцинируют девочек 13 лет, а также женщин детородного периода, не болевших краснухой (см. Приложение 1).

Все препараты календаря прививок можно в случае необходимости вводить одновременно. Например, невакцинированный годовалый ребенок может быть вакцинирован одновременно БЦЖ, АКДС-вакциной, полиовакциной и вакцинами против кори, паротита и краснухи.

В России производится более 40 видов вакцин с учетом различных их вариантов. Многие вакцины, сохраняя свои названия, со-

15 ГЛАВА ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ВАКЦИН НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРИВИВОК

вершенствовались на протяжении десятилетий и сейчас значительно отличаются от первоначальных. Подавляющее большинство российских вакцин, прежде всего вакцины календаря прививок, по своим показателям безопасности и эффективности соответствуют требованиям ВОЗ.

Вместе с тем многие вакцины (как отечественные, так и зарубежные) имеют недостатки, главными из которых являются недостаточная эффективность при однократной иммунизации, способность вызывать побочные явления и недостаточная стабильность.

1. Профилактика с помощью АКДС-вакцины

Наиболее реактогенной вакциной календаря прививок является АКДС-вакцина. Реактогенность вакцины в большей степени обусловлена коклюшным компонентом, прежде всего коклюшным токсином и ЛПС. Токсин вызывает геморрагию, стойкое сужение сосудов, дегенеративные изменения в печени, селезенке, почках. Именно действием этих веществ, присутствующих иногда в вакцине в следовых количествах, объясняется появление ранних легких реакций на введение АКДС-вакцины. 95% токсических реакций на введение АКДС-вакцины развивается в течение 1-х сут. Температура повышается до 39–40 °С, могут быть рвота, вялость, нарушение сна. Симптомы исчезают через 1–3 сут.

Причиной местных и общих аллергических реакций чаще являются анатоксины, реакции развиваются в течение нескольких часов после введения АКДС-вакцины. На месте инъекции появляются гиперемия, боль, значительный отек. Нередко повышается температура. К общим реакциям относятся отеки Квинке, уртикарная, полиморфная и геморрагическая сыпь. Обостряются сопутствующие заболевания кожи (экзема, дерматит, нейродермит). В редких случаях наблюдаются бронхоспазм, токсико-аллергические состояния, гемолитико-уремический синдром. Крайне редко (2 случая на 100 000 инъекций) возникает анафилактический шок, кото-

medwedi.ru

рый чаще наблюдается сразу же или в течение 20–30 мин у детей старшего возраста после повторного введения вакцины. Для детей раннего возраста более характерен коллапс, возникающий через неделю после вакцинации.

Коклюшный компонент АКДС-вакцины оказывает выраженное поликлональное действие на клетки, образующие антитела, в том числе реагиновые IgE-антитела. В связи с этим АКДС-вакцина может вызвать аллергические реакции на неродственные для АКДС-вакцины аллергены, например, на пыльцу растений, домашнюю пыль и др.

Из поражений нервной системы наиболее типичны судорожные реакции (8–14 случаев на 10 000 инъекций). Осложнения чаще появляются в первые 2 сут после прививки у детей грудного возраста. Фебрильные судороги чаще возникают на фоне гипертермии, продолжаются от нескольких секунд до нескольких минут, обычно бывают однократными, иногда с потерей сознания. В более поздние сроки (3–5 дней и позже) могут развиться афебрильные судороги, которые характеризуются большим полиморфизмом и возникают чаще при засыпании и пробуждении ребенка.

У детей первого полугода жизни через несколько часов после прививки может появиться синдром пронзительного крика. Крик на высоких тонах длится от 1 до 10 ч и может быть предвестником более тяжелых неврологических осложнений. Предполагается, что крик связан с сильной головной болью, вызванной ликвородинамическими нарушениями.

Поствакцинальный энцефалит развивается в редких случаях (1 случай на 250 000–500 000 инъекций) на 3–8-е сут после вакцинации, при этом наблюдаются судороги, часто повторные, гиперкинезы, парезы конечностей. К сожалению, пока невозможно полностью предотвратить неврологические осложнения от введения АКДС-вакцины, однако следует отметить, что риск возникновения поражения мозга от заболевания коклюшем в 3000 раз выше, чем от введения вакцины.

Отечественная адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС-вакцина) соответствует международным требованиям, хотя и остается наиболее реактогенной вакциной среди вакцин, применяемых в рамках календаря прививок. С 1989 по 1993 г. выпускалась АКДС-М-вакцина, содержащая уменьшенное количество дифтерийного и столбнячного анатоксинов.

АКДС-вакцина состоит из убитых коклюшных микробов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, адсорбиро-

ванных на гидроксиде алюминия. В 1 мл препарата содержится 20 млрд коклюшных клеток, 30 флоккулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного и 10 антитоксинсвязывающих единиц (ЕС) столбнячного анатоксина. Прививочная доза (0,5 мл) содержит не менее 30 международных иммунизирующих единиц (МИЕ) дифтерийного анатоксина, не менее 60 МИЕ столбнячного анатоксина и не менее 4 международных защитных единиц коклюшной вакцины. Консервант — мертиолат в концентрации 0,01%.

Прививки АКДС-вакциной проводят детям с 3-месячного возраста. Курс вакцинации состоит из 3 прививок с интервалом 1,5 мес. Сокращение интервалов не допускается, а при необходимости увеличения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок, определяемый состоянием здоровья детей.

Прививки детям, переболевшим коклюшем, проводят АДС-анатоксином. Прививки АКДС-вакциной можно проводить одновременно с прививками против полиомиелита, но не ранее чем через 1 мес после прививок против других инфекций. Ревакцинацию АКДС-вакциной проводят через 18 мес, 7 и 14 лет после рождения. Если ревакцинация АКДС-вакциной не проведена до достижения ребенком возраста 4 лет, то иммунизацию проводят АДС-анатоксином (в возрасте от 4 до 5 лет 11 мес 29 дней) или АДС-М-анатоксином (в возрасте 6 лет и старше).

У части привитых в первые 2 сут могут развиться кратковременные общие (повышение температуры, недомогание) и местные (болезненность, гиперемия, отечность) реакции. В редких случаях могут возникнуть осложнения: судороги (обычно связанные с повышением температуры), эпизоды пронзительного крика, аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), обострение заболеваний.

Противопоказаниями к вакцинации являются прогрессирующие заболевания нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе, развитие у ребенка сильной общей реакции (повышение температуры в первые 2 сут до 40 °С и выше) или осложнения на введение АКДС-вакцины.

При повышении температуры выше 38,5 °С более чем у 1% привитых или возникновении выраженных местных реакций (отек мягких тканей диаметром более 5 см, инфильтраты диаметром более 2 см) более чем у 4% привитых, а также развитии тяжелых поствакцинальных осложнений прививки препаратом данной серии прекращают.

medwedi.ru

Дети с противопоказаниями к применению АКДС-вакцины могут быть привиты АДС-анатоксином или АДС-М-анатоксином в соответствии с инструкциями по их применению.

Детей, перенесших острые заболевания, прививают не ранее чем через 4 нед после выздоровления; при легких формах респираторных заболеваний (ринит, легкая гиперемия зева и т.д.) прививка допускается через 2 нед после выздоровления. Больных с хроническими заболеваниями прививают по достижении стойкой ремиссии (не менее 4 нед). Стабильные проявления аллергического заболевания (локализованные кожные проявления, скрытый бронхоспазм и т.п.) не являются противопоказанием к вакцинации, которая может быть проведена на фоне соответствующей терапии.

Детей, которые родились с массой тела менее 2 кг и достигли массы 2 кг, прививают при их нормальном физическом и психомоторном развитии; отставание в массе тела не является основанием к отсрочке вакцинации.

В России зарегистрирована 4-компонентная вакцина **Тетракок 0,5** фирмы Авентис Пастер (Франция). В качестве четвертого компонента вакцина содержит инактивированную полиомиелитную вакцину из 3 типов полиовируса. Препарат применяют для вакцинации детей в возрасте от 3 мес до 4 лет. Вакцинация состоит из 3 инъекций препарата с интервалом 1–2 мес с последующей ревакцинацией через 1 год.

1.1. Коклюш

Заболеваемость коклюшем характеризуется цикличностью подъема и спада с интервалом 3–4 года. Быстрое повышение уровня заболеваемости происходит при снижении охвата прививками детского населения, что наблюдалось в Англии, ФРГ и Японии в 70-е годы и в России в начале 90-х годов.

В некоторых странах регистрируется повышение заболеваемости коклюшем среди взрослого населения. Это может быть связано с ослаблением естественного иммунитета среди взрослых на фоне хорошо вакцинированной популяции детского населения. В России заболеваемость коклюшем в 1997 г. составила 18,5, а в 2001 г. — 8,3 на 100 000 населения.

Лабораторная диагностика коклюша основана на бактериологическом исследовании слизи задней стенки глотки и применении различных видов диагностических препаратов. Разработана и применяется цепная полимеразная реакция — высокочувствительная

реакция, позволяющая ставить диагноз по определению ДНК возбудителя в исследуемом материале. Среди серологических методов пока нет достаточно специфичных и чувствительных тестов на определение иммунитета против коклюша. Реакция агглютинации остается наиболее часто применяемой реакцией. Вместе с тем вакцинация и перенесение заболевания коклюшем не всегда приводят к образованию агглютининов, а некоторые лица, в сыворотке крови которых не определяются антитела, остаются защищенными. ИФА является чувствительным и специфичным тестом на антитела классов M, G и A, однако точность метода зависит от чистоты и набора антигенов, взятых для постановки реакции. Значительно реже используются реакция нейтрализации in vitro, защита мышей с помощью сыворотки, содержащей антитела, иммуноблот, бактерицидная реакция, реакция непрямой гемагглютинации, метод иммунодиффузии и др.

Коклюш относится к острым инфекционным заболеваниям с аспирационным механизмом передачи возбудителя (*Bordetella pertussis*) и характеризуется приступами спазматического кашля и симптомами интоксикации. Источником заражения является человек (больной или носитель). Коклюшем болеют дети и взрослые, хотя наиболее тяжело заболевание протекает у детей первых месяцев жизни.

В патогенезе коклюша ведущую роль играет коклюшный токсин. В инкубационный период коклюшные бактерии прикрепляются к реснитчатому эпителию верхних дыхательных путей, начинают размножаться и выделять токсин, вызывающий местные и общие реакции.

Возбудители коклюша содержат несколько антигенов, участвующих в формировании антиинфекционного иммунитета. В состав клеточной вакцины входят коклюшный токсин, аденилатциклаза, ЛПС (энтеротоксин), гемагглютинин и агглютиногены. В процессе хранения вакцин ЛПС выходит из клеток, через полгода в клетках остается 20–40% энтеротоксина.

Нет прямых доказательств, что сывороточные антитела к коклюшным антигенам способы обеспечивать защиту, однако наличие таких антител может быть хорошим показателем предшествующей иммунизации организма; важным элементом противококлюшной защиты является клеточный иммунитет.

У большинства новорожденных обнаруживаются переданные через плаценту IgG-антитела, у 5% — IgA-антитела. Противокок-

medwedi.ru

люшные антитела обнаруживаются и в грудном молоке. Полученные антитела практически исчезают на 5–6-м мес жизни ребенка. Последующая динамика появления противококлюшных антител зависит от циркуляции возбудителя коклюша и охвата разных возрастных групп прививками. Уровень антител зависит от количества полученных доз вакцины, технологии ее получения, возраста прививаемого и других факторов. В первые несколько недель жизни новорожденного антитела, полученные от матери, могут блокировать вакцинальный процесс на введение коклюшной вакцины.

Вакцинация против коклюша является мощным средством профилактики этого заболевания. Быстрое снижение заболеваемости наблюдается при строгом выполнении национальных программ иммунизации. Наоборот, в странах, в которых была отменена плановая вакцинация детей или значительно снижен охват детей прививками, происходит возврат заболеваемости коклюшем.

Массовая вакцинация детей против коклюша началась в бывшем СССР в 1959 г. Вакцинацию проводили монопрепаратом, а с 1963 г. — АКДС-вакциной. К 1975 г. показатель заболеваемости достиг минимального уровня. В последние годы в связи с увеличением случаев необоснованной замены АКДС-вакцины на АДС-вакцину и уменьшением охвата населения прививками возрос показатель заболеваемости коклюшем с появлением тяжелых форм заболевания. Еще недостаточно изучен вопрос о длительности иммунитета после первичной противококлюшной вакцинации. Дополнительные дозы АКДС-вакцины увеличивают длительность и напряженность иммунитета на многие годы.

В последние годы в некоторых странах применяется бесклеточная коклюшная вакцина для первичной вакцинации. Разные варианты такой вакцины содержат различные комбинации гемагглютинина, коклюшного анатоксина, агглютиногена и белков наружной мембраны клеточной стенки с мол. м. 69 кД. Роль каждого компонента в формировании противококлюшного иммунитета окончательно не выяснена.

Первая бесклеточная коклюшная вакцина была лицензирована в Японии в 1981 г. Контролируемые исследования, проведенные во многих странах, свидетельствуют о низкой реактогенности и достаточно высокой эффективности бесклеточной вакцины.

Иммуноглобулин человеческий нормальный применяют для экстренной профилактики детей, не болевших коклюшем, в возможно

более ранние сроки после контакта с больными. Иммуноглобулин вводят двукратно с интервалом 24 ч в разовой дозе 3 мл.

Иммуноглобулин человеческий противококлюшный антитоксический. Препарат в 1997 г. рекомендован Комитетом медицинских иммунобиологических препаратов к внедрению в медицинскую практику для лечения токсических форм коклюша. Иммуноглобулин получают из сыворотки доноров, привитых коклюшным анатоксином.

1.2. Дифтерия

Широкая вакцинация против дифтерии в прошлом привела к резкому снижению заболеваемости во многих странах к 70-м годам. Повышение заболеваемости дифтерией в республиках бывшего СССР началось в конце 80-х годов из-за низкого уровня охвата прививками населения, многочисленных необоснованных отводов и отказов от прививок. В результате снизился уровень коллективного иммунитета, охват детей профилактическими прививками в целом не превышал 70%, а в ряде субъектов Российской Федерации — 50–60%. Охват прививками взрослого населения составлял 30–40%. Наиболее высокая заболеваемость наблюдалась в группах повышенного риска. Летальность составляла около 5%. Среди невакцинированных болезнь протекала в более тяжелой форме и наблюдалась более высокая летальность.

В условиях нестабильной эпидемической обстановки охват прививками детей 1-го года жизни не должен быть ниже 90%, а у взрослых — ниже 75%. Курс первичной вакцинации включает 3 инъекции дифтерийного анатоксина, который создает стойкий иммунитет, сохраняющийся на протяжении 7–10 лет. При последующей ревакцинации иммунитет формируется не менее чем у 95% привитых. В силу генетических особенностей некоторые привитые не отвечают или слабо отвечают на вакцинацию. Особую опасность представляют бактерионосители, вакцинация дифтерийным анатоксином в этом случае оказывается малоэффективной.

Дифтерия возникает в результате аспирационного заражения токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae* и характеризуется общей интоксикацией и фибринозным воспалением слизистых оболочек.

Бактериологическая диагностика дифтерии проводится путем выделения возбудителя из слизи и пленки миндалин, глотки и носа.

medwedi.ru

Для определения уровня иммунитета используются реакция нейтрализации токсина в опытах на животных или на культуре клеток, а также реакция гемагглютинации и ИФА.

Иммунитет при дифтерии является преимущественно гуморальным и зависит от уровня циркулирующих антитоксических антител, главным образом IgG. Считается, что антитела в титре 0,01 МЕ/мл, определенные с помощью реакции нейтрализации, обеспечивают защиту от инфекции.

Пассивно приобретенные от матери антитела могут влиять на ранний ответ детей при их вакцинации препаратами, содержащими дифтерийный анатоксин. Уровень таких антител более 0,1 МЕ/мл препятствует нормальному формированию противодифтерийного иммунитета.

Степень иммунитета у вакцинированных снижается по мере увеличения периода, прошедшего после первичной иммунизации, однако даже после 20 лет сохраняется хороший иммунный ответ на ревакцинацию.

Следует отметить, что антитоксический иммунитет после введения дифтерийного анатоксина значительно ниже естественного иммунитета, который формируется после перенесенного заболевания.

Дифтерийный анатоксин. Основным препаратом, применяемым для профилактики дифтерии, является АКДС-вакцина. В России производятся также **адсорбированный дифтерийный анатоксин с уменьшенным содержанием анатоксина (АД-М-анатоксин)** и **АДС-М-анатоксин.** Уменьшение количества дифтерийного анатоксина в препарате рассчитано на предупреждение развития аллергических реакций, которые иногда появляются при бустер-иммунизации.

АД-М-анатоксин является высокоэффективным препаратом, полный курс вакцинации создает стойкий иммунитет у 95% привитых на протяжении 7–10 лет. Массовое производство дифтерийного анатоксина началось в 50-х годах. В течение последнего десятилетия качество препаратов, содержащих очищенный дифтерийный анатоксин, поддерживается на высоком и стабильном уровне и отвечает требованиям ВОЗ.

Для получения дифтерийного анатоксина применяют метод кислотно-солевого осаждения обезвреженного формальдегидом и нагреванием токсина, полученного при культивировании возбудителей дифтерии.

АД-М-анатоксин представляет собой дифтерийный анатоксин, сорбированный на гидроксиде алюминия. Препарат содержит в

1 мл 10 ЛФ дифтерийного анатоксина. Консервант — мертиолат в концентрации 0,01%.

АД-М-анатоксин применяют:

1. Для плановых возрастных ревакцинаций в 7 и 14 лет в случае введения между ревакцинациями АС-анатоксина в связи с экстренной профилактикой столбняка. Препарат вводят однократно.
2. Для иммунизации взрослых (без ограничения возраста):
   - привитых против столбняка менее 10 лет назад в плановом порядке. Препарат вводят однократно;
   - если известно, что взрослые ранее не были привиты против дифтерии, они должны получить полный курс иммунизации (2 вакцинации АД-М-анатоксином с интервалом 30 дней и ревакцинацию через 6–9 мес). Очередные ревакцинации проводят через 10 лет АДС-М-анатоксином.

АД-М-анатоксин можно вводить спустя месяц или одновременно с полиомиелитной вакциной и другими препаратами национального календаря прививок.

АД-М-анатоксин является одним из наименее реактогенных препаратов. У некоторых привитых в первые 2 сут могут развиться кратковременные общие (повышение температуры, недомогание) и местные (болезненность, гиперемия, отечность) реакции. В исключительно редких случаях наблюдаются аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), незначительное обострение аллергических заболеваний. Учитывая возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо установить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии. Лицам, у которых на введение АД-М-анатоксина возникли тяжелые аллергические реакции, дальнейшие плановые прививки препарата прекращают.

Постоянные противопоказания к применению АД-М-анатоксина у взрослых и детей отсутствуют. Не рекомендуется проведение плановых прививок беременным. Лиц, перенесших острые заболевания, прививают через 2–4 нед после выздоровления. При легких формах заболеваний прививки допускаются после исчезновения клинических симптомов.

Больных с хроническими заболеваниями прививают по достижении полной или частичной ремиссии. Лиц с неврологическими

medwedi.ru

изменениями прививают после прекращения прогрессирования процесса. Больным с аллергическими заболеваниями прививки проводят через 2–4 нед после окончания обострения, при этом стабильные проявления заболевания (локализованные кожные проявления, скрытый бронхоспазм и т.п.) не являются противопоказаниями к вакцинации, которая может быть проведена на фоне соответствующей терапии.

Иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, а также поддерживающая курсовая терапия, в том числе стероидными гормонами и психотропными препаратами, не являются противопоказаниями к прививке.

Плановые прививки АД-М-анатоксином проводят не ранее чем через 1 мес после прививок против других инфекций.

Тактика вакцинации АД-М-анатоксином недоношенных детей, детей, перенесших острые заболевания, детей с хроническими заболеваниями, а также с легкими формами респираторных и аллергических заболеваний аналогична тактике иммунизации АКДС-вакциной. Неиммунные лица, которые находятся в стадии обострения хронических заболеваний и имели непосредственный контакт с больными дифтерией (семья, класс, комната общежития и т.п.), могут быть привиты по заключению специалиста до наступления выздоровления (ремиссии) на фоне соответствующей терапии.

Дифтерийный анатоксин выпускается также в составе АКДС-вакцины и в комбинации со столбнячным анатоксином (АДС и АДС-М).

Анатоксин адсорбированный дифтерийно-столбнячный (АДС-анатоксин) состоит из смеси очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроксиде алюминия.

Препарат содержит в 1 мл 60 ЛФ дифтерийного и 20 ЕС столбнячного анатоксина. Консервант — мертиолат в концентрации 0,01%.

Препарат предназначен для профилактики дифтерии и столбняка у детей до 6-летнего возраста. АДС-анатоксин вводят внутримышечно в дозе 0,5 мл (разовая доза).

АДС-анатоксин применяют:

1. У детей, переболевших коклюшем (от 3 мес до 6 лет).

2. У детей, имеющих противопоказания к введению АКДС-вакцины.

3. У детей 4–5 лет, ранее не привитых против дифтерии и столбняка.

Курс вакцинации состоит из 2 прививок с интервалом 30 дней. Сокращение интервала не допускается. При необходимости уве-

личения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок, определяемый состоянием здоровья ребенка. Ревакцинацию АДС-анатоксином проводят однократно через 9–12 мес после окончания курса вакцинации. Первую ревакцинацию детей, достигших 6 лет, а также последующие возрастные ревакцинации проводят АДС-М-анатоксином.

АДС-анатоксин является слабореактогенным препаратом. У некоторых привитых в первые 2 сут могут развиться кратковременные общие (повышение температуры, недомогание) и местные (болезненность, гиперемия, отечность) реакции. В исключительно редких случаях наблюдаются аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), незначительное обострение аллергических заболеваний.

При развитии у ребенка сильной общей реакции (повышение температуры до 40 °С и выше) или других признаков поствакцинального осложнения ему прекращают дальнейшие прививки АДС-анатоксином. Если ребенок получил 2 прививки АДС-анатоксином, курс вакцинации считают законченным. Если ребенок получил одну прививку АДС-анатоксина, то вакцинация может быть продолжена АДС-М-анатоксином, который вводят однократно не ранее чем через 3 мес. В обоих случаях первую ревакцинацию проводят АДС-М-анатоксином, который вводят однократно не ранее чем через 3 мес. В обоих случаях первую ревакцинацию проводят АДС-М-анатоксином через 9–12 мес после последней прививки. Последующие ревакцинации проводят в 7–14 лет АДС-М-анатоксином.

При повышении температуры выше 38,5 °С более чем у 1% привитых или возникновении выраженных местных реакций (отек мягких тканей диаметром более 5 см, инфильтраты диаметром более 2 см) более чем у 4% привитых, а также при развитии тяжелых поствакцинальных осложнений прививки препаратом данной серии прекращают.

Постоянные противопоказания к применению АДС-анатоксина отсутствуют. Тактика вакцинации АДС-анатоксином недоношенных детей, детей, перенесших острые заболевания, детей с хроническими заболеваниями, а также с легкими формами респираторных и аллергических заболеваний аналогична тактике иммунизации АКДС-вакциной.

Иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, а также поддерживающая курсовая терапия не являются противопоказаниями к прививке.

medwedi.ru

Плановые прививки АДС-анатоксином проводят не ранее чем через 1 мес после прививок против других инфекций.

АДС-М-анатоксин состоит из смеси очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроксиде алюминия.

Препарат содержит в 1 мл 10 ЛФ дифтерийного и 10 ЕС столбнячного анатоксина. Консервант — мертиолат в концентрации 0,01%.

Препарат применяют для вакцинации детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых. АДС-М-анатоксин вводят внутримышечно или подкожно в дозе 0,5 мл (разовая доза).

АДС-М-анатоксин применяют:

1. Для плановых возрастных ревакцинаций детей в 7 и 14 лет, затем без ограничения возраста каждые 10 лет. Взрослых, привитых против столбняка менее 10 лет назад, прививают АД-М-анатоксином.
2. Для вакцинации лиц 7 лет и старше, ранее не привитых против дифтерии и столбняка.

Курс вакцинации состоит из 2 прививок с интервалом 30–45 дней. Сокращение интервалов не допускается. При необходимости увеличения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок.

Первую ревакцинацию проводят через 6–9 мес после окончания вакцинации однократно, вторую ревакцинацию — с интервалом 5 лет. Последующие ревакцинации осуществляют в соответствии с п. 1.

3. В качестве замены АКДС-вакцины (АДС-анатоксина) у детей с сильными общими реакциями (температура 40 °С и выше) или поствакцинальными осложнениями на указанные препараты.
4. Взрослым, которые ранее достоверно не были привиты против дифтерии, проводят полный курс иммунизации (2 вакцинации АДС-М или АД-М-анатоксином с интервалом 30 дней и ревакцинацию через 6–9 мес).

В очагах дифтерии профилактические прививки проводят в соответствии с инструктивно-методическими документами Минздравсоцразвития Российской Федерации. Прививки АДС-М-анатоксином можно проводить одновременно с прививками против полиомиелита и другими прививками календаря прививок.

АДС-М-анатоксин является одним из наименее реактогенных препаратов. У отдельных привитых в первые 2 сут могут развиться

кратковременные общие (повышение температуры, недомогание) и местные (болезненность, гиперемия, отечность) реакции. В исключительно редких случаях наблюдаются аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), незначительное обострение аллергических заболеваний. Учитывая возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо установить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии. Лицам, у которых на введение АДС-М-анатоксина возникли тяжелые формы аллергических реакций, дальнейшие плановые прививки препарата прекращают.

Постоянные противопоказания к применению АДС-М-анатоксина у взрослых и детей отсутствуют. Не рекомендуется проведение плановых прививок беременным.

Тактика вакцинации АДС-М-анатоксином недоношенных детей, детей, перенесших острые заболевания, детей с хроническими заболеваниями, а также с легкими формами респираторных и аллергических заболеваний аналогична тактике иммунизации АКДС-вакциной.

Вакцинации по эпидемиологическим показаниям подлежат неиммунные лица, находящиеся в непосредственном контакте с больными дифтерией (семья, класс, комната общежития и т.п.).

Препарат хранят в сухом темном месте при температуре 6±2 °С. Транспортировка производится всеми видами крытого транспорта при тех же условиях. Срок годности АДС-М-анатоксина 3 года.

Дифтерийный анатоксин входит в состав еще 2 новых отечественных вакцин. Одна из них — вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного с уменьшенным содержанием антигенов (**Бубо-М**), другая — вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая (**Бубо-Кок**). Зарегистрированы 3 зарубежных препарата, все фирмы Пастер Мерье Коннот (Франция). **ДТ Вакс** является аналогом отечественного АДС-М-анатоксина. ДТ-Вакс содержит 30 международных единиц (МЕ) дифтерийного и 40 МИЕ столбнячного анатоксина. Консервант — мертиолат 1:10 000. Применяют для вакцинации детей в возрасте до 6 лет. **Имовакс ДТ Адюльт** аналогичен отечественному АДС-М, содержит 2 ЛФ дифтерийного и 40 МИЕ столбнячного анатоксина. Консервант–мертиолат 1:10 000. Используется для вакцинации и ревакцинации детей старше 6 лет.

medwedi.ru

Тетракок 05 содержит 30 МЕ дифтерийного анатоксина, 60 МИЕ столбнячного анатоксина, *B. pertussis* и инактивированную вакцину для профилактики полиомиелита. Препарат предназначен для сочетанной профилактики 4 видов инфекций.

1.3. Столбняк

Столбняк — зооантропонозная инфекция с контактным механизмом передачи возбудителя через поврежденные кожные покровы и слизистую оболочку. Клиническая картина столбняка обусловлена действием нейротоксина тетаноспазмина.

В 2000 г. в мире насчитывалось 200 000 летальных исходов от столбняка новорожденных. Ликвидация этого заболевания во всем мире планируется к 2005 г. Учитывая невозможность элиминации столбнячной палочки из окружающей среды, вакцинация является наиболее эффективным способом предупреждения столбняка. В развивающихся странах эта болезнь остается одной из 10 основных причин смертности населения. В бывшем СССР массовая иммунизация против столбняка детей началась в 50-е годы, а с 1961 г. проводится плановая вакцинация взрослого населения.

Переболевшие столбняком не приобретают стойкий иммунитет и не защищены от нового заболевания. Количество столбнячного токсина, образующееся при столбняке, недостаточно для формирования иммунитета. В связи с этим все лица, получившие травмы, а также больные после выздоровления должны быть привиты столбнячным анатоксином.

Столбняк новорожденных возникает в результате проникновения столбнячной палочки из культи пуповины при обработке ее загрязненным материалом. Для профилактики столбняка новорожденных в некоторых развивающихся странах проводится вакцинация беременных в III триместре.

В России регистрируются единичные случаи столбняка новорожденных. ВОЗ ставится задача ликвидации столбняка новорожденных в ближайшее время.

Материнские антитела, поступающие в плод через плаценту, способны предупреждать развитие столбняка новорожденных. Иммунизация беременных сопровождается появлением у новорожденных противостолбнячных IgM-антител. Нет доказательств, что это является результатом не пассивной, а активной иммунизации плода столбнячным анатоксином, введенным матери. С другой стороны, известно, что IgM не передается трансплацентарно.

Столбняк новорожденных возникает даже в том случае, если матери считались иммунизированными. Объяснением этого являются: неправильная схема иммунизации матери, слабая эффективность вакцин, недостаточный иммунный ответ у матери, ослабленный перенос антител через плаценту, поступление большого количества столбнячного токсина через плаценту.

Для диагностики столбняка используют методы обнаружения столбнячной палочки и ее токсина из раны, а после родов или абортов — из влагалища и матки. Для определения токсина применяют реакцию нейтрализации гемагглютинации (РНГА) и реакцию нейтрализации токсина на мышах.

Существует теория естественного иммунитета против столбняка, приобретенного в течение жизни человека. Предполагается, что иммунитет формируется благодаря присутствию столбнячных бактерий в пищеварительном тракте и всасывания инактивированного токсина или его фрагментов. Титры естественных антител крайне низки, и резистентность, связанная с ними, не имеет существенного значения в эпидемиологии столбняка.

Столбнячный анатоксин, используемый в виде моновакцины или в качестве одного из компонентов комплексной вакцины, вызывает образование нейтрализующих IgG-антител. Гуморальный иммунитет является основой противостолбнячной резистентности, развивающейся после введения столбнячного анатоксина. Антитела нейтрализуют образующийся в инфицированный ране токсин. Одна доза столбнячного анатоксина, вводимого первично, обеспечивает лишь слабую защиту. Спустя 2–4 нед после второй инъекции антигена уровень антител превышает минимальный защитный титр. Троекратное введение вакцин обеспечивает напряженный иммунитет на протяжении по крайней мере 1–5 лет. Ревакцинация, проводимая через год, сохраняет иммунитет в течение 7–10 лет. Нарушение формирования иммунитета на введение столбнячного анатоксина может быть при СПИДе, малярии и других заболеваниях.

Для определения противостолбнячных антител используют реакцию нейтрализации токсина in vivo, реакцию непрямой гемагглютинации и ИФА. Реакция нейтрализации обладает высокой чувствительностью (0,001 МЕ/мл), с ее помощью определяют главным образом IgG-антитела. Реакция гемагглютинации проста, выявляет преимущественно IgM-антитела, обладающие способностью связываться с токсином, но не нейтрализовать его. Широко

medwedi.ru

применяется ИФА, однако и он недостаточно коррелирует с данными определения нейтрализующих антител.

Минимальным защитным титром противостолбнячных антител считается 0,01 МЕ/мл сыворотки крови. Его определяют с помощью реакции нейтрализации in vivo. При использовании реакций in vitro значение защитного титра противостолбнячных антител выше, что необходимо учитывать при оценке уровня иммунитета у людей.

Выпускаемый в России **столбнячный анатоксин (АС-анатоксин)** состоит из очищенного анатоксина, адсорбированного на геле гидроксида алюминия. Препарат содержит в 1 мл 20 ЕС анатоксина. Консервант — мертиолат в концентрации 0,01%.

АС-анатоксин применяют с целью активной иммунизации против столбняка, проводимой в рамках плановых прививок и для экстренной специфической профилактики столбняка. Полный курс иммунизации АС-анатоксином, включающий первичную вакцинацию и ревакцинацию, создает у привитых надежную защиту от столбняка.

Препарат вводят подкожно в подлопаточную область. Полный курс вакцинации АС-анатоксином (для лиц, ранее не привитых против столбняка) состоит из 2 прививок по 0,5 мл каждая с интервалом 30–40 сут и ревакцинации через 6–12 мес той же дозой (в порядке исключения допускается удлинение интервала до 2 лет). Последующие ревакцинации проводят каждые 10 лет однократно дозой 0,5 мл.

Иммунизация некоторых трудноохватываемых контингентов населения (пожилые люди, неорганизованное население) может быть проведена по сокращенной схеме, предусматривающей однократное введение АС-анатоксина в удвоенной дозе (1 мл) с первой ревакцинацией в период от 6 мес до 2 лет и последующими ревакцинациями через каждые 10 лет обычной дозой препарата (0,5 мл).

Активную иммунизацию детей против столбняка в возрасте от 3 мес проводят в плановом порядке АКДС-вакциной или АДС-анатоксином и АДС-М-анатоксином в соответствии с наставлениями по применению препаратов.

Ревакцинация взрослых, ранее полноценно иммунизированных ассоциированными препаратами, содержащими столбнячный анатоксин, осуществляют каждые 10 лет АС- или АДС-М-анатоксинами в дозе 0,5 мл.

Экстренная профилактика столбняка предусматривает первичную хирургическую обработку раны и создание при необходимости

специфического иммунитета против столбняка. Экстренную иммунопрофилактику столбняка следует проводить как можно раньше с момента получения травмы вплоть до 20-го дня, учитывая длительность инкубационного периода при заболевании столбняком.

Экстренную специфическую профилактику столбняка проводят при травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек; обморожениях и ожогах II, III и IV степени; внебольничных абортах; родах вне медицинских учреждений; гангрене или некрозе тканей любого типа, абсцессах; укусах животными; проникающих повреждениях желудочно-кишечного тракта.

Для экстренной специфической профилактики столбняка применяют: **АС-анатоксин, противостолбнячный человеческий иммуноглобулин (ПСЧИ)**, при отсутствии ПСЧИ — **противостолбнячную лошадиную сыворотку (ПСС)**, очищенную методом пептического переваривания, концентрированную жидкую.

АС-анатоксин вводят подкожно в подлопаточную область, ПСЧИ — в дозе 250 МЕ внутримышечно в верхненаружный квадрант ягодицы, ПСС —в дозе 3000 МЕ под кожу.

Перед введением ПСС обязательно ставят внутрикожную пробу с лошадиной сывороткой, разведенной 1:100, для определения чувствительности к белкам сыворотки лошади.

После введения АС-анатоксина могут наблюдаться как общие реакции, выражающиеся в недомогании и повышении температуры, так и местные реакции в виде покраснения, отека, болезненности, которые проходят через 24–48 ч. В редких случаях может развиться шок.

После введения ПСС могут развиться осложнения: сывороточная болезнь, анафилактический шок. В связи с этим за каждым привитым необходимо установить медицинское наблюдение в течение 1 ч после прививки. При появлении симптомов шока необходимо срочно провести противошоковую терапию. Помещение, где проводят прививки и экстренную специфическую профилактику столбняка, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии.

Лица, получившие ПСС, должны быть предупреждены о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае повышения температуры, появления зуда и высыпаний на коже, болей в суставах и других симптомов, характерных для сывороточной болезни.

Постоянные противопоказания к применению АС-анатоксина отсутствуют. Не рекомендуется проведение плановых прививок

medwedi.ru

беременным, а также лицам с повышенной чувствительностью к препарату. Лиц, перенесших острые заболевания, прививают не ранее 1 мес после выздоровления.

Больных с хроническими заболеваниями прививают через 1 мес от начала ремиссии. Детей с неврологическими изменениями прививают после исключения прогрессирования процесса. Больным с аллергическими заболеваниями прививки проводят через 2–4 нед ремиссии. При этом стабильные проявления заболевания (локализованные кожные явления, скрытый бронхоспазм и т.п.) не являются противопоказаниями к вакцинации, которая может быть проведена на фоне соответствующей терапии.

Иммунодефициты, ВИЧ-инфекции, а также поддерживающая курсовая терапия, в том числе стероидными гормонами и противосудорожными препаратами, не являются противопоказаниями к прививке. Прививку проводят через 12 мес после окончания лечения.

Противопоказаниями к применению специфических средств экстренной профилактики столбняка являются: наличие в анамнезе повышенной чувствительности к соответствующему препарату; беременность (в первой половине противопоказано введение АС-анатоксина и ПСС, во второй половине — введение ПСС).

Столбнячный анатоксин выпускается в России также в составе **АКДС-вакцины, АДС- и АДС-М-анатоксинов и вновь разработанных вакцин: Бубо-М** (HBsAg и уменьшенное содержание анатоксинов) и **Бубо-Кок** (дифтерийный, столбнячный анатоксины, коклюшный компонент и HBsAg). Столбнячный анатоксин входит в состав 3 зарегистрированных в России препаратов фирмы Авентис Пастер (Франция): **Тетракок —** адсорбированная вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, **ДТ Вакс** — адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка и **Имовакс ДТ Адюльт** — адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка при ревакцинации взрослых лиц, а также в состав **Тританрикс HB —** коклюшно-дифтерийно-столбнячной гепатитной В вакцины (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия).

2. Гепатит В

В настоящее время известно 7 видов вируса, вызывающих гепатиты. Гепатиты А и F относятся к энтеральным инфекциям с фекально-оральным механизмом передачи, гепатиты В, С и D составляют группу парентеральных гепатитов, имеющих контакт-

ный механизм передачи вируса. Идентифицированы также вирусы G и TTV гепатитов.

Почти 1,8 млрд человек (30% населения земного шара) являются носителями серологических маркеров гепатита В. Хронических носителей вируса гепатита В насчитывается более 350 млн, а число летальных исходов от острых и хронических форм заболевания в настоящее время достигает 250 тыс. в год. Уровень носительства вируса значительно колеблется для разных регионов. Носительство 1–2% считается средним уровнем, более 5% — высоким. В России количество носителей HbsAg превышает 5 млн человек. Уровень заболеваемости в 2000 г. составлял 42,5 на 100 000 населения, в 2001 г. — 35,3 на 100 000. На долю вирусного гепатита В приходится около 15% всех регистрируемых в Российской Федерации острых гепатитов, хронических — не менее 50%.

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В, является причиной развития цирроза печени, а также первичного рака печени благодаря встраиванию ДНК вируса в геном клеток и последующей их злокачественной трансформации. У мужчин хроническая форма гепатита встречается в 2–6 раз чаще, чем у женщин. Наиболее часто (до 90%) переход в хроническую форму заболевания наблюдается у новорожденных при заражении от матерей — носителей вируса.

Источником вируса гепатита В является человек. Вирус выделяется со спермой, слизью и слюной и передается парентерально с кровью и ее дериватами по принципу «кровь в кровь». Высокий уровень риска заболеть гепатитом В имеют лица с нарушениями свертываемости крови, находящиеся на гемодиализе, и больные лейкозом в связи с повторными гемотрансфузиями. Заражение может происходить при любых медицинских манипуляциях, связанных с нарушением кожных и слизистых покровов инструментами, содержащими вирус, при введении медицинских препаратов, контаминированных вирусом. 60–90% наркоманов, которые вводят наркотики парентерально, заражены вирусами гепатитов В и С.

Возможны половой путь передачи и заражение посредством контаминированных предметов домашнего обихода с проникновением вируса через микротравмы кожи и слизистой оболочки, а также при передаче вируса от инфицированной матери ребенку в перинатальный период (вертикальная трансмиссия) или с молоком при грудном вскармливании.

medwedi.ru

Вирус гепатита В содержит 3 вида антигенов: HBsAg, HBcAg и HBeAg. Диагностика гепатита В основана на выявлении этих антигенов и антител к ним с помощью различных реакций (ИФА, РНГА, реакции связывания комплемента — РСК и др.).

Иммунитет, формирующийся после перенесенной инфекции и вакцинации, обусловлен гуморальными и клеточными факторами и сохраняется не менее 5 лет. В цитолизе гепатитов, инфицированных вирусом гепатита В, участвуют Т-клетки, ЕК-клетки и К-клетки, вызывающие реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности. Рецепторами на клетках-мишенях являются вирусные протеины в ассоциации с антигенами гистосовместимости I класса.

Переход заболевания в хроническую форму связан с недостаточностью иммунного ответа и продукции ИФ, который является эндогенным стимулятором экспрессии поверхностных антигенов гистосовместимости, необходимых для представления вирусного антигена Т-клеткам.

Циркулирующие антитела легко образуются на антигенах вируса гепатита В. Механизмы их действия являются общими для группы антивирусных антител: нейтрализация вируса, опсонизация клеток и др. Антитела исчезают через 7–10 лет после вакцинации. Предполагается, что в некоторых случаях полученные от матери антитела к HBsAg могут блокировать нуклеокапсидные антигены на клетках-мишенях, препятствуя тем самым реакции Т-клеток на эти антигены.

Вакцинация населения является эффективным средством профилактики гепатита В и снижения частоты возникновения первичного рака печени. По крайней мере 85–90% смертельных исходов, связанных с гепатитом В, можно предупредить с помощью вакцинации.

На территории с низкой заболеваемостью гепатитом В вакцинации подлежат контингенты риска, а также дети HBsAg-положительных матерей, на территории со средним и высоким уровнем заболеваемости — все дети.

ВОЗ рекомендует проводить массовую вакцинацию против гепатита В, если носительство HBsAg среди населения превышает 2%. В России вакцинация против гепатита В введена в календарь профилактических прививок в 1996 г. С помощью вакцинации удается снизить заболеваемость гепатитом В в 30 раз, а риск у новорожденных заболеть гепатитом В от матерей-носителей вируса уменьшается в 20 раз. ВОЗ выступает с предложением о ликвидации гепатита В к 2010 г. Цель может быть достигнута благодаря

поголовной вакцинации новорожденных и интенсивной терапии больных с хроническими формами гепатита В.

В 1998 г. в средствах массовой информации некоторых стран появились сообщения о возможной связи вакцинации против гепатита В и возникновением рассеянного склероза. Во Франции, США, Канаде и Италии были проведены контролируемые сравнительные исследования на группах невакцинированных лиц и лиц, иммунизированных вакциной против гепатита В или другими вакцинами. Не установлено какой-либо причинно-следственной связи между вакцинацией и развитием рассеянного склероза. На совещаниях экспертов ВОЗ (сентябрь 1998 г., Женева; ноябрь 1998 г., Варшава) было рекомендовано продолжать прививки против гепатита В.

Вакцина против гепатита В предназначена для профилактики заболевания у детей в рамках календаря прививок и взрослых из групп повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В (работники служб переливания крови, лица, занятые в производстве биологических препаратов из донорской и плацентарной крови, работники клинических лабораторий, медицинский персонал хирургических и родильных отделений, отделений гемодиализа, больные гемофилией, лица, имеющие контакт с носителями вируса гепатита В, лица, которым перелита кровь, и т.п.).

Вакцинации подлежат:

- Новорожденные, родившиеся у матерей-носителей HBsAg и больных вирусным гепатитом в III триместре беременности.
- Дети в регионах с распространенностью носительства HBsAg выше 5%.
- Дети из семей, где есть носитель HBsAg или больные хроническим гепатитом В.
- Дети домов ребенка и школ-интернатов.
- Дети, получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе.

Проведение курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к вирусу гепатита В в защитном титре более чем у 90% вакцинированных. Взрослым, подросткам и детям старшего возраста вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу, новорожденным и детям младшего возраста — в переднебоковую часть бедра. Разовая доза составляет:

– для лиц старше 19 лет 1 мл (20 мкг HBsAg);
– для детей и подростков до 19 лет включительно 0,5 мл (10 мкг HBsAg);
– для пациентов отделения гемодиализа 2 мл (40 мкг HBsAg).

medwedi.ru

Прививки проводят троекратно по схеме: 0 (в день рождения ребенка) — 1–6 мес. Детей, не привитых по достижении 13 лет, вакцинируют в этом возрасте по той же схеме. Детям, родившимся у матерей-носителей вируса гепатита В или больных вирусным гепатитом В в III триместре беременности, вакцинацию проводят по схеме: 0 (в день рождения ребенка) — 1–2–12 мес. Одновременно с первой прививкой ребенку вводят внутримышечно в другое бедро иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ. Детей, подростков и взрослых, ранее не вакцинированных против гепатита В, прививают по схеме 0–1–6 мес.

Прививки лиц, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом гепатита В, проводят по схеме 0–1–2 мес. Одновременно с первой прививкой вводят внутримышечно (в другое место) иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ (детям до 10 лет) или 6–8 МЕ/кг (остальные возраста).

Пациентам отделения гемодиализа вакцину вводят четырехкратно с интервалом 1 мес.

Плановые прививки против гепатита В можно проводить одновременно (в один день) с другими вакцинами национального календаря прививок (за исключением вакцины БЦЖ), а также инактивированными вакцинами календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. При увеличении интервала между первой и второй прививками на 5 мес и более третью прививку проводят через 1 мес после второй.

Побочные явления при применении вакцины редки. В 1,8–3% случаев возможны незначительная проходящая местная боль, эритема и уплотнение в месте инъекции, а также незначительное повышение температуры, жалобы на недомогание, усталость, боль в суставах, в мышцах, головную боль, головокружение, тошноту. Реакции развиваются в основном после первых двух инъекций и проходят через 2–3 дня.

Описаны единичные случаи аллергических реакций немедленного типа, включая анафилактический шок, артралгию, миалгию, периферическую нейропатию, паралич лицевого нерва. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Противопоказаниями к введению вакцины являются:

- Повышенная чувствительность к дрожжам и другим компонентам вакцины.
- Сильная реакция (температура выше 40 °С, отек, гиперемия диаметром 8 см в месте введения). Плановая вакцинация

откладывается до окончания острых проявлений заболевания и обострения хронических заболеваний. При нетяжелых острых респираторных заболеваниях (ОРВИ), острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводят сразу же после нормализации температуры.

- Беременность. Влияние вакцины на плод не изучено. Возможность вакцинации беременной женщины может быть рассмотрена в крайне рискованных ситуациях.

В России зарегистрировано несколько отечественных и зарубежных вакцин, в состав которых входит HBsAg: **гепатитная В вакцина** (Томск), **Бубо-М** — дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина (Москва), **Бубо-кок** — коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина (Москва), **Эбербиовак** (Эбер-Биотек, Куба), **НВ Вакс** (Мерк Шарп Доум, Нидерланды), **Эувакс В** (Эбер-Биотек, Куба), **НВ Вакс** (Мерк Шарп Доум, Нидерланды), **Эувакс В** (Авентис Пастер, Корея), **Шанвак В** (Шанта Биотехника, Индия), **Энжерикс** — гепатитная В вакцина, **Твинрикс** — гепатитная А и В вакцина, **Тританрикс НВ** — коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия).

Все вакцины против гепатита В в рекомбинантные, сорбированы на гидроокиси алюминия, слабореактогенны, предназначены для вакцинации детей и взрослых. Все вакцины взаимозаменяемые.

Для профилактики гепатита В в группах высокого риска заражения применяют отечественный **человеческий специфический иммуноглобулин** и такой же препарат **Гепатект** фирмы Биотест Фарма (Германия).

Вакцина против гепатита С не создана, одной из причин этого является выраженная генетическая и антигенная вариабельность циркулирующих вирусов гепатита С.

3. Корь

В развивающихся странах корь убивает больше детей, чем любая другая вакциноуправляемая инфекция. В 2001 г. насчитывалось 30–40 млн случаев кори в мире, из них 777 000 с летальным исходом.

Ликвидировать корь предполагается к 2010–2015 гг. Цель может быть достигнута при условии двукратной вакцинации с охватом прививками не менее 95% детей, чтобы максимально сократить численность восприимчивых к кори людей.

medwedi.ru

Для кори характерна высокая степень контагиозности. В контингентах, не вакцинированных против кори, инфекция поражает почти каждого человека. Заражение происходит от человека к человеку аэрогенным путем.

В России начавшийся в конце 80-х годов подъем заболеваемости корью достиг максимума к 1993 г. Заболеваемость составила 50 случаев на 100 000 населения. Большая часть заболевших (30–50%) — лица в возрасте 15–20 лет. Благодаря принятым мерам по иммунопрофилактике кори заболеваемость упала в 1996 г. до самого низкого уровня за весь период регистрации кори. В 2001 г. охват прививками против кори составлял 95%, а уровень заболеваемости был 1,45 на 100 000 населения.

Национальная программа ликвидации кори предусматривает три этапа.

- Первый этап (2002–2004) — достижение повсеместной стабилизации показателей заболеваемости корью на спорадическом уровне на всех территориях.
- Второй этап (2005–2007) — создание условий для предупреждения возникновения случаев кори и полного искоренения коревой инфекции в России.
- Третий этап (2008–2010) — сертификация территорий, свободных от кори.

Вирус кори поражает только человека, он локализуется сначала на эпителии носоглотки и конъюнктиве. Размножаясь, вирус проникает в регионарные лимфатические узлы и кровь. Вирусемия начинается со 2-го дня заражения, достигает максимума на 11–14-й день, а затем снижается в течение 2–3 дней. Болезнь характеризуется лихорадкой, интоксикацией, высыпанием пятнисто-папулезной сыпи.

Возбудитель кори — РНК-содержащий вирус — имеет не менее 6 отдельных антигенов. На наружной поверхности вируса находится Н-белок, с помощью которого вирус прикрепляется к поверхности клетки, и Т-белок, обеспечивающий слияние вирусной и клеточной мембран и способствующий проникновению вируса в клетку. Наружная мембрана вируса содержит также М-белок.

При первичной острой инфекции в ранние сроки заболевания и вакцинации появляются IgM- и IgG-антитела. IgM-антитела сохраняются не более 4 нед. Наблюдается кратковременное образование сывороточных и секреторных IgA-антител. Иммунитет после инфекции может сохраняться пожизненно. Основой резистентности

к повторному заражению являются IgG-антитела к Н-белку и клеточный иммунитет.

Серологическая диагностика кори проводится путем определения IgM-антител или установления увеличения титров IgG-антител в парных сыворотках, взятых в остром периоде заболевания и после выздоровления.

Для диагностики заболевания корью и оценки иммунитета широко применяется реакция торможения гемагглютинации (РТГА), для эпидемиологических исследований — реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Разработаны также различные модификации ИФА.

Материнские антитела, присутствующие у детей в течение года после рождения, подавляют образование антител к коревому вирусу и не позволяют проводить раннюю вакцинацию, хотя в странах, в которых наблюдается высокий уровень заболеваемости корью детей до 1 года, рекомендуется проводить вакцинацию с 9 мес жизни.

Вакцина коревая культуральная живая сухая готовится методом культивирования аттенуированного штамма вируса кори Ленинград-16 (Л-16) или его клонированного варианта — штамма Москва-5 на первичной культуре клеток эмбрионов японских перепелов.

Прививочная доза вакцины содержит на менее 1000 ТЦД50 вируса кори и не более 20 ЕД антибиотика: гентамицина сульфата или канамицина моносульфата. Стабилизаторы ЛС-18 и желатоза. Вакцина вызывает выработку противокоревых антител у 95% серонегативных детей на 21–28-е сут после прививки. Иммунитет сохраняется до 18 лет.

Вакцина предназначена для плановой и экстренной профилактики кори. Плановые прививки проводят двукратно в возрасте 12–15 мес и 6 лет детям, не болевшим корью. Детей, родившихся у серонегативных к вирусу кори матерей, вакцинируют в возрасте 8 мес и далее в соответствии с календарем прививок. Интервал между вакцинацией и ревакцинацией должен быть не менее 4 лет.

Экстренную профилактику проводят детям с 12-месячного возраста, подросткам и взрослым, не болевшим корью и ранее не привитым против этой инфекции. Имевшим контакт с больным корью вакцину вводят не позднее чем через 72 ч после контакта.

Вакцину вводят подкожно в объеме 0,5 мл под лопатку или в область плеча (на границе между нижней и средней третью плеча с наружной стороны). У большинства детей вакцинальный процесс протекает бессимптомно. У части детей с 6-х по 18-е сутки

medwedi.ru

могут наблюдаться температурные реакции, легкая гиперемия зева, ринит, реже — покашливание и конъюнктивит, продолжающиеся в течение 1–3 сут. В единичных случаях отмечаются легкое недомогание и кореподобная сыпь. При массовом применении вакцины повышение температуры тела выше 38,5 °С не должно быть более чем у 2% привитых. Местные реакции, как правило, отсутствуют. В редких случаях развиваются незначительная гиперемия кожи и слабо выраженный отек, которые проходят через 1–3 сут без лечения.

Коревую вакцину готовят на культуре клеток эмбрионов японских перепелов с добавлением сыворотки крупного рогатого скота, что обусловливает возможность появления аллергических реакций на введение вакцины. Фебрильные судороги в анамнезе, а также повышение температуры выше 38,5 °С в поствакцинальном периоде являются показаниями к назначению антипиретиков.

Противопоказаниями к введению вакцины являются: тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды (гентамицина сульфат, канамицина моносульфат и др.) и перепелиные яйца; первичные иммунодефицитные состояния, злокачественные болезни крови и новообразования; сильная реакция (повышение температуры выше 40 °С, отек, гиперемия диаметром 8 см в месте введения) или осложнение в ответ на предыдущую дозу коревой вакцины; беременность.

ВИЧ-инфицирование не является противопоказанием к вакцинации. Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение и привиты после снятия противопоказаний.

Прививки проводятся после острых инфекционных и неинфекционных заболеваний, при обострении хронических заболеваний — по окончании острых проявлений заболевания; при нетяжелых формах ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. — сразу после нормализации температуры, после проведения иммуносупрессивной терапии — через 3–6 мес после окончания лечения.

Вакцинация против кори может быть проведена одновременно (в один день) с другими календарными прививками (против паротита, полиомиелита, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка) или через 1 мес после предшествующей прививки.

После введения препаратов иммуноглобулина человека прививки против кори проводятся не ранее чем через 2–3 мес. После введения коревой вакцины препараты иммуноглобулина можно вводить не ранее чем через 2 нед; в случае необходимости применения

иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против кори следует повторить. При наличии коревых антител в сыворотке крови повторную вакцинацию не проводят.

Вакцину и растворитель хранят в закрытых помещениях, обеспечивающих защиту препарата от солнечных лучей, влаги, плесени, грызунов и др. при температуре 4–8 °С. Попытки использовать инактивированную вакцину оказались неудачными, так как вакцина не создавала надежной защиты против дикого вируса кори. В научном плане разрабатываются коревая рекомбинантная вакцина на основе БЦЖ-вектора, ДНК-вакцина, новый иммуностимулирующий комплекс для коревой вакцины и др. Для профилактики кори и эпидемического паротита применяют новую отечественную дивакцину (см. раздел 7).

4. Краснуха

Краснуха — острая вирусная инфекция с аспирационным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется мелкопятнистой сыпью, увеличением периферических лимфатических узлов, особенно затылочных, умеренной интоксикацией и поражением плода у беременных. Редкими осложнениями являются энцефалит и тромбоцитопения.

РНК-содержащий вирус краснухи имеет 2 антигена (наружный и внутренний). Источником заражения является человек с клинически выраженной или бессимптомно протекающей инфекцией. Вирус выделяется из организма с отделяемым слизистой оболочки верхних дыхательных путей, он может присутствовать в моче и испражнениях больного. Большое значение имеет вертикальный способ передачи возбудителя к плоду от матери, заболевшей в первые 3 мес беременности.

Лабораторная диагностика краснухи основана на выделении вируса из носоглоточного смыва или крови на клеточных культурах или определении антител с помощью серологических реакций (реакции нейтрализации, РТГА, РСК) с парными сыворотками, взятыми с интервалом 10–14 дней.

Краснуха относится к легким детским инфекциям. Большинство взрослых иммунизируются против краснухи естественным путем, 80–90% имеют антитела к антигенам краснушного вируса. Среди болеющих краснухой около 90% составляют дети, преимущественно в возрасте от 3–7 лет. Дети до 1 года редко болеют

medwedi.ru

краснухой в связи с присутствием у них антител, полученных от матери через плаценту.

Около 6% женщин и новорожденных детей являются серонегативными и могут заболеть краснухой. Краснуха у беременных женщин в течение 3 первых месяцев беременности нередко приводит к выкидышу, а в 90% случаев у новорожденных появляется синдром краснухи, который может сопровождаться развитием слепоты, глухоты и порока сердца. В структуре врожденной патологии новорожденных 15% уродств связаны с инфицированием плода вирусом краснухи. По данным ВОЗ, ежегодно в мире краснуха вызывает осложнения у 300 000 детей. Это диктует необходимость проведения массовой вакцинации против краснухи для профилактики этих видов патологии и сокращения циркуляции вируса краснухи.

В России лишь 50% девочек 12–15 лет имеют антитела к вирусу краснухи. Высокий риск заболеть краснухой имеют медицинские работники, студенты медицинских учреждений, сотрудники детских учреждений и др.

В 1997 г. в России краснуха включена в список инфекций, подлежащих массовой профилактике с помощью вакцин. Во многих странах проводится рутинная вакцинация против краснухи детей в возрасте 1 года обычно с помощью тривакцины, а в некоторых странах используется селективный метод иммунизации против краснухи, при котором вакцину вводят школьницам в возрасте 13–18 лет и женщинам из групп риска.

Вакцинация против краснухи может быть эффективной при условии двукратного введения вакцины (на 2-м году и после 6 лет) и охвата 95% детей. В противном случае заболеваемость краснухой может увеличиться за счет населения старших возрастных групп. Вероятно, наиболее перспективной является программа, сочетающая двукратную вакцинацию детей в возрасте 12 мес и 6 лет и иммунизацию против краснухи девушек-подростков и женщин.

Поствакцинальные реакции на прививку против краснухи встречаются редко (кратковременный субфебрилитет, гиперемия в месте введения вакцины, реже лимфаденит). На 5–12-й день после прививки могут появиться специфические реакции: увеличение затылочных, шейных и заднеушных лимфатических узлов, сыпь, артралгия, реже артриты. Противопоказания такие же, что и для коревой и паротитной вакцин (иммунодефицит, беременность, аллергия на аминогликозиды). Вакцину не следует вводить при острых заболеваниях и обострении хронических болезней.

Иммунитет у привитых вакциной против краснухи связан с циркулирующими антителами, которые появляются через 2–3 нед после вакцинации и сохраняются на протяжении 20 лет. Побочные реакции на введение вакцины регистрируются редко. В отдельных случаях наблюдаются субфебрилитет, лимфаденопатия и сыпь и очень редко — артралгии и артриты.

В мире используют преимущественно тривакцину, состоящую из вакцинных штаммов кори, паротита и краснухи. Некоторые фирмы предлагают более сложные препараты, комбинируя тривакцину с другими вакцинами. В России еще в 1977 г. был депонирован вакцинный штамм краснухи «Орлов», однако производство вакцины до сих пор не налажено.

В России зарегистрированы 6 живых вакцин для профилактики краснухи, из них 3 моновакцины: **Рудивакс** (Авентис Пастер, Франция), **Эрвевакс** (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия**), вакцина производства Индии** (Институт сывороток) и 3 тривакцины: **MMR** (Мерк Шарп Доум, Нидерланды), **Приорикс** (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) и **комбинированная вакцина производства Института сывороток Индии**. Все вакцины получены с использованием аттенуированного штамма Wister RA 27/3, который культивируют на диплоидных клетках человека. Вакцины выпускаются в лиофилизированном виде. Сероконверсия после одной инъекции вакцины составляет не менее 95%. Антитела сохраняются до 20 лет.

5. Полиомиелит

В мире более 10 млн детей и взрослых страдают параличами вследствие перенесенного полиомиелита. В 1988 г. Всемирная ассамблея здравоохранения поставила перед ВОЗ задачу ликвидации полиомиелита во всем мире с полным прекращением циркуляции дикого полиовируса. За последнее десятилетие количество случаев полиомиелита сократилось в 10 раз. Существуют территории, свободные от циркуляции дикого вируса, который является основным источником полиомиелита, завозимого из регионов, неблагополучных по полиомиелиту. Программа, разработанная ВОЗ по ликвидации полиомиелита, предусматривает создание системы регистрации острых вялых параличей, контроля за циркуляцией вируса полиомиелита и сертификации территорий на отсутствие полиомиелита.

Для ликвидации полиомиелита необходимо достичь 95% охвата населения прививками. Для многих стран использование рутинной

medwedi.ru

иммунизации оказывается недостаточным, необходимы проведение национальных дней иммунизации и укрепление системы эпидемиологического надзора за случаями развития параличей. Проведение в России в 1996–1998 гг. дней массовой вакцинации против полиомиелита позволило привить 3,5 млн детей в возрасте от 3 мес до 3 лет, обеспечить 99% охват детей прививками и снизить заболеваемость полиомиелитом до единичных случаев в год. В 1997 г. не было случаев полиомиелита, вызванного дикими штаммами вируса. Европейская региональная сертификационная комиссия выдала Российской Федерации сертификат как стране, свободной от полиомиелита.

Полиомиелит вызывается вирусом из рода энтеровирусов, который имеет 3 серотипа. Наименьшая генетическая стабильность характерна для вируса типа 3. Полиовирусы устойчивы к кислой среде, сохраняют жизнеспособность при 0–8 °С в течение многих месяцев. Из вируса выделены 2 самостоятельных антигена (D и С), хотя антигенная структура вируса является более сложной.

Человек является единственным резервуаром для полиовируса, который распространяется фекально-оральным или орально-оральным (рот-пальцы-рот) способом. Вирусом могут быть контаминированы вода, молоко, пищевые продукты. Возможен аспирационный механизм заражения с воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями передачи.

Дикий вирус фиксируется на эпителиальных клетках глотки и кишечника, проникает в клетки и размножается в них. Вирус поступает в регионарные (шейные и мезентеральные) лимфатические узлы, а оттуда через лимфатический грудной проток в кровь. В течение 1–1,5 мес вирус полиомиелита выделяется с фекалиями и отделяемым носоглотки. В центральную нервную систему вирус проникает вдоль нервных волокон и разрушает двигательные нейроны, что приводит к развитию вялых параличей. В большинстве случаев инфицирование дикими штаммами полиовируса протекает бессимптомно, в отдельных случаях возникает субклиническое заболевание.

Диагностика полиомиелита основана на выделении вируса из фекалий, спинномозговой жидкости, смывов из носоглотки и крови на 3–7-й день заболевания.

Через неделю после естественного заражения вирусом полиомиелита в сыворотке крови инфицированных появляются IgM- и IgG-антитела. Уровень IgM-антител в 2–8 раз выше, чем титры

IgG-антител. Через 2 нед уровень IgM-антител достигает пика, через 2 мес они исчезают. Титры IgG-антител постепенно возрастают, антитела могут сохраняться в течение всей жизни человека. В некоторых случаях в сыворотке крови появляются IgA-антитела.

Секреторные IgA-антитела кишечника играют решающую роль в защите от полиомиелита. Дети могут быть резистентными к реинфекции полиовирусом даже в том случае, если у них нет сывороточных антител, но есть секреторные антитела в высоких титрах.

IgG-антитела к вирусу полиомиелита способны проникать от матери к плоду через плаценту. Уровень антител к вирусу типов 1 и 2 у плода и матери примерно одинаков, концентрация антител к вирусу типа 3 несколько ниже у плода.

Для оценки гуморального иммунитета к полиовирусу наиболее надежным считается определение сывороточных вируснейтрализующих антител. Оценивается способность сыворотки крови нейтрализовать инфекционность каждого из 3 типов полиовируса для клеточных культур. Определяется титр антител, представляющий обратную величину наибольшего разведения сывороток, при котором еще определяются антитела.

Полиомиелитная вакцина моделирует инфекционный процесс, который обеспечивает развитие длительного гуморального и местного иммунитета у 90–95% привитых. Для определения напряженности иммунитета, возникающего после введения вакцин, определяют сероконверсию. В этом случае в парных сыворотках крови, взятых до и через 30 дней после вакцинации, происходят превращение отрицательного результата в положительный или четырехкратное увеличение титров вируснейтрализующих антител.

В России применяется живая **полиомиелитная вакцина для перорального введения** производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Вакцина представляет собой трехвалентный препарат из аттенуированных штаммов Сэбина вируса полиомиелита типов 1, 2, 3, полученных на первичной культуре клеток почек африканских зеленых мартышек. Стабилизатор — магния хлорид 0,018 г в 1 дозе. Консервант — канамицин не более 30 мкг в 1 дозе. Вакцину выпускают в жидком виде по 2 мл (10 доз). Препарат содержит в 1 прививочной дозе (0,2 мл или 4 капли) инфекционных единиц: тип 1 — не менее 1 000 000, тип 2 — не менее 100 000, тип 3 — не менее 300 000.

Вакцина предназначена для активной профилактики полиомиелита. Плановым прививкам подлежат дети в возрасте от 3 мес до 6 лет.

medwedi.ru

Прививки оральной полиомиелитной вакциной проводятся по 2 или 4 капли вакцины внутрь троекратно в 3, 4, 5 и 6 мес с троекратной ревакцинацией в 18, 20 мес и 14 лет.

Удлинение интервалов между прививками допускается в исключительных случаях при наличии медицинских противопоказаний, укорочение интервалов между первыми 3 прививками не допускается.

Прививки по эпидемиологическим показаниям проводят при возникновении заболеваний полиомиелитом в детском учреждении, населенном пункте. Контингент лиц, подлежащих иммунизации по эпидемиологическим показаниям, и кратность прививок устанавливаются в каждом конкретном случае с учетом особенностей эпидемического процесса. В последующем очередные плановые прививки против полиомиелита проводят в установленные сроки.

Прививки против полиомиелита разрешается проводить в один день с вакцинацией АКДС-вакциной (АДС- или АДС-М-анатоксином), допускается одновременное введение полиомиелитной вакцины с другими препаратами календаря прививок. Прививочную дозу вакцины закапывают в рот прилагаемой к флакону капельницей или пипеткой за 1 ч до еды. Запивать вакцину водой или какой-либо другой жидкостью, а также есть или пить в течение 1 ч после прививки не разрешается.

В замороженном виде при температуре –(20±1) °С вакцина имеет срок годности 2 года, при хранении в жидком виде при 6±2 °С — 6 мес. Допустимы размораживание и повторное замораживание вакцины, но не более чем троекратное на протяжении всего срока хранения. Транспортирование проводят всеми видами крытого транспорта в замороженном виде или в жидком виде при температуре 6±2 °С.

Реакция на введение вакцины практически отсутствует. У отдельных привитых, предрасположенных к аллергическим реакциям, чрезвычайно редко могут наблюдаться аллергические осложнения в виде сыпи типа крапивницы или отека Квинке.

Крайнюю редкость как у привитых, так и у лиц, имевших контакт с привитыми, представляют вакциноассоциированные заболевания, которые наблюдаются не чаще чем 1 случай на 3 млн привитых детей. Источником заражения непривитых является вакцинный вирус, который выделяется через кишечник привитых в течение 2 мес. В патогенезе вакциноассоциированного полиомиелита играют роль реверсия вирулентных свойств аттенуированных штаммов

и иммунодефицитные состояния, ослабляющие защиту организма от размножения вакцинного штамма.

По рекомендациям ВОЗ к вакциноассоциированному полиомиелиту могут быть отнесены заболевания у привитых, которые начинаются через 4–30 дней после вакцинации, а у контактирующих лиц — до 60-го дня. У заболевших появляются вялые транзиторные парезы или параличи без нарушения чувствительности. Такие случаи необходимо отдифференцировать от полиомиелитоподобных заболеваний, которые вызываются энтеровирусами ЭСНО или Коксаки, и от легких форм полиомиелита, вызываемых дикими штаммами полиовируса у привитых детей.

Если вирус полиомиелита выделен у больного, его необходимо идентифицировать с вакцинным штаммом, чтобы доказать связь заболевания с вакциной. Это достигается путем определения олигонуклеотидной структуры вирусного генома.

Проблему вакциноассоциированного полиомиелита можно решить с помощью инактивированной полиомиелитной вакцины, которую производят некоторые зарубежные фирмы. Инактивированную вакцину вводят 2–3 раза для первичной иммунизации и 2–4 раза для ревакцинации или используют комбинированную схему вакцинации: введение 1–2 доз инактивированной вакцины с последующей иммунизацией живой вакциной. Инактивированная вакцина вызывает образование антител в концентрации, достаточной для предотвращения проникновения вируса в нервную систему через кровь, и обеспечивает защиту от развития параличей. Однако вакцина не оказывает существенного влияния на циркуляцию дикого вируса, так как не создает достаточный иммунитет кишечника против персистенции в нем дикого полиовируса. Дети, вакцинированные инактивированной вакциной, могут передавать дикий вирус другим детям.

Кроме вакциноассоциированного заболевания, при введении живой вакцины могут возникать другие признаки неврологической патологии: проходящие спинальные монопарезы, полирадикулоневриты, гипертензивный синдром, судорожные реакции, неврит лицевого нерва, мозжечковая атаксия.

У детей раннего возраста могут возникать симптомы кишечной дисфункции, проходящие через несколько дней без лечения. У некоторых детей после прививки полиомиелитной вакциной присоединяются интеркуррентные заболевания с поражением дыхательных путей и кишечника.

medwedi.ru

Живая полиомиелитная вакцина является безопасным и ареактогенным препаратом. Противопоказаниями являются неврологические расстройства, сопровождавшие предыдущую вакцинацию полиомиелитной вакциной; иммунодефицитное состояние (первичное), злокачественные новообразования, иммуносупрессия (прививки проводят не ранее чем через 6 мес после окончания курса терапии). Плановая вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания и обострения хронических заболеваний. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводятся сразу же после нормализации температуры.

В России зарегистрированы 3 вакцины для профилактики полиомиелита фирмы Авентис Пастер (Франция). **Имовакс полио** — инактивированная полиомиелитная вакцина, полученная на клетках ВЕРО, предназначена для профилактики полиомиелита у лиц всех возрастов, рекомендуется для первичной иммунизации с последующей вакцинацией оральной вакциной. Инактивированная вакцина входит в состав **Тетракока** — комбинированной вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита. Третья вакцина — живая вакцина **Полио Сэбин Веро.**

6. Туберкулез

В мире 17 млн людей страдают туберкулезом, ежегодно умирают от туберкулеза 3 млн человек. Неблагоприятные социальные и санитарно-гигиенические условия жизни населения являются решающим фактором в повышении заболеваемости туберкулезом. По данным ВОЗ, за последние 10 лет заболеваемость туберкулезом увеличилась в 3 раза.

В России подъем заболеваемости туберкулезом зарегистрирован в 1991 г. В последующие годы уровень заболеваемости и показатель смертности от туберкулеза выросли более чем в 2 раза. Причинами этого является ухудшение социально-экономических условий жизни населения, усиление миграции населения, увеличение численности лиц без определенного места жительства, уменьшение охвата населения прививками, наличие лекарственно-устойчивых форм возбудителя, сокращение объема профилактических мероприятий, включая профосмотры, флюорографию, и другие факторы.

Практически все население России к 30-летнему возрасту инфицируется микобактериями туберкулеза. При первичном заражении 5–10% людей заболевают туберкулезом. У остальных людей

микобактерии не исчезают, а длительно персистируют в организме. Туберкулезом чаще болеют дети первых 2 лет жизни, подростки и лица старше 60 лет. Туберкулез у человека вызывают разные виды микобактерий, главными из которых являются *Myc. tuberculosis* (человеческий вид), *Myc. bovis* (бычий вид), в единичных случаях туберкулез вызывает *Myc. avium* (птичий вид). Способом передачи возбудителя являются аэрогенный (воздушно-капельный, пылевой) через пищевые продукты и предметы быта.

Лабораторная диагностика основана на бактериологическом исследовании различного биологического материала больного. Для иммунологических реакций in vitro в качестве антигена применяют туберкулин (фильтрат культуры микобактерий) или ППД, который представляет собой очищенный белковый дериват туберкулина. Туберкулиновую пробу широко используют для диагностики туберкулезной инфекции, отбора контингентов, подлежащих вакцинации и ревакцинации, оценки результатов противотуберкулезных прививок и проведения эпидемиологического анализа инфицирования населения микобактериями.

При туберкулезе и вакцинальном процессе происходят изменения в иммунной системе, характерные для клеточного иммунитета (пролиферация лимфоцитов в Т-зависимых областях лимфоидной ткани, активация фагоцитарной активности макрофагов, формирование Т-эффекторов, усиление секреции цитокинов, развитие ГЗТ и др.). Отражением этих процессов являются феномены, которые можно наблюдать in vitro: специфическая бласттрансформация Т-лимфоцитов, реакция торможения миграции макрофагов, усиление фагоцитоза и др.

Несмотря на то что в основе противотуберкулезного иммунитета лежат клеточные факторы, некоторые антитела, например антитела к корд-фактору микобактерий, могут оказывать прямое токсическое действие на возбудителя туберкулеза. Антитела к полисахаридным антигенам способны опсонизировать микобактерии и способствуют их фагоцитозу.

Положительная внутрикожная проба Манту является классическим примером ГЗТ. В редких случаях могут возникать признаки немедленной аллергической реакции на туберкулин или составные части растворителя.

С помощью кожных проб не всегда удается отдифференцировать инфекционную аллергию от поствакцинальной. После вакцинации реакция на туберкулин слабеет уже через год. Если у

medwedi.ru

вакцинированных лиц диаметр инфильтрата увеличивается более чем на 6 мм, то это свидетельствует о возможности суперинфекции.

При вакцинации новорожденных профилактическая эффективность БЦЖ в отношении диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита составляет 60–90%. Таким образом, вакцина БЦЖ не обеспечивает полной защиты от туберкулеза. В связи с этим постоянно ведутся поиски более эффективной вакцины. При разработке новых вакцин используются методы клонирования генов *Myc. tuberculosis*, скрининг и идентификация антигенов с помощью моноклональных антител, специфических линий и классов Т-лимфоцитов, получение рекомбинантных антигенов и другие методы современной биотехнологии.

При создании новых вакцин необходимо учитывать своеобразие туберкулезной инфекции, действие вакцины, с одной стороны, должно быть направлено против экзогенной инфекции, а с другой — против реактивации очагов ранее перенесенной инфекции. Для этих целей могут быть использованы разные антигены и разные пути введения вакцин. Разрабатываются новые варианты вакцины БЦЖ, обогащенные протективными антигенами, рекомбинантные вакцины и вакцины из чистой ДНК, кодирующей протективные антигены микобактерий. Предполагается, что новая вакцина против туберкулеза будет создана не ранее 2012–2015 гг.

Отечественная **вакцина туберкулезная сухая (БЦЖ) для внутрикожного введения** представляет собой живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия. Одна ампула, запаянная под вакуумом, содержит 1 мг (20 доз) или 0,5 мг (10 доз) вакцины БЦЖ.

Вакцину БЦЖ применяют внутрикожно в дозе 0,05 мг в объеме 0,1 мл. Первичную вакцинацию осуществляют здоровым новорожденным детям на 3–7-й день жизни.

Ревакцинации подлежат дети в возрасте 7 и 14 лет, имеющие отрицательную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л. При показателе заболеваемости на территориях менее 30 случаев на 100 000 населения ребенку, ревакцинированному в 7 лет, ревакцинация в 14 лет не проводится. Реакция считается отрицательной при отсутствии инфильтрата и гиперемии.

Инфицированные туберкулезными микобактериями дети, имеющие отрицательную реакцию Манту, ревакцинации не подлежат. Интервал между постановкой пробы Манту и ревакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 нед. Прививки должен проводить специально обученный медицинский персонал.

Вакцинацию новорожденных проводят в утренние часы в специально отведенной комнате после осмотра детей педиатром. Проведение прививок на дому запрещается. В поликлиниках отбор подлежащих прививкам детей предварительно проводит врач (фельдшер) с обязательной термометрией в день прививки, учетом медицинских противопоказаний и данных анамнеза. При необходимости проводят консультацию с врачами-специалистами, исследование крови и мочи.

Вакцинацию и ревакцинацию проводят с соблюдением всех требований, описанных в инструкции по применению БЦЖ (требования к шприцам, инструментарию, внешнему виду препарата, технике его введения, прививочному кабинету и др.).

Вакцину БЦЖ вводят строго внутрикожно на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча. Введение препарата под кожу недопустимо, так как при этом может образоваться холодный абсцесс.

На месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ развивается специфическая реакция в виде папулы диаметром 5–10 мм. У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4–6 нед. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2–3 мес, иногда и в более длительные сроки. У ревакцинированных местная реакция развивается через 1–2 нед. У 90–95% вакцинированных на месте прививки должен образоваться поверхностный рубчик диаметром до 10 мм.

По международной классификации осложнения после введения БЦЖ разделены на 4 группы: 1) локальные кожные поражения (холодные абсцессы, язвы и др.); 2) диссеминированная БЦЖ-инфекция (волчанка, оститы и др.); 3) генерализованная БЦЖ-инфекция с летальным исходом, возникающая чаще всего на фоне иммунодефицита; 4) пост-БЦЖ-синдром (келоидные рубцы, узловая эритема, аллергия).

При первичном введении БЦЖ-вакцины осложнения встречаются в 10 раз чаще, чем при ревакцинации. Подкожный холодный абсцесс развивается через 1–8 мес и сохраняется 6–7 мес. Поверхностные и глубокие язвы формируются через 3–4 нед после вакцинации. Регионарный лимфаденит появляется через 2–3 мес после вакцинации и рассасывается в течение 1–2 лет. Обычно поражаются подмышечные, а иногда шейные лимфатические узлы. Закрытый лимфаденит протекает безболезненно и без интоксикации, свищевой лимфаденит — с интоксикацией и повышением температуры.

medwedi.ru

При использовании отечественной вакцины частота возможных лимфаденитов не превышает 0,06%. Осты являются тяжелым осложнением и в последнее время в России не встречаются. Иногда на месте введения вакцины образуется келоидный рубец, а в лимфатических узлах обнаруживаются кальцинаты.

Грозным и крайне редким осложнением является генерализованная инфекция по типу диссеминированного туберкулеза с преимущественным поражением лимфатических узлов. Предполагается, что ведущим фактором в патогенезе такого осложнения является иммунодефицитное состояние. В редких случаях наблюдается вторичная инфекция за счет присоединения неспецифической микрофлоры.

Противопоказаниями к введению вакцины БЦЖ являются:

- Недоношенность — масса тела при рождении менее 2500 г.
- Острые заболевания. Вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания и ликвидации обострения хронических заболеваний (внутриутробная инфекция, гнойно-септические заболевания, гемолитическая болезнь новорожденных среднетяжелой и тяжелой форм, тяжелые поражения нервной системы с выраженной неврологической симптоматикой, генерализованные кожные поражения и др.).
- Иммунодефицитное состояние (первичное), злокачественные новообразования. При назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят через 6 мес после окончания лечения.
- Генерализованная инфекция, вызванная БЦЖ, у других членов семьи.

Противопоказаниями к ревакцинации являются:

- Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний, в том числе аллергических. Прививку проводят через 1 мес после выздоровления или наступления ремиссии. При контакте с инфекционными больными в семье, в детских учреждениях и т.д. прививку проводят по окончании срока карантина.
- Иммунодефицитные состояния, злокачественные заболевания крови и новообразования. При назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят не ранее 6 мес после окончания лечения.
- Больные туберкулезом и лица, перенесшие туберкулез и инфицированные микобактериями.

- Положительная и сомнительная реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л.
- Осложненные реакции на предыдущее введение вакцины БЦЖ (келоидные рубцы, лимфадениты и др.).

Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение и поставлены на учет и привиты после полного выздоровления или снятия противопоказаний. В случае необходимости проводят соответствующее клинико-лабораторное обследование.

Другие профилактические прививки могут быть проведены с интервалом не менее 1 мес до и после ревакцинации БЦЖ.

Препарат хранят при температуре не выше 8 °С. Срок годности вакцины БЦЖ 2 года. Транспортирование осуществляют всеми видами транспорта при температуре не выше 8 °С.

Для предупреждения поствакцинальных осложнений разработан препарат БЦЖ-М с уменьшенным в 2 раза весовым содержанием, предназначенный для щадящей иммунизации. С помощью БЦЖ-М удалось уменьшить число поствакцинальных осложнений в 3 раза.

Вакцина БЦЖ-М для щадящей первичной иммунизации представляет собой живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия. Одна ампула, запаянная под вакуумом, содержит 0,5 мг вакцины БЦЖ-М, что составляет 20 доз, каждая по 0,025 мг препарата.

Вакциной БЦЖ-М внутрикожно в дозе 0,025 мг в 0,1 мл растворителя прививают:

- В роддоме — недоношенных новорожденных с массой тела 2000 г и более при восстановлении массы тела за день до выписки.
- В отделениях выхаживания недоношенных новорожденных лечебных стационаров (2-й этап выхаживания) — детей с массой тела 2300 г и более перед выпиской из стационара.
- В детских поликлиниках — детей, не получивших противотуберкулезную прививку в роддоме по медицинским противопоказаниям и подлежащих вакцинации в связи со снятием противопоказаний.
- На территориях с удовлетворительной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу вакцину БЦЖ-М применяют для вакцинации всех новорожденных.

Детей, которым не была проведена вакцинация в первые дни жизни, вакцинируют в течение первых 2 мес в детской поликлинике или другом лечебно-профилактическом учреждении без

medwedi.ru

предварительной туберкулинодиагностики. Детям старше 2-месячного возраста перед вакцинацией необходима предварительная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Вакцинируют детей с отрицательной реакцией на туберкулин. Реакция считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата, гиперемии или наличии только уколочной реакции (1 мм). Интервал между пробой Манту и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 нед.

Прививки должен проводить специально обученный медицинский персонал. Вакцинацию новорожденных проводят в утренние часы в специально отведенной комнате после осмотра детей педиатром. Проведение прививок на дому запрещается. Отбор подлежащих прививкам детей предварительно проводит врач (фельдшер) с обязательной термометрией в день прививки, учетом медицинских противопоказаний и данных анамнеза. При необходимости проводят консультации с врачами-специалистами и исследование крови и мочи.

На месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ-М развивается специфическая реакция в виде папулы диаметром 5–10 мм. У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4–6 нед. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2–3 мес, иногда более. У 90–95% вакцинированных на месте прививки должен образоваться поверхностный рубчик диаметром до 10 мм.

Осложнения после вакцинации встречаются редко и обычно носят местный характер. Противопоказания к вакцинации новорожденных БЦЖ-М те же, что и при введении вакцины БЦЖ. Дети, не вакцинированные в период новорожденности, получают вакцину БЦЖ-М после отмены противопоказаний.

7. Эпидемический паротит

Эпидемический паротит — антропонозное вирусное заболевание, поражающее околоушные и другие железы, а также нервную систему. Ежегодно в России болеет эпидемическим паротитом 0,3–0,5 млн человек. Эпидемический паротит поражает преимущественно детей в возрасте от 3 до 15 лет, хотя встречается и у взрослых, преимущественно молодого возраста (16–30 лет). Дети до 6 мес и взрослые старше 50 лет болеют редко, первые устойчивы благодаря материнским антителам, вторые — вследствие перенесенного заболевания в детстве или юности. Эпидемический паротит является одной из причин бесплодия у мужчин.

РНК-содержащий вирус паротита высокочувствителен к факторам внешней среды, но длительно сохраняется при низкой температуре. Все известные штаммы вируса относятся к одному антигенному типу, это благоприятствует созданию эффективной вакцины и длительному сохранению иммунитета к диким штаммам.

Единственным источником инфекции является больной человек, выделяющий вирус со слюной. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем. Повторные заболевания встречаются редко. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки рта и носоглотки. Вирус, распространяясь с током крови, проникает в слюнные и половые железы, в поджелудочную железу и центральную нервную систему. Выделение вируса из организма происходит через слюну.

Вирус содержит антигены, вызывающие продукцию нейтрализующих и комплементсвязывающих антител. Лабораторная диагностика основана на выделении вируса из слюны и спинномозговой жидкости на куриных эмбрионах или клеточной культуре. Для ретроспективной диагностики могут быть использованы РСК и РТГА с определением нарастания титров антител в парных сыворотках.

Недостаточный охват детей вакцинацией и отсутствие ревакцинации против паротита привели в России в 90-х годах к сдвигу числа болеющих в более старшие возрастные группы и общему подъему заболеваемости паротитом.

Вакцина паротитная культуральная живая сухая готовится методом культивирования аттенуированного штамма вируса паротита Ленинград-3 (Л-3) на первичной культуре клеток эмбрионов японских перепелов. Поствакцинальный иммунитет развивается примерно у 60% привитых и сохраняется не менее 8 лет. В качестве стабилизаторов в вакцину входят сорбит и желатоза или стабилизатор ЛС-18 и желатоза.

Прививочная доза вакцины содержит не менее 10 000 $ТЦД_{50}$ вируса паротита и не более 25 ЕД антибиотика гентамицина сульфата или канамицина моносульфата. Вакцина индуцирует у серонегативных детей выработку антител, достигающих максимального уровня через 6–7 нед после прививки.

Вакцина предназначена для плановой и экстренной профилактики эпидемического паротита. Плановые прививки проводят двукратно в возрасте 12–15 мес и 6 лет детям, не болевшим эпидемическим паротитом. Интервал между вакцинацией и ревакцинацией должен быть не менее 4 лет.

medwedi.ru

Экстренную профилактику проводят детям с 12 мес, подросткам и взрослым, не болевшим эпидемическим паротитом и ранее не привитым против этой инфекции, а также имевшим контакт с больным паротитом. При отсутствии противопоказаний вакцину вводят не позднее 72 ч с момента контакта с больным.

Вакцину вводят подкожно в объеме 0,5 мл под лопатку или в область плеча (на границе между нижней и средней третью плеча с наружной стороны). Растворенная вакцина используется немедленно и хранению не подлежит.

У большинства детей вакцинальный процесс протекает бессимптомно. У части детей с 4-х по 12-е сутки после введения вакцины могут наблюдаться температурные реакции и катаральные явления со стороны носоглотки (легкая гиперемия зева, ринит, покашливание), продолжающиеся в течение 1–3 сут. В очень редких случаях в эти же сроки возникает кратковременное (2–3 сут) незначительное увеличение околоушных желез, общее состояние при этом не нарушается. Повышение температуры тела выше 38,5 °С не должно быть более чем у 2% привитых. Местные реакции, как правило, отсутствуют. В единичных случаях развивается незначительная гиперемия кожи и слабо выраженный отек, которые проходят через 1–3 сут без лечения. Высокая температура, боли в животе, рвота, резкое ухудшение самочувствия могут появляться на 7–10-й день после прививки. В половине случаев осложнения носят аллергический характер, при этом наблюдаются крапивница, отек Квинке, анафилактоидные реакции. Описаны случаи доброкачественно протекающего серозного менингита, панкреатита, синдрома Рея и тромбоцитопенической пурпуры. Каждый случай серозного менингита требует дифференциального диагноза с серозным менингитом другой этиологии. Фебрильные судороги в анамнезе, а также повышение температуры выше 38,5 °С в поствакцинальном периоде являются показаниями к назначению антипиретиков.

Противопоказаниями к введению паротитной вакцины являются: тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды (гентамицина сульфат, канамицина моносульфат и др.) и перепелиные яйца; первичные иммунодефицитные состояния, болезни крови и злокачественные новообразования; сильная реакция (повышение температуры тела выше 40 °С, отек, гиперемия диаметром 8 см в месте введения вакцины) или осложнения на предыдущую дозу; беременность.

ВИЧ-инфицирование не является противопоказанием к вакцинации.

Прививки проводят после острых инфекционных и неинфекционных заболеваний и обострения хронических заболеваний по окончании острых проявлений заболевания, при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. — сразу после нормализации температуры, после проведения иммуносупрессивной терапии — через 3–6 мес после окончания лечения.

Вакцинацию против паротита не рекомендуется проводить в период подъема заболеваемости серозным менингитом. Вакцинация может быть проведена одновременно (в один день) с другими календарными прививками (против кори, полиомиелита, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка) или через 1 мес после предшествующей прививки.

После введения препаратов иммуноглобулина человека прививки против паротита проводят не ранее чем через 2–3 мес. После введения паротитной вакцины препараты иммуноглобулина можно вводить не ранее чем через 2 нед; в случае необходимости применения иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против паротита следует повторить. При наличии антител в сыворотке крови повторную вакцинацию не проводят.

С целью выявления противопоказаний врач (фельдшер) в день прививки проводит опрос и осмотр прививаемого с обязательной термометрией. Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение, поставлены на учет и привиты после снятия противопоказаний.

Вакцина выпускается в ампуле (флаконе) по 1, 2 и 5 прививочных доз в комплекте с растворителем. Вакцину и растворитель хранят в закрытых помещениях, обеспечивающих защиту препарата от солнечных лучей, влаги, плесени, грызунов и др. при температуре 6±2 °С. Можно хранить вакцину при минусовой температуре, а растворители — при комнатной температуре. Вакцину транспортируют в условиях, обеспечивающих температуру хранения не выше 8 °С. В случае нарушения режима хранения и транспортирования вакцина и растворитель применению не подлежат. Срок годности вакцины 15 мес.

С 2001 г. в России применяется **паротитно-коревая дивакцина**, изготовленная по технологии, аналогичной технологии изготовления моновакцин. Прививочная доза вакцины содержит не менее 1000 $ТЦД_{50}$ вируса кори, не менее 20 000 $ТЦД_{50}$ вируса паротита и

medwedi.ru

не более 25 мгк гентамицина сульфата. Вакцина стимулирует выработку антител к вирусам кори и паротита через 3–4 и 6–7 нед после вакцинации соответственно. Препарат отвечает требованиям ВОЗ. Вакцина предназначена для профилактики кори и эпидемического паротита.

Прививки проводят двукратно в возрасте 12 мес и 6 лет детям, не болевшим корью и эпидемическим паротитом. Экстренную профилактику проводят детям с 12-месячного возраста, подросткам и взрослым, имевшим контакт с больным корью или эпидемическим паротитом, не болевшим этими инфекциями и не привитым против них в соответствии с календарем прививок. При отсутствии противопоказаний вакцину вводят не позднее 72 ч после контакта с больным. Побочные реакции и противопоказания к введению дивакцины те же, что и для моновакцин против кори и паротита.

Для профилактики кори применяют нормальный иммуноглобулин человека. После введения препаратов иммуноглобулина человека прививку против кори и паротита проводят не ранее чем через 2 мес. После введения паротитно-коревой вакцины препараты иммуноглобулина можно вводить не ранее чем через 2 нед; в случае необходимости применения иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против паротита и кори следует повторить.

В России зарегистрирована коревая вакцина **Рувакс** (Авентис Пастер, Франция), а также 3 тривакцины (корь, паротит, краснуха): **MMR** (Мерк Шарп Доум, Нидерланды), **Приорикс** (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) и **тривакцина** производства Института сывороток Индии.

16 ГЛАВА ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

1. Бешенство

Бешенство (гидрофобия) относится к одному из самых грозных заболеваний человека. В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа случаев бешенства с вовлечением ранее благополучных территорий.

Бешенство вызывает РНК-содержащий нейротропный вирус. Основным резервуаром возбудителя являются дикие животные (лисица, волк, шакал, песец, енот и др.), летучие мыши, собаки и кошки. Человек не представляет эпидемической опасности, хотя, как полагают, слюна больного человека может содержать вирус бешенства.

В последние годы в России наблюдается активизация циркуляции вируса бешенства. Основным резервуаром инфекции в настоящее время являются лисицы, что связано с ростом их численности и миграции в населенные пункты, где при контакте с ними заражаются собаки и кошки. Положение усугубляется резким увеличением количества безнадзорных собак, повсеместным нарушением правил содержания домашних животных, низким процентом охвата домашних животных профилактическими прививками. Некоторые страны добились резкого снижения заболеваемости бешенством, используя метод профилактики бешенства среди диких животных с помощью пищевой приманки, содержащей оральную антирабическую вакцину.

Заражение человека обычно возникает при укусах бешеными животными или при ослюнении поврежденной кожи и слизистой оболочки. Вирус со слюной проникает в рану и по периферическим нервам достигает центральной нервной системы. Инкубационный период составляет 30–90 дней, он более короткий при укусе в голову.

Наиболее эффективным методом, обеспечивающим защиту людей, инфицированных вирусом бешенства, является экстренная вакцинопрофилактика. Иммунитет развивается через 10–14 дней

medwedi.ru

после введения вакцины. Причинами заболевания лиц, которым проведена экстренная вакцинопрофилактика, могут быть антигенные различия дикого циркулирующего и вакцинного штаммов вируса бешенства, сравнительно короткий инкубационный период, дефекты иммунной системы и различные сопутствующие заболевания. При тяжелых повреждениях и гибели бешеного животного за 24 ч до первой инъекции человеку вакцины дополнительно вводят внутримышечно антирабический иммуноглобулин.

Отечественное производство выпускает два вида вакцин для профилактики бешенства**. Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая (Рабивак)** содержит вакцинный вирус бешенства штамм Внуково-32, выращенный в первичной культуре клеток почек сирийских хомячков и инактивированный ультрафиолетовыми лучами. В качестве стабилизаторов используются желатоза и сахароза. Иммуногенная активность не менее 0,5 МЕ/мл. **Вакцина антирабическая культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (КОКАВ)** также представляет собой культуру штамма Внуково-32, но подвергается дополнительной концентрации и очистке методом ультрафильтрации или ультрацентрифугирования. Иммуногенная активность не менее 25 МЕ/мл.

Вакцины применяют для профилактической и лечебно-профилактической иммунизации человека. Курс профилактической иммунизации против бешенства проводят лицам, профессионально связанным с риском заражения бешенством (собаководы, сотрудники ветеринарных диагностических лабораторий, охотники, лесники и др.) и состоит из 3 внутримышечных введений вакцины в дельтовидную мышцу плеча на 0, 7-й и 30-й дни. Спустя 3 нед после 3-го введения вакцины целесообразно исследовать сыворотку крови привитого на содержание вируснейтрализующих антител. Если титр антител окажется менее 0,5 МЕ (1:50), нужно ввести 4-ую дозу вакцины. Однократная повторная иммунизация рекомендуется через 1 год и далее через каждые 3 года, если лицо продолжает пребывать в зоне высокого риска.

Противопоказаниями к профилактическому введению вакцины являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации (прививки проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления), системные аллергические реакции на предшествующее введение данного препарата (генерализованная сыпь, отек Квинке и др.), аллергические реакции на антибиотики группы аминогликозидов (мономицин, канамицин и др.), беременность.

Лечебно-профилактическую иммунизацию проводят инфицированным или возможно инфицированным вирусом бешенства при укусах, ранении при разделке туш животных, павших от бешенства, или вскрытии трупов людей, умерших от бешенства. Курс иммунизации должен быть начат немедленно, как только пострадавший обратился за медицинской помощью (табл. 22).

Лицам, которые ранее были привиты, курс вакцинации может быть сокращен с учетом продолжительности и давности предшествующего курса, а также характера укуса и сведений о животном. Если пострадавший ранее иммунизирован с профилактической целью или подвергся вакцинации в течение 7–12 дней и более и с момента вакцинации прошло не более 3 мес, то при осложнении и легких укусах вакцинации не требуется. Курс вакцинации менее 7 дней не учитывается. При более продолжительном интервале между вакцинацией и контактом с животным (но не более 1 года) достаточно сокращенного курса вакцинации по 3 мл в течение 4 дней ежедневно. Антирабический гетерологичный гамма-глобулин не вводят. Ревакцинацию после повторного курса не назначают. При интервале более 1 года проводят полный курс вакцинации.

Местную обработку раны необходимо проводить немедленно или как можно раньше после укуса или повреждения. При наличии показаний к введению антирабического иммуноглобулина рекомендованная доза (из расчета 40 МЕ гетерологичного или 20 МН гомологичного на 1 кг массы тела) иммуноглобулина должна быть инфильтрирована вокруг раны и в глубину раны. Если анатомическое расположение повреждения (кончики пальцев и др.) не позволяют вводить всю рекомендованную дозу вокруг раны, то остаток иммуноглобулина вводят внутримышечно в другие места, чем вакцину (мышца ягодицы, плечо, лопатка, верхняя часть бедра). Иммуноглобулин следует вводить не позднее 3 сут после укуса или повреждения. Перед введением гетерологичного антирабического иммуноглобулина необходимо проверить чувствительность пациента к лошадиному белку (см. табл. 22). Противопоказаний к лечебно-профилактическому введению вакцины нет, так как иммунизацию проводят по жизненным показаниям. Кортикостероиды и иммунодепрессанты могут вызвать подавление иммунного ответа на вакцину. Поэтому при необходимости проведения вакцинации на фоне приема кортикостероидов и иммунодепрессантов определение уровня антител является обязательным для решения вопроса о дополнительном курсе лечения.

medwedi.ru

Таблица 22. Схема лечебно-профилактических прививок КОКАВ и введения антирабического иммуноглобулина (АИГ)

Категория повреждения	Характер повреждения	Данные о животном	Лечение
1	Нет повреждений и ослюнения кожных покровов. Нет прямого контакта	Больное бешенством	Не назначается
2	Ослюнения неповрежденных кожных покровов, ссадины, одиночные поверхностные укусы или царапины туловища, верхних и нижних конечностей (кроме головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, промежности, гениталий), нанесенные домашними и сельскохозяйственными животными	Если в течение 10 сут наблюдения за животным оно остается здоровым, то лечение прекращают (т.е. после 2–3-й инъекции). Во всех других случаях, когда невозможно наблюдение за животным (убито, погибло, убежало, исчезло и др.), лечение продолжают по указанной схеме	Начать лечение немедленно: КОКАВ по 1 мл в 0, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й дни
3	Любые ослюнения слизистых оболочек, любые укусы головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, промежности, гениталий; множественные укусы и глубокие одиночные укусы любой локализации, нанесенные домашними и сельскохозяйственными животными. Любые ослюнения и повреждения, нанесенные дикими плотоядными животными, летучими мышами и грызунами	В случаях, когда имеется возможность наблюдения за животным и оно в течение 10 сут остается здоровым, лечение прекращают (т.е. после 2–3-й инъекции). Во всех остальных случаях, когда невозможно наблюдение за животным, лечение продолжают по указанной схеме	Начать комбинированное лечение немедленно и одновременно: АИГ в 0 день + КОКАВ по 1 мл в 0, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й дни

Антирабическая вакцина Рабипур фирмы Кайрон Беринг (Германия), зарегистрированная в России, содержит инактивированный вирус бешенства, выращенный на культуре куриных фибробластов. Вакцина не содержит консервантов.

Зарегистрированы два препарата **специфического иммуноглобулина из сыворотки крови человека** фирмы Авентис Пастер (Франция):

Имогам Рабис, содержащий мертиолат, и пастеризованный препарат **Имогам Раж** без консерванта.

Применяют также **антирабический иммуноглобулин сыворотки лошади**, производимый в Ставрополе (Россия) и Харькове (Украина).

2. Бруцеллез

Бруцеллез — зоонозная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Эпидемиологическое значение имеют возбудители козьего, овечьего (*Br. melitensis*), коровьего (*Br. abortus*) и свиного (*Br. suis*) бруцеллеза. Наиболее неблагоприятными по бруцеллезу являются районы с развитым овцеводством, где в основном выделяются бруцеллы вида *melitensis*. Заражение людей происходит через пищевые продукты (молоко, молочные продукты и др.) и мелкие повреждения наружных покровов, загрязненных бруцеллами, особенно при повреждениях рук, полученных при отеле.

Лабораторная диагностика осуществляется с помощью бактериологического и серологического анализов с соблюдением строгих правил противоэпидемического режима. Широко используется аллергическая проба с бруцеллином (проба Бюрне).

Вакцинацию людей, подверженных риску заражения в процессе трудовой деятельности, проводят в хозяйствах и на предприятиях, куда поступают мелкий рогатый скот, сырье и продукты из хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу козье-овечьего вида. Иммунизацию персонала хозяйств, содержащих крупный рогатый скот, проводят только при бактериологическом подтверждении факта миграции *Br. melitensis* на эти виды животных.

Для профилактики бруцеллеза в России применяют **живую сухую вакцину** из штамма *Br. abortus* 19-ВА, а для лечения бруцеллеза — **жидкую вакцину** из бруцелл овечьего и бычьего видов, убитых нагреванием. Завершаются испытания химической бруцеллезной вакцины, предполагаемой для ревакцинации контингентов, вакцинированных живой вакциной.

Живая бруцеллезная вакцина представляет собой лиофилизированную культуру вакцинного штамма и применяется накожно или подкожно. Через 20–30 дней после прививки вакцина обеспечивает развитие иммунитета продолжительностью 10–12 мес, максимальная напряженность иммунитета сохраняется 5–6 мес.

medwedi.ru

Вакцину применяют для профилактики бруцеллеза у взрослых с 18 лет, прежде всего у лиц, обслуживающих крупный рогатый скот в смешанных хозяйствах. Прививки проводят не позднее чем за 3 нед до работы с интервалом, сопряженным с риском заражения. Прививки не проводят переболевшим бруцеллезом, имеющим положительные серологические или аллергические реакции на бруцеллез.

Противопоказаниями к введению бруцеллезной вакцины являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания (прививки проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления); хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; аллергические заболевания, коллагенозы; болезни крови; беременность, период лактации; лечение стероидными гормонами, антиметаболитами; рентгенотерапия (прививки проводят не ранее 6 мес после окончания лечения); болезни кожи с обширным поражением (прививки допустимы по разрешению дерматолога); злокачественные новообразования.

Прививки против бруцеллеза проводят не ранее 1 мес после других профилактических прививок.

3. Брюшной тиф

Брюшной тиф — антропонозная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Инфекция характеризуется язвенным поражением лимфоидной системы тонкой кишки, бактеримией и интоксикацией.

Возбудитель брюшного тифа (*Salmonella typhi*) вырабатывает эндотоксин, который патогенен только для человека и имеет 3 основных антигена: соматический (О-антиген), жгутиковый (Н-антиген) и антиген вирулентности (Vi-антиген).

Источником возбудителя является больной или бактерионоситель, который выделяет бактерии с фекалиями, мочой, реже со слюной и молоком. Выделение возбудителя начинается с конца инкубационного периода и продолжается иногда в период реконвалесценции. Постоянно появляются сообщения об устойчивости возбудителя брюшного тифа к ряду лекарственных средств (левомицетину, ципрофлоксацину и др.). По данным ВОЗ, ежегодно в мире от брюшного тифа умирает более 500 тыс. человек.

Брюшной тиф распространяется водным, пищевым и бытовым путями. При водном пути могут возникать массовые эпидемии.

Загрязнение пищевых продуктов, особенно молочных, также приводит к вспышкам брюшного тифа, ограниченным отдельными коллективами. Спорадическая заболеваемость обычно поддерживается бытовым способом передачи инфекции при наличии бактериовыделителя. Подъем заболеваемости брюшным тифом начинается с июля, достигая максимума в сентябре–октябре. Перенесенная инфекция оставляет стойкий и длительный иммунитет. Повторное заболевание наблюдается редко. Наиболее чувствительными к брюшному тифу являются школьники эпидемических районов. В Российской Федерации заболеваемость брюшным тифом в 2001 г. составляла 0,1 на 100 000 населения.

В настоящее время увеличилось количество тяжелых случаев заболевания брюшным тифом с высоким процентом летальности у детей младшего возраста. С другой стороны, до 80% от общего количества случаев составляют стертые формы, затрудняющие своевременную диагностику заболевания. После перенесенного заболевания в 20% случаев возникает бактерионосительство, которое может продолжаться многие годы и даже пожизненно. Среди здоровых лиц бактерионосительство обнаружено у 0,1–4% населения и чаще появляется у детей первых лет жизни.

Диагностика заболевания заключается в бактериологическом анализе крови, кала, мочи, желчи и серологических исследованиях с помощью реакции агглютинации (РА) (реакция Видаля) и РПГА с цистеином.

В России выпускается два вида брюшнотифозных вакцин: корпускулярная спиртовая вакцина и вакцина полисахаридная из Vi-антигена. **Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая** готовится из штамма *S. typhi* Ty2 путем инактивации бактерий этиловым спиртом. Ампула вакцины содержит 5 млрд брюшнотифозных микробных клеток. Двукратное введение препарата обеспечивает защиту 65% привитых от заболевания брюшным тифом в течение 2 лет.

Вакцина предназначена для профилактики брюшного тифа у взрослых (мужчины до 60 лет, женщины до 55 лет). Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям и в группах риска (работники очистных сооружений, инфекционных больниц и др.). Вакцинация показана туристам, выезжающим в страны Африки и Азии, неблагополучные по брюшному тифу.

Следует отметить, что при подкожном введении спиртовой вакцины иммунитет развивается медленно, надежная защита появляется лишь через 4–7 мес после прививки, что необходимо учитывать при планировании мероприятий по вакцинации.

medwedi.ru

Вакцина достаточно реактогенна. Температура выше 38,6 °С и инфильтрат диаметром более 50 мм допускаются не более чем у 7% привитых. Общие реакции возникают через 5–6 ч, местные — через 3–4 дня.

Противопоказаниями к проведению прививок являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострение хронических заболеваний (прививку проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления); острые и хронические заболевания печени, желчных путей и почек; болезни эндокринной системы; заболевания сердечно-сосудистой системы (ревматизм, пороки сердца, миокардит, гипертоническая болезнь); бронхиальная астма и другие тяжелые аллергические заболевания; системные заболевания соединительной ткани; инфекционные и неинфекционные заболевания центральной нервной системы; наличие в анамнезе заболеваний, сопровождающихся судорогами; болезни крови и злокачественные новообразования; беременность.

После введения брюшнотифозной вакцины плановые прививки другими препаратами проводят не ранее чем через 2 мес. В настоящее время цельноклеточные убитые брюшнотифозные вакцины повсеместно заменяются растворимыми полисахаридными вакцинами.

Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая состоит из капсулярного полисахарида, полученного из супернатанта культуры *S. typhi* Ty2, очищенного физико-химическими методами. Антитела к полисахариду появляются через 1–2 нед после вакцинации и обеспечивают защиту против инфекции в течение 2 лет.

Вакцина предназначена для профилактики брюшного тифа в эпидемически неблагополучных регионах у взрослых и детей с 3 лет. Препарат вводят однократно подкожно в дозе 0,5 мл (25 мкг). Ревакцинацию проводят каждые 2 года.

Вакцина слабореактогенная. К побочным реакциям относятся боль, субфебрилитет у 3–5% привитых в течение 24–48 ч и головная боль.

Аналогичная брюшнотифозная вакцина **Тифим Ви** фирмы Авентис Пастер (Франция) зарегистрирована в России. Вакцину применяют с 2 лет, выпускается в шприце по 1 дозе и во флаконе по 20 доз. Вакцину вводят однократно подкожно или внутримышечно. Иммунитет развивается через 2–3 нед. Из побочных реакций наблюдаются незначительная болезненность в месте введения и небольшое повышение температуры у 1–5% вакцинированных.

4. Гепатит А

Значение вируса гепатита А в инфекционной патологии человека все возрастает. На долю вирусного гепатита А приходится 65–75% всех вирусных гепатитов. Заболеваемость вирусным гепатитом А наиболее высока в странах Африки и Южной Азии. Следует отметить, что истинная заболеваемость всегда выше регистрируемой, так как вирусный гепатит А часто протекает в безжелтушной и субклинической формах и, как правило, не регистрируется.

В Западной Европе антитела к вирусу гепатита А обнаруживаются у 20–40% взрослых, в странах Восточной и Южной Европы — до 80%. Эпидемиологическая обстановка в Российской Федерации по гепатиту А остается неблагоприятной. После продолжительного снижения заболеваемости в 2000 г. начался очередной ее подъем.

Гепатит А — антропонозная вирусная кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя и поражениями печени (болезнь Боткина). РНК-содержащий вирус гепатита А передается от больного или вирусоносителя водным, пищевым или бытовым способом. Вспышки часто носят пищевой или водный характер. Передача инфекции через кровь и половым путем не имеет серьезного практического значения. Вирус не передается трансплацентарно или при грудном вскармливании.

Вирус гепатита А стабилен к физико-химическим воздействиям, сохраняет активность при 60 °С в течение 12 ч. Восприимчивость к вирусу гепатита А очень высока, хотя дети 1-го года жизни не болеют, так как у них еще сохраняются материнские антитела. 80% заболевших составляют дети дошкольного возраста или школьники младших классов. Заболеваемость детей в 2001 г. почти в 3,5 раза превышала заболеваемость взрослого населения.

В развитых странах происходит сдвиг заболеваемости в группу лиц более старшего возраста, у которых болезнь протекает тяжелее. При гепатите А возможны рецидивы в течение нескольких месяцев, но, как правило, нет хронических форм заболевания. Вирус повышает риск самопроизвольных абортов и преждевременных родов.

Для диагностики инфекции проводятся исследования крови, мочи, определение антигенов или IgM-антител в сыворотке крови. О перенесенной инфекции свидетельствует 4-кратное увеличение титров IgG-антител в парных образцах сывороток.

medwedi.ru

Постоянно высокая заболеваемость вирусным гепатитом А является свидетельством санитарного неблагополучия. Решающее значение в борьбе с гепатитом А имеют использование целого комплекса санитарно-гигиенических мероприятий, обеспечивающих пресечение путей передачи вируса, контроль над источниками водоснабжения и питания, постоянная пропаганда правил общественной и личной гигиены.

Профилактика гепатита А основывается на проведении санитарно-гигиенических мероприятий, вакцинации, а при контакте с больным — на введении иммуноглобулина, который обеспечивает защиту в течение 3–4 мес.

Отечественная **вакцина против гепатита А культуральная очищенная концентрированная инактивированная адсорбированная жидкая (ГЕП-А-ин-ВАК)** представляет собой суспензию инактивированных вирусов штамма ЛБА-86, выращенных в культуре перевиваемых клеток 46–47 и адсорбированных по гидроксиду алюминия. Одна доза содержит не менее 50 ИФА ед. антигена. Препарат предназначен для профилактики гепатита А у взрослых и детей с 3 лет.

Вакцину не применяют для массовой иммунизации населения. Вакцинации подлежат лица, которые ранее не болели гепатитом А, но имеют повышенный риск заражения (медицинские работники, воспитатели детских учреждений, туристы, военнослужащие и др.), а также люди с хроническими заболеваниями печени, у которых гепатит А протекает очень тяжело.

Вакцина индуцирует выработку антител не менее чем у 95% серонегативных лиц на 21–28-е сутки после полного курса иммунизации. Поствакцинальный иммунитет длится не менее 4 лет. Основу иммунитета при гепатите А составляют циркулирующие антитела.

Препарат вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу взрослым по 1 мл, детям и подросткам по 0,5 мл. Полный курс состоит из 3 прививок с интервалом 1 мес после первой инъекции и 6 мес после второго введения вакцины.

Реакции на введение вакцины практически отсутствуют. В редких случаях появляются слабая гиперемия и отек, которые исчезают через 1–2 сут.

Противопоказаниями к вакцинации являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострение хронических заболеваний (прививку проводят не ранее 1 мес после выздоровления); иммунодефицитные состояния; болезни крови и злокачественные новообразования.

Протективный антиген вируса гепатита А имеет сложную конформационную структуру. Создать рекомбинантную вакцину против гепатита А пока не удается. Для разработки новых вакцин против гепатита А перспективным является использование принципов создания мукозальных и растительных вакцин.

В России зарегистрированы препараты зарубежных фирм: **Аваксим** (Авентис Пастер, Франция), **Вакта 25** и **50** (Мерк Шарп Доум, США), **Хаврикс 720** и **1440**, а также дивакцина **Твинрикс** против гепатитов А и В (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия).

5. Грипп

На долю гриппа приходится наибольшее число заболеваний и связанное с ними число смертельных случаев.

Грипп является острой антропонозной инфекцией и характеризуется лихорадкой в течение 3–5 дней, головной болью, болью в мышцах, суставах, ознобом. При ежегодных эпидемиях гриппа болеет более 10% населения. Эпидемии наносят огромный экономический ущерб, связанный с затратами на вызов врачей, госпитализацией, потерей рабочих дней. Заболевание часто осложняется пневмонией, отитом, менингитом, токсическим шоком и нередко заканчивается летальностью в группах риска. За последнее десятилетие в России ежегодно болеет гриппом и острыми респираторными заболеваниями 27–41 млн человек, умирает от гриппа до 500, от острых респираторных заболеваний — 2000 человек.

РНК-содержащий вирус гриппа имеет 3 серологических типа (А, В и С), является облигатным внутриклеточным паразитом, размножается преимущественно в цитоплазме, иногда в ядре клетки. Источник заражения — больной человек. Механизм передачи вируса аспирационный.

Лабораторная диагностика гриппа основана на обнаружении антигенов вируса в слизи зева и носа с помощью ИФА. Для выявления антител, в том числе с целью ретроспективной диагностики, применяют разнообразные иммунологические методы.

Важным средством профилактики гриппа являются вакцины. Они снижают уровень заболеваемости гриппом в 1,4–1,7 раза, уменьшают тяжесть болезни, предупреждают развитие тяжелых осложнений и летальных исходов.

Гриппозные вакцины индуцируют гуморальный иммунитет и очень слабо — клеточный. Противогриппозный иммунитет связан

medwedi.ru

с местным и системным образованием IgG- и IgA-антител к поверхностным гликопротеинам вируса — гемагглютинину и нейраминидазе. Антитела к гемагглютинину препятствуют прикреплению вируса к мембранным рецепторам клеток-мишеней, а антитела к нейраминидазе нейтрализуют ее действие. В зависимости от концентрации эти антитела обеспечивают защиту от вирусной инфекции или предотвращают развитие тяжелых форм заболевания.

Иммунитет кратковременный, поэтому требуется ежегодная вакцинация. Основной причиной недостаточной эффективности противогриппозных вакцин являются высокая изменчивость циркулирующего вируса гриппа, появление нового (или возврат старого) подтипа вируса. В связи с этим почти ежегодно приходится менять штамм вируса гриппа для изготовления вакцин и не всегда достигается идентичность антигенного состава вакцин и циркулирующих вирусов. Мониторинг циркуляции вирусов и рассылка штаммов по странам, производящим гриппозные вакцины, осуществляется под эгидой ВОЗ.

Для вакцинации применяют живые и инактивированные гриппозные вакцины. Живые вакцины производят ограниченное число стран (Россия, Китай). Существует также три вида инактивированных вакцин: цельновирионные, расщепленные и субъединичные. Цельновирионные вакцины содержат неразрушенные вирионы, расщепленные (сплит-вакцины) состоят из частичек разрушенных вирионов, а субъединичные представляют собой смесь двух белков: гемагглютинина и нейраминидазы. Цельновирионные вакцины вызывают побочные реакции несколько чаще, наименьшей реактогенностью обладают субъединичные вакцины. В состав вакцины постоянно входят антигены 3 актуальных подтипов вируса: A(H1N1), A(H3N2) и B.

В вакцинации против гриппа нуждаются в первую очередь группы риска: дети в возрасте от 6 мес до 15 лет, медицинские работники, работники общественного питания, торговой сети, учебных заведений, лица старше 65 лет, обслуживающий персонал домов престарелых, дети и взрослые, страдающие хроническими болезнями, заболеваниями легочной и сердечно-сосудистой систем, больные диабетом, с почечной дисфункцией, гемоглобинопатией, иммуносупрессией и др. В подавляющем большинстве стран вакцинопрофилактика ограничивается вакцинацией групп высокого риска, эта тактика позволяет несколько снизить заболеваемость и смертность не только у лиц в группах риска, но и у населения в целом.

Для детей в возрасте 0–2 года вакцинацию рекомендуется проводить сплит- и субъединичными вакцинами. Оптимальным временем для кампании вакцинации против гриппа для групп высокого риска обычно является период с октября до середины ноября. Иммунизация против гриппа, особенно инактивированными вакцинами, не противопоказана даже во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Гриппозные вакцины слабореактогенны. По российским требованиям, у 3% привитых допускаются повышение температуры выше 37,5 °С и развитие инфильтратов диаметром до 50 мм.

В России производится 5 видов гриппозных вакцин, среди них 3 живые: очищенная вакцина для подростков и взрослых, аллантоисная интраназальная для детей от 3 до 14 лет, аллантоисная интраназальная для детей с 7 лет, подростков и взрослых с 18 лет. Очищенную живую гриппозную вакцину применяют для профилактики гриппа у людей старше 16 лет. Вакцину получают из аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, содержащей вирус гриппа. Препарат выпускают в виде моновакцин типов А2 и В с указанием на этикетке каждой ампулы количества прививочных доз для данного типа вируса. Вакцинацию проводят однократно. Прививки рекомендуется проводить ежегодно в осенне-зимний период.

Противопоказаниями к применению вакцины являются: остролихорадочные заболевания; хронические заболевания легких и активная форма туберкулеза; сердечно-сосудистая недостаточность II и III степени; гипертония и выраженный атеросклероз; аллергические заболевания; беременность (последние 4 мес).

Инактивированная гриппозная вакцина представляет собой вирус гриппа А и В, полученный из вируссодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, очищенный, концентрированный и инактивированный. Препарат содержит в 1 мл по 20 мкг гемагглютинина типа A(H3N2) и A(H1N1) и 25 мкг типа В. Вакцину вводят в объеме 0,5 мл.

Вакцину применяют для профилактики гриппа, послегриппозных осложнений, а также облегчения течения заболевания у детей в возрасте 7 лет и старше при интраназальном введении вакцины, у взрослых старше 18 лет при интраназальном или парентеральном введении. Прививки проводят в осенне-зимний период.

Противопоказаниями к парентеральному введению вакцины являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции; хронические заболевания в

medwedi.ru

стадии обострения (прививки проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления); аллергические заболевания, аллергия к белку куриного яйца, бронхиальная астма; диффузные заболевания соединительной ткани (красная волчанка и др.); заболевания надпочечников; наследственные и дегенеративные (и прогредиентные) заболевания нервной системы. Возможность вакцинации лиц, страдающих хроническими заболеваниями, не указанными в перечне противопоказаний, определяет лечащий врач, исходя из состояния больного.

Противопоказаниями при интраназальном введении вакцины являются: аллергия к белку куриного эмбриона, хронические риниты; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострение хронических заболеваний (прививки проводят не ранее чем через 2 нед после выздоровления или ремиссии).

Вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая (Гриппол) содержит высокоочищенные белковые антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу) 3 подтипов. Вакцина содержит активный иммуностимулятор полиоксидоний в концентрации 500 мкг на 1 дозу. Вакцина предназначена для профилактики гриппа у лиц в возрасте от 18 до 60 лет. Препарат вводят однократно подкожно в объеме 0,5 мл. Вакцина слабореактогенна. Противопоказаниями к вакцинации являются острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические болезни в период обострения, аллергические реакции на белок куриного яйца.

Первоочередное значение в тактике вакцинопрофилактики гриппа имеет вакцинация групп риска, в которые входят дети с хроническими заболеваниями легких, болезнями сердца, серповидноклеточной анемией и другими гемоглобинопатиями, иммунопатологией, сахарным диабетом, хроническими почечными и метаболическими заболеваниями, а также взрослые люди, особенно пожилого возраста, имеющие аналогичные виды патологии. Вакцинацию против гриппа необходимо проводить в домах ребенка, школах-интернатах и дошкольных учреждениях. Противогриппозная вакцина может быть введена одновременно с вакцинами против кори, эпидемического паротита и краснухи в разные места и разными шприцами, а также вместе с пероральной полиовирусной вакциной.

В России зарегистрировано 5 зарубежных инактивированных очищенных гриппозных вакцин: **Ваксигрип** (Авентис Пастер, Франция), **Флюарикс** (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия), **Инфлювак** (Солвей Фармасьютикалз, Нидерланды), **Бегривак** и **Агриппал С1** (Кайрон

Беринг, Германия). Все они содержат в одной дозе (0,5 мл) по 15 мкг гемагглютинина каждого из 3 штаммов вируса гриппа.

Из специфических средств профилактики гриппа используют также **препараты нормального** и **специфического иммуноглобулина.**

6. Дизентерия

Дизентерия — антропонозная бактериальная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется преимущественно поражением слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки и общей интоксикацией. Заболевание вызывается группой микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* рода *Shigella*, включающей 4 вида. Наиболее распространены виды Зонне и Флекснера. При водных вспышках в качестве этиологического агента преобладают шигеллы Флекснера, при пищевых (молочных) — шигеллы Зонне. Резервуаром и носителем возбудителя являются больной человек и реконвалесцент.

Постинфекционный иммунитет нестойкий, возможны реинфекции. Болезнь распространена повсеместно, преобладает в развивающихся странах с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием. Чаще болеют дети первых 3 лет жизни. В Российской Федерации показатель заболеваемости в 2001 г. составлял 76,6 на 100 000 населения.

Лабораторная диагностика основана на выделении возбудителя из фекалий с установлением его видовой и родовой принадлежности.

Отечественная **дизентерийная вакцина против шигелл Зонне липополисахаридная жидкая (Шигеллвак)** представляет собой раствор липополисахарида, полученного из культуры *Shigella sonnei*. Введение вакцины вызывает появление антидизентерийных антител и обеспечивает через 2–3 нед невосприимчивость к инфекции в течение 1 года.

Вакцина предназначена для профилактики дизентерии Зонне у взрослых и детей в возрасте от 3 лет. Первоочередную вакцинацию рекомендуют проводить:

- работникам инфекционных стационаров и бактериологических лабораторий;
- лицам, занятым в сфере общественного питания и коммунального благоустройства;
- детям, посещающим детские учреждения и отъезжающим в оздоровительные лагеря;
- лицам, отъезжающим в регионы с высоким уровнем заболеваемости дизентерией Зонне.

medwedi.ru

По эпидемиологическим показаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии в водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения.

Прививки проводят однократно. Вакцину вводят глубоко подкожно или внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча. Прививочная доза составляет 0,5 мл (50 мкг) для всех возрастов. Ревакцинацию проводят при необходимости ежегодно однократно той же дозой препарата.

Вакцинацию можно проводить в один день с другими профилактическими прививками инактивированными препаратами или с интервалом после последней прививки не менее 1 мес.

Реакции на введение вакцины развиваются редко и расцениваются как слабые. Они могут проявляться в течение 1-х сут после иммунизации в виде покраснения, болезненности в месте введения препарата, а также повышения температуры (ниже 37,6 °С в 3–5% случаев в течение 24–48 ч), головной болью.

Противопоказаниями к вакцинации являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (прививки проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления или ремиссии); беременность; сильные и необычные реакции на предшествовавшее введение вакцин.

7. Желтая лихорадка

В мире каждый год регистрируется 200 000 случаев заболевания желтой лихорадкой и около 30 000 летальных исходов от этой инфекции. Желтая лихорадка — острая вирусная инфекция, распространенная в Африке и некоторых странах Центральной и Южной Америки (Панама, Колумбия, Бразилия, Перу, Венесуэла). Болезнь передается от человека к человеку в результате укуса комара. Главным резервуаром возбудителя является обезьяна.

Желтая лихорадка относится к карантинным инфекциям. Болезнь характеризуется интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением почек и печени, иногда развитием уремической комы и токсического энцефалита.

РНК-содержащий вирус желтой лихорадки имеет общие антигены с вирусами японского энцефалита, лихорадки Денге, энцефалита Сент-Луис.

Лабораторная диагностика основана на выделении вируса из крови больного путем внутримозгового заражения белых мышей или на культуре клеток. Для серологического анализа используют реакцию нейтрализации (РН), РСК, РТГА.

Вакцина для профилактики желтой лихорадки живая сухая представляет собой лиофилизированную очищенную вируссодержащую суспензию ткани куриных эмбрионов, зараженных аттенуированным вирусом желтой лихорадки штамм 17Д. Одна доза вакцины содержит не менее 1000 $ЛД_{50}$ или БОЕ вируса.

Вакцина вызывает выработку иммунитета к вирусу желтой лихорадки продолжительностью более 10 лет почти у 100% привитых. Вакцина предназначена для профилактики желтой лихорадки у лиц, постоянно или временно находящихся в районах, неблагополучных по заболеваемости желтой лихорадкой. Вакцинации подлежат взрослые и дети с 9-месячного возраста.

Через 12–24 ч на месте прививки появляются гиперемия и отек диаметром до 25 мм. Через 4–10 сут у 5–10% привитых повышается температура до 38,5 °С, появляются озноб, головная боль, головокружение. Побочное действие вакцины заканчивается через 3 дня. В редких случаях могут возникать аллергические реакции, описаны единичные случаи энцефалита.

Вакцину вводят однократно подкожно в область наружного угла лопатки в дозе 0,5 мл для всех возрастных групп не позднее чем за 10 сут до выезда в эндемичный район. Повторную вакцинацию проводят спустя 10 лет после первой прививки той же дозой. Для лиц старше 15 лет прививку против желтой лихорадки можно совместить с прививкой против холеры при условии введения препарата в разные части тела. Для детей до 14 лет интервал между любыми прививками должен быть не менее 2 мес.

Противопоказаниями к применению вакцины являются: аллергические реакции на яичный белок в анамнезе; первичные (врожденные) иммунодефициты, вторичные (приобретенные) иммунодефициты; лечение иммунодепрессантами, антиметаболитами, рентгенотерапия (прививки проводят не ранее чем через 12 мес после выздоровления или окончания лечения); острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (прививки проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления или ремиссии); хронические заболевания в стадии декомпенсации; беременность (для выезжающих в эндемичные районы).

medwedi.ru

8. Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит — трансмиссивная арбовирусная природноочаговая инфекция. Заболеваемость носит сезонный характер и ограничена теплым периодом времени. Болеют люди всех возрастов при их инфицировании через укус клещей.

РНС-содержащий вирус относится к семейству *Togaviridae* рода *Flavivirus*. Различают центральноевропейский и дальневосточный варианты вируса клещевого энцефалита. Резервуаром и источником возбудителя являются более 130 видов теплокровных диких и домашних животных и птиц. Основным резервуаром, поддерживающим существование возбудителя, являются иксодовые клещи: *Ixodes persulcatus* (преимущественно в азиатском регионе России) и *Ixodes ricinus* (преимущественно в европейском регионе). Клещи заражаются от больных животных и передают вирус человеку. Известны также случаи заражения через молоко инфицированных коз.

Заболевание характеризуется поражением серого вещества головного и спинного мозга, приводящего к развитию вялых парезов и параличей. Больной человек может представлять эпидемическую опасность при развитии у него виремии. Перенесение заболевания оставляет напряженный иммунитет.

Заболеваемость клещевым энцефалитом в России растет, особенно на территории Урала и Западной Сибири. Ежегодно регистрируется 5–9 тыс. случаев заболеваний клещевым энцефалитом, среди заболевших 75% составляют городские жители, 40% — дети школьного возраста. Особенность современной ситуации с клещевым энцефалитом заключается в резком увеличении числа переносчиков заболевания и расширении ареала его распространения, связанные главным образом с прекращением обработки лесных массивов препаратом ДДТ. Следует пересмотреть тактику вакцинопрофилактики клещевого энцефалита, предусмотрев увеличение числа вакцинированных в несколько раз.

Экстренная профилактика клещевого энцефалита у непривитых лиц или привитых менее чем за 5 дней до укуса проводится введением специфического иммуноглобулина человека, а при его отсутствии — гетерологичного (лошадиного) иммуноглобулина.

Лабораторная диагностика клещевого энцефалита проводится с помощью серологических методов (РСК, РПГА, РН, ИФА) и парных сывороток, взятых с интервалом 2–3 нед. Вирус, появляющийся у больного в первые дни заболевания, может быть выделен из крови

и спинномозговой жидкости с помощью заражения мышей и культуры клеток.

Отечественное производство выпускает два вида вакцин против клещевого энцефалита.

Вакцина для профилактики клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая представляет собой очищенную и концентрированную взвесь вируса клещевого штамма Софьин или 205, инактивированного формалином. После 2 инъекций препарата вируснейтрализующие антитела появляются не менее чем у 90% привитых.

Вакцина предназначена для профилактики заболевания у людей начиная с 3-летнего возраста, а также для вакцинации доноров с целью получения специфического иммуноглобулина и иммунной плазмы.

В очагах с высоким риском заражения вакцинируется все здоровое население, имеющее возможность контакта с клещами. В очагах с умеренным риском заражения вакцинации подлежат выборочно те группы населения, которые чаще посещают очаги клещевого энцефалита.

Курс профилактической вакцинации состоит из 2 подкожных инъекций препарата по 0,5 мл с интервалом 5–7 мес. Вторую инъекцию делают не позднее чем за 2 нед до начала эпидемического сезона. Ревакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл через 1 или 2 года, а последующую ревакцинацию — с интервалом 3 года.

Доза препарата для детей 3–6 лет 0,5 мл на инъекцию, для детей старше 6 лет и взрослых 1 мл на инъекцию. Вакцину вводят подкожно у нижнего угла лопатки. Запрещается введение вакцины в другие ткани и области тела.

Противопоказаниями к применению вакцины являются: острые заболевания, включая лихорадочные (инфекционные и неинфекционные, в этом случае прививки проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления, а лицам, перенесшим вирусный гепатит и менингококковую инфекцию, — не ранее чем через 6 мес после выздоровления); туберкулез и ревматизм в активной форме; наследственные, дегенеративные и прогрессирующие заболевания нервной системы, эпилепсия с частыми припадками; аллергические реакции на пищу (особенно яйцо), лекарства и другие препараты в анамнезе; бронхиальная астма, коллагенозы; хронические заболевания печени и почек; сердечно-сосудистая недостаточность II и III степени, перенесенные инфаркт миокарда и инсульт; диабет,

medwedi.ru

тиреотоксикоз, другие выраженные эндокринные нарушения; злокачественные новообразования, болезни крови; беременность (прививки проводят через 2 нед после родов).

Возможность вакцинации лиц, страдающих заболеваниями, не указанными в перечне противопоказаний, определяет лечащий врач, исходя из состояния здоровья вакцинируемого и риска заражения клещевым энцефалитом. Прививки против клещевого энцефалита проводят не ранее чем через 1 мес после последней вакцинации другой инактивированной вакциной и не ранее чем через 2 мес после введения живой вакцины (для детей минимальный интервал 2 мес в обоих случаях).

Вакцина против клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная жидкая для внутримышечного введения (**Энцевир**). Представляет собой взвесь инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита, полученную путем репродукции его во взвешенной первичной культуре клеток куриных эмбрионов, сорбированную на гидроксиде алюминия.

Вакцина содержит в одной дозе белок куриный не более 0,5 мкг, альбумин человека донорский не более 250 мкг, гель алюминия гидроксида от 0,3 до 0,5 мг. Вакцина не содержит антибиотиков, формальдегида и консервантов.

Вакцина стимулирует у людей выработку клеточного и гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита. Она предназначена для иммунизации лиц с 3-летнего возраста. Вакцинации подлежат лица, проживающие на энзоотичных по клещевому энцефалиту территориях и занятые на сельскохозяйственных, гидромелиоративных, строительных, заготовительных, промысловых, геологических, дератизационных, дезинсекционных работах, работах по лесозаготовке и благоустройству территорий, имеющие контакт с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита и доноры с целью получения специфического иммуноглобулина.

Первичный курс вакцинации состоит из 2 внутримышечных инъекций по 0,5 мл вакцины с интервалом 5–7 мес. Для экстренной профилактики рекомендуется двукратная вакцинация в дозе 0,5 мл с интервалом от 1 до 2 мес. Ревакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл через 1 год после завершения первичного курса вакцинации. Последующие отдаленные ревакцинации проводят каждые 3 года однократно.

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. Местные реакции проявляются в покраснении, припухлости, болезненности в месте введения, возможно небольшое увеличение регионарных лимфатических узлов, продолжительность реакций не превышает 3–5 сут. Общие реакции могут развиваться в первые 2 сут и выражаются в повышении температуры от 37,1 до 38,0 °С у 15–19% привитых, головной боли, недомогании, болях в мышцах и суставах. Их продолжительность не превышает 3 дней. В редких случаях прививки могут сопровождаться развитием аллергических реакций, поэтому привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин после вакцинации.

Противопоказания те же, что и у первого вида вакцины против клещевого энцефалита.

В России зарегистрированы две зарубежные вакцины для профилактики клещевого энцефалита: **ФСМЕ-Иммун Инжект** фирмы Бакстер (Австрия) и **Энцепур** фирмы Кайрон Беринг (Германия).

Для пассивной иммунизации против клещевого энцефалита применяются 2 отечественных препарата (**специфические иммуноглобулины человека и лошади)** и австрийский специфический иммуноглобулин человека **ФСМЕ-булин.**

9. Лептоспироз

Лептоспироз является одним из наиболее распространенных природно-очаговых зоонозов. Заболеваемость носит в основном спорадический характер, основным фактором передачи этого зооноза является вода. Резервуаром и источником лептоспир являются грызуны разных видов, а также сельскохозяйственные животные и собаки.

Лабораторная диагностика заключается в обнаружении лептоспир в крови, осадке мочи, спинномозговой жидкости с помощью реакции микроагглютинации, реакции лизиса лептоспир, РСК.

Отечественная **инактивированная жидкая лептоспирозная вакцина**, лишенная гетерологичного белка (кроличьей сыворотки), представляет собой смесь инактивированных нагреванием культур лептоспир 4 серологических групп (*Grippothyphosa*, *Pomona*, *Icterohaemorrhagiae*, *Hebdomadis*).

В качестве консерванта используют формалин. Она вызывает развитие специфического иммунитета длительностью 1 год. Вакцина предназначена для профилактики лептоспироза у взрослых с профессиональным риском заражения, у взрослых и детей с 7-летнего возраста в очагах инфекции.

medwedi.ru

Противопоказаниями к введению вакцины являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции (прививки проводят не ранее чем через 2 мес после выздоровления); хронические заболевания в стадии обострения и декомпенсации; гипертоническая болезнь II и III стадии, тяжелые формы стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда; бронхиальная астма, хронический астматический бронхит, выраженные аллергические реакции на пищевые, медикаментозные и другие препараты, экзема, нейродермит; диффузный гломерулонефрит, почечная недостаточность, пиелонефрит; заболевания нервной системы с остаточными явлениями, эпилепсия с частыми припадками; сахарный диабет, тяжелые формы тиреотоксикоза и недостаточности надпочечников; злокачественные новообразования, болезни крови; беременность.

Интервал после предшествующей прививки другими препаратами для детей не менее 2 мес, для взрослых 1 мес.

Для лечения лептоспироза **используют иммуноглобулин противолептоспирозный из сыворотки крови волов.**

10. Лихорадка Ку

Лихорадка Ку вызывается коксиеллами Бернета с морфологическими признаками, типичными для риккетсий. Источником возбудителя инфекции для человека является мелкий и крупный рогатый скот, реже грызуны, птицы и кровососущие клещи. Пути передачи возбудителя разнообразны: аспирационный, трансмиссионный, фекально-оральный и др.

Начало заболевания острое: появляются озноб, головная боль, боль в мышцах и суставах, повышается температура до 39–40 °С. Нередко развивается патология легких (пневмония и трахеобронхит) и сердца (миокардит, эндокардит). Летальность не превышает 1%.

Лабораторная диагностика основана на выделении возбудителя из мокроты, крови, спинномозговой жидкости, грудного молока. Из серологических реакций используют РСК, РН, РНГА. У 85% больных регистрируется положительная кожная аллергическая проба на специфический аллерген, которая сохраняется на протяжении 8–10 лет.

Природные очаги лихорадки Ку выявлены во многих регионах России. Заболеваемость людей лихорадкой Ку носит бытовой и профессиональный характер и не превышает, как правило, 4–5 на

100 000 населения. Лица, профессионально связанные с сельскохозяйственными животными, работники мясокомбинатов, молокозаводов и заготконтор подлежат вакцинации.

Отечественная **вакцина против лихорадки Ку живая сухая накожная** представляет собой лиофильно высушенную культуру аттенуированного штамма М-44 риккетсий Бернета, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов. Активность вакцины определяется по титру минимальной инфицирующей дозы для куриных эмбрионов. В каждой ампуле содержится 10 доз вакцины.

Прививки проводят накожно. Ревакцинируют через 1 год после первичной иммунизации. Сроки ревакцинации могут быть изменены в зависимости от эпидемических показаний. Однократное введение вакцины приводит к формированию иммунитета через 3–4 нед после прививки продолжительностью не менее 1 года.

Прививки против лихорадки Ку проводят лицам в возрасте 14–60 лет по эпидемиологическим показаниям в районах, неблагополучных по лихорадке Ку, среди работников, обрабатывающих сырье и продукты животноводства, обслуживающих пораженные риккетсиозом фермы крупного и мелкого рогатого скота, а также работникам лабораторий, имеющим контакт с возбудителем лихорадки Ку. Вакцинацию против лихорадки Ку можно проводить одновременно с вакцинацией живой вакциной против бруцеллеза (на кожу разных рук).

Противопоказаниями к применению вакцины являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая периоды реконвалесценции; хронические заболевания в стадии обострения (прививки проводят не ранее 1 мес с момента выздоровления или ремиссии); аллергические заболевания в анамнезе (бронхиальная астма, атопический дерматит, поллиноз, аллергия к куриному белку); хронические заболевания верхних дыхательных путей и легких; иммунодефицитные состояния (врожденные и обусловленные введением иммунопрепаратов или облучением); коллагенозы (красная волчанка и др.); беременность и период лактации.

11. Менингококковая инфекция

Менингококковая инфекция — острое респираторное заболевание, вызванное *Neisseria meningitidis*. Из 12 серологических групп менингококков наибольшее этиологическое значение имеют менингококки серогрупп А, В и С.

medwedi.ru

Заболевание относится к группе антропонозных инфекций с воздушно-капельным способом передачи возбудителя, характеризуется поражением слизистой оболочки носоглотки, септицемией и развитием менингита. Наиболее высокий уровень носительства (до 50%) отмечается в эпидемических очагах. Чаще болеют дети в возрасте до 5 лет, особенно дети на 3–6-м месяцах жизни. Развитию менингита способствуют другие виды патологии, при которых повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Лабораторная диагностика заключается в выделении и исследовании мазков слизи из носоглотки и спинномозговой жидкости больных. Для серологических исследований используют ИФА, латекс-агглютинацию, бактериальную агглютинацию и др.

Менингококковые вакцины против возбудителей групп А и С конструируются на основе капсулярного полисахарида. У грудных детей такие вакцины вызывают слабый иммунный ответ. Конъюгирование вакцин с белком-носителем значительно усиливает иммуногенность препаратов.

Вакцина, приготовленная из менингококков групп А и С, не защищает от инфекции, вызываемой возбудителем группы В, хотя во многих странах менингококк группы В является основным возбудителем эндемической менингококковой инфекции.

В России **производятся менингококковые полисахаридные сухие вакцины групп А и А + С.** Полисахарид выделен из бульонной культуры менингококков при помощи цетавлона с последующей экстракцией раствором хлористого кальция и очисткой от балластных веществ. Каждая ампула вакцины А + С содержит по 50 мкг полисахарида каждой группы.

Однократное введение вакцины приводит к быстрому и интенсивному нарастанию в крови вакцинированных специфических антител, обеспечивающих через 1 нед невосприимчивость к менингококковой инфекции. Иммунитет у детей сохраняется не менее 2 лет, у взрослых — до 10 лет.

Вакцина А + С слабореактогенна. У 29% привитых наблюдаются болезненность и гиперемия кожи. У части привитых появляется субфебрильная температура, которая снижается до нормы через 24–36 ч. С помощью вакцины осуществляется профилактика менингококковой инфекции у детей старше 1 года, подростков и взрослых. Вакцинацию проводят при эпидемическом подъеме заболеваемости генерализованными формами инфекции (показатель более 2,0 на 100 000).

Противопоказаниями к прививкам являются: острые заболевания (инфекционные и неинфекционные); обострение хронических заболеваний (прививки проводят не ранее чем через 1 мес после начала ремиссии); хронические заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные новообразования, болезни крови.

В Российской Федерации зарегистрированы 2 зарубежные менингококковые вакцины. Французская менингококковая вакцина А + С **(Менинго А + С)** производства Авентис Пастер состоит из полисахарида соответствующих серогрупп менингококка. Кубинская **менингококковая вакцина В + С** содержит очищенные белковые антигены, выделенные из менингококков группы В и соединенные со специфическим полисахаридом менингококков группы С. Комплекс сорбирован на гидроксиде алюминия. Вакцина содержит мертиолат 1:10 000. Предполагается регистрация **менингококковой тетравакцины серогрупп А, С, W135 и Y** (фирма ГлаксоСмитКляйн, Бельгия)

12. Сибирская язва

Сибирская язва распространена на всех континентах, но преобладает в странах Азии, Африки, Южной Америки. Основным источником распространения возбудителя сибирской язвы являются больные сельскохозяйственные животные (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, верблюды, свиньи). Резервуаром возбудителя инфекции является почва.

Сибирская язва относится к группе особо опасных инфекций. Возбудителем заболевания является *Bacillus anthracis*, который существует в 2 формах: вегетативной и споровой. Передача возбудителя происходит через поврежденную кожу или слизистую оболочку при контакте человека с больным животным или контаминированной почвой.

Ежегодно регистрируется несколько десятков случаев заболевания сибирской язвой. Высокая заболеваемость человека и животных обусловлена тем, что споры сибиреязвенного микроба обладают высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам внешней среды. Обработка сырья, полученного от сельскохозяйственных животных, путем дубления, засаливания, копчения и высушивания не убивает споры микроба. Они могут сохраняться в земле более 50 лет. При благоприятных природных условиях, а также при попадании в организм людей и животных споры переходят в вегетативную форму. Смертность при осложненных формах заболевания составляет 13%.

medwedi.ru

Патогенность микроба зависит от свойств капсулы, которая обладает антифагоцитарной активностью и способствует персистенции микроба, и термолабильного экзотоксина, одним из компонентов которого является нетоксичный протективный антиген.

Лабораторная диагностика основана на бактериологическом исследовании кожных покровов, слизистой оболочки, а при подозрении на генерализованную форму на исследовании крови, мокроты, испражнений. Кожная аллергическая проба с антраксином бывает положительной в 85–90% случаев на 1-й нед заболевания. Проводят также исследование животноводческого сырья.

В России заболеваемость сибирской язвой носит спорадический или групповой характер. Различают бытовую и профессиональную заболеваемость сибирской язвой. Случаи заболевания регистрируются преимущественно среди сельских жителей. Основным способом предупреждения заболевании являются плановая иммунизация сельскохозяйственных животных в неблагополучных районах и вакцинация лиц, подверженных повышенному риску заражения сибирской язвой. Вакцинация людей по профессиональным показаниям проводится в России с 1951 г.

Отечественная **вакцина сибиреязвенная СТИ живая сухая** для накожного и подкожного применения представляет собой живые споры вакцинного сибиреязвенного штамма СТИ, лиофилизированные в 10%-ном водном растворе сахарозы.

Вакцина после двукратного применения с интервалом 20–30 сут вызывает формирование напряженного иммунитета продолжительностью до 1 года. Вакцина применяется для профилактики сибирской язвы у лиц в возрасте от 14 до 60 лет. Вакцину применяют накожным (скарификационным) методом при плановой вакцинации и подкожным (шприцевым и безыгольным) методом по эпидпоказаниям.

Первичная иммунизация проводится двукратно с интервалом 20–30 сут, ревакцинацию проводят ежегодно однократно. Одна накожная доза вакцины (0,05 мл) должна содержать 500±100 млн, одна подкожная доза (0,5 мл) — 50±10 млн спор. Доза при ревакцинации та же, что и при первичном введении.

Постоянными противопоказаниями к вакцинации являются злокачественные новообразования и болезни крови, тяжелые прогрессирующие соматические заболевания, иммунодефицитные состояния. При накожном (скарификационном) способе вакцинации дополнительными противопоказаниями являются хронические

обширные болезни кожи. Вакцинация противопоказана на всех сроках беременности.

Лиц, перенесших острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострения хронических заболеваний, вакцинируют не ранее чем через 1 мес после выздоровления (ремиссии). При лечении кортикостероидными препаратами, антиметаболитами, лучевой терапии вакцинация возможна при отсутствии противопоказаний не ранее чем через 12 мес после окончания терапии. Интервал между вакцинацией против сибирской язвы и введением других вакцин должен быть не менее 1 мес, а у подростков — не менее 2 мес.

Отечественное производство выпускает **иммуноглобулин противосибиреязвенный лошадиный жидкий** для экстренной профилактики и лечения сибирской язвы.

13. Туляремия

Туляремия — зоонозная природно-очаговая инфекция. Эпидемические вспышки туляремии обычно связаны с зонами умеренного климата северного полушария. В России туляремия обнаружена на всей территории, за исключением Тувы и Амурской области.

Возбудителем туляремии является *Francisella tularensis*. Источником возбудителя являются многочисленные виды грызунов, насекомоядных, хищников и многие виды клещей, комаров, слепней. Основным резервуаром являются обыкновенные полевки, водяные крысы, ондатры, зайцы, хомяки. Возбудитель передается трансмиссионным, контактным, оральным и аспирационным путями.

Болезнь характеризуется общей интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, дыхательных путей и наружных покровов. В зависимости от способа заражения болезнь имеет различные клинические формы (бубонная, кишечная, легочная, генерализованная и др.). Перенесенное заболевание оставляет пожизненный иммунитет.

Для диагностики туляремии используют серологические реакции (РА туляремийных бактерий, РПГА и др.) и кожно-аллергическую пробу с тулярином. Для выделения возбудителя ставят биологическую пробу на белых мышах. От павших зараженных животных делают мазки-отпечатки из органов и посевы на желточную среду.

Для профилактики туляремии применяют **живую лиофилизированную вакцину** из штамма 15 линии НИИЭГ. Через 20–30 дней

medwedi.ru

после прививки вакцина обеспечивает развитие активного иммунитета продолжительностью 5 лет. Вакцинацию проводят в плановом порядке и по эпидемиологическим показаниям.

Плановая профилактическая вакцинация против туляремии в нашей стране проводится с 1946 г. Вакцинации подлежит население, проживающее в энзоотичных по туляремии местностях, начиная с 7 лет и старше. Прививки показаны работникам зерновых и овощных хранилищ, элеваторов, мельниц, сахарных заводов, лицам, работающим в поймах рек для заготовки шкурок водяных крыс, ондатры и других зверьков. В районах, благополучных по туляремии, прививки проводят по эпидемиологическим показаниям (нарастание численности грызунов, выявление туляремийной эпизоотии, заболевания среди людей).

Прививкам подлежат лица с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями. Перед каждой прививкой у вакцинируемого определяют наличие специфического иммунитета с помощью одной из серологических или кожно-аллергических реакций.

Вакцинацию можно проводить двумя способами: накожным (плановая вакцинация) и внутрикожным безыгольным (по эпидемиологическим показаниям). Детей от 7 лет вакцинируют против туляремии только накожным методом. Доза вакцины и техника вакцинации те же, что и для взрослых. Одна накожная прививочная доза вакцины (2 капли) должна содержать $2 \cdot 10^8$, одна внутрикожная доза — $1 \cdot 10^7$ живых микробов. Вакцинацию проводят однократно, ревакцинацию при отрицательных серологических или аллергических пробах при наличии показаний — через 5 лет. Доза для ревакцинации та же, что и при первичном применении. Ревакцинация предусмотрена по эпидемиологическим показаниям через каждые 5 лет при отсутствии у прививаемых положительных аллергических и серологических реакций. Допускается одновременная накожная вакцинация взрослых против туляремии, бруцеллеза и чумы на разных участках кожи наружной поверхности трети предплечья.

Противопоказаниями к введению вакцины являются: болезни системы кровообращения (декомпенсированные врожденные и приобретенные пороки сердца, острый и подострый септический эндокардит, недостаточность кровообращения II и III стадии, гипертоническая болезнь II и III стадии); аллергические заболевания (бронхиальная астма, ангионевротический отек, сенная лихорадка); болезни крови (гемофилия, злокачественные новообразования

лимфатической и кроветворной ткани); злокачественные новообразования других тканей; иммунодефицитные состояния (врожденные и приобретенные). Заболевание туляремией в анамнезе (при положительных пробах на тулярин и серологических реакциях) также является противопоказанием.

Временно противопоказана вакцинация людям с гипертермией выше 37,5 °С, беременным, а также лицам, находящимся на лечении по поводу ревматизма, туберкулеза, острого и хронического нефрита в стадии обострения, инфаркта миокарда.

После перенесенных острых и обострения хронических заболеваний вакцинацию проводят не ранее 1 мес после клинического выздоровления, после острого гепатита, после лечения стероидными гормонами и рентгенотерапии — не ранее 6 мес, после менингококковой инфекции и инфаркта миокарда — не ранее 12 мес. Интервал между вакцинацией против туляремии и другими предшествующими прививками должен быть не менее 1 мес, а у детей — не менее 2 мес.

Для аллергологической диагностики туляремии и оценки иммунитета у привитых, применяют накожные и внутрикожные пробы с туляремийным аллергеном (тулярином).

14. Холера

Холера является острой инфекционной болезнью из группы карантинных инфекций. Болезнь вызывается холерными вибрионами (*Vibrio*) биоваров *Cholerae* и *Eltor*. Холера относится к антропонозным инфекциям. Резервуаром и источником возбудителя является больной человек или вибрионоситель. Возбудитель передается фекально-оральным путем с водой и пищей, а также контактно-бытовым способом.

Холерный вибрион имеет 3 вида токсина (эндотоксин, экзотоксин-холероген и фактор проницаемости) и 2 основных вида антигенов (жгутиковый термолабильный Н-антиген и соматический термостабильный О-антиген).

Лабораторная диагностика заключается в обнаружении возбудителя в рвотной массе, испражнениях, желчи больных или трупном материале (тонкая кишка, желчный пузырь). Для ускоренной диагностики используют иммунофлюоресценцию, иммобилизацию, макро- и микроагглютинацию с противохолерной О-сывороткой, РНГА. Все работы, естественно, проводят с соблюдением особых режимных правил.

medwedi.ru

Болезнь характеризуется нарушением водно-солевого и белкового обмена, обезвоживанием, токсикозом и гастроэнтеритом. Переболевшие холерой приобретают стойкий антибактериальный и антитоксический иммунитет. Профилактика холеры с помощью специфических вакцин является вспомогательной мерой в общей системе противоэпидемических мероприятий. Массовая иммунизация оправдана как дополнительный фактор защиты и должна проводиться за месяц до ожидаемого подъема заболеваемости.

Вакцинация и ревакцинация населения проводятся по эпидемиологическим показаниям при реальной угрозе заноса холеры. Обоснована иммунизация жителей прибрежных населенных пунктов, которые используют воду из рек, берущих начало в других государствах, где зарегистрированы случаи холеры. При обнаружении холерного вибриона в окружающей среде следует вакцинировать группы населения, которые по роду своей деятельности связаны с водоемами.

Вакцина холерная (Эль-Тор) содержит убитые холерные вибрионы Эль-Тор и выпускается в сухом и жидком виде. В 1 мл жидкой вакцины содержится 16 млрд вибрионов. В ампуле с сухой вакциной содержится 80 или 160 млрд микробов. Сухую вакцину применяют после растворения в соответствующем количестве стерильного 0,85% раствора NaCl. Время растворения сухой вакцины 1–2 мин. В 1 мл растворенной сухой вакцины должно содержаться 16 млрд вибрионов. Вакцину вводят подкожно игольным и безыгольным методами.

Перед проведением массовых прививок каждая серия вакцины должна быть испытана на ограниченной группе людей (50–100 человек), соответствующей по возрасту и состоянию здоровья основному контингенту прививаемых. Вакцина не может быть применена для массовых прививок, если средние и сильные общие и местные реакции были обнаружены более чем у 12% привитых в ограниченной группе людей.

Противопоказаниями к прививкам являются: острые инфекционные заболевания и период реконвалесценции; активные формы туберкулеза и ревматизма; недостаточность кровообращения II и III стадии, состояние после перенесенного инфаркта миокарда до 1 года; гипертоническая болезнь II и III стадии; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; цирроз печени, состояние после перенесенного острого гепатита в течение 1 года; острый и хронический нефрит; тяжелые формы

диабета (ретинопатия и другие осложнения); бронхиальная астма в период обострения; беременность; системные заболевания крови и злокачественные новообразования; аллергические заболевания (отек Квинке, сенная лихорадка, экссудативный диатез и др.).

Во всех случаях прививки проводят не ранее 1 мес после вакцинации другими видами вакцин.

Другая **холерная вакцина** содержит 2 основных протективных антигена холерного вибриона Инаба 569-В: анатоксин и основной соматический О-антиген. Вакцина также выпускается в сухом и жидком виде.

Вакцину получают из надосадочной жидкости бульонной культуры указанного вибриона путем обработки ее формалином. Выделение и очистку антигенов вакцины осуществляют сернокислым аммонием. Холерный токсин превращают в анатоксин при помощи обработки его формальдегидом или смесью сульфата натрия и этилового спирта.

Вакцина обеспечивает у привитых выработку гуморального противохолерного антибактериального и антитоксического иммунитета длительностью не более 6 мес. Вакцинации подлежат взрослые люди и дети старше 7 лет, а также декретированные контингенты лиц, у которых не исключена возможность соприкосновения с возбудителями холеры по роду своей деятельности. Вакцинацию проводят один раз в год. Вакцина холерная применяется для плановой вакцинации и ревакцинации в различных дозах в зависимости от возраста прививаемого (табл. 23).

Таблица 23. Дозы холерной вакцины и возраст прививаемых

Возраст, годы	Доза для вакцинации, мл	Доза для ревакцинации, мл
Старше 18	0,5	0,5
15–17	0,3	0,5
11–14	0,2	0,4
7–10	0,1	0,2

Ревакцинацию проводят только по эпидемиологическим показаниям, но не ранее чем через 3 мес после вакцинации. Во всех случаях вакцинацию проводят не ранее 1 мес после прививок другими вакцинами (для детей до 14 лет — не ранее 2 мес). Вакцину вводят подкожно шприцем в подлопаточную область или безыгольным инъектором в наружную поверхность плеча.

Противопоказаниями к введению вакцины являются: болезни системы кровообращения (декомпенсированные врожденные и

medwedi.ru

приобретенные пороки сердца, острый и подострый септический эндокардит, недостаточность кровообращения II и III стадии, гипертоническая болезнь II и III стадии); аллергические заболевания (бронхиальная астма, ангионевротический отек, сенная лихорадка); болезни крови (гемофилия, злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани); злокачественные новообразования; иммунодефицитные состояния (врожденные и приобретенные).

Временно противопоказана вакцинация людям с гипертермией выше 37,5 °С, беременным, а также лицам, находящимся на лечении по поводу острых инфекционных заболеваний, включая период выздоровления, ревматизма; туберкулеза; острого и хронического нефрита в стадии обострения, острого и хронического гепатита в стадии обострения, инфаркта миокарда. После перенесенных острых и обострения хронических заболеваний вакцинацию проводят не ранее 1 мес после клинического выздоровления, после острого гепатита — не ранее 6 мес, после менингококковой инфекции и инфаркта миокарда — не ранее 12 мес.

Третья **холерная вакцина бивалентная химическая таблетированная** получена из надосадочной жидкости бульонной культуры холерного вибриона штаммов 569 В или 569 (КМ-76) серовара Инаба и 41-го серовара Огава. Вакцина инактивирована формалином, сконцентрирована и очищена с помощью сернокислого аммония.

Одна таблетка вакцины содержит 100 тыс. ЕС холероген-анатоксина и 1000 условных единиц соматического О-антигена. Вакцинацию проводят однократно. В зависимости от возраста одна доза составляет 1–4 таблетки, которые принимают за 1 ч до еды и запивают 1/8–1/4 стакана кипяченой воды.

Продолжительность иммунитета составляет 6 мес. Интервал между приемом таблетированной холерной вакцины и предшествующей вакцинацией другими препаратами должен быть не менее 1 мес.

Препарат слабореактогенный. Лишь в единичных случаях через 1–2 ч посла приема таблеток могут появляться неприятные ощущения в эпигастральной области и нарушение стула.

Противопоказаниями к вакцинации таблетированным препаратом являются: инфекционные и неинфекционные заболевания в остром периоде и хронические заболевания в стадии обострения (вакцинацию проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления или ремиссии); вирусный гепатит; менингококковая инфекция (вакцинацию проводят не ранее чем через 6 мес); болезни крови

и злокачественные новообразования; иммунодефицитные состояния; беременность.

15. Чума

Чума является острой природно-очаговой карантинной инфекцией с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Источником возбудителя чумы служат преимущественно грызуны и зайцеобразные. Передача инфекции осуществляется через блох. Человек может заразиться при разделке туш больных животных. Чувствительность населения к чуме является всеобщей. Особую опасность как источник заражения представляет больной, страдающий легочной формой чумы. Существуют различные клинические формы заболевания: бубонная, септическая, легочная, кишечная. Болезнь характеризуется интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатической системы, сепсисом и высокой летальностью. Возбудитель чумы содержит термостабильный соматический, термолабильный капсульный и более 20 других антигенов. Факторами патогенности являются экзо- и эндотоксины. Лабораторная диагностика основана на биологических, микробиологических, микроскопических и серологических методах исследования (ИФА, РПГА, РНГА и др.). Подтверждением диагноза заболевания являются выделение и идентификация возбудителя. Иммунитет, развивающийся после перенесенного заболевания, не предохраняет от повторного заражения. Иммунизацию населения противочумной вакциной проводят при наличии эпизоотий чумы среди грызунов или возможности завоза инфекции больным человеком.

Отечественная **вакцина чумная живая сухая** представляет собой лиофилизированную культуру вакцинного штамма чумного микроба EV линии НИИЭГ. Вакцина обеспечивает у привитых развитие иммунитета продолжительностью до 1 года. Вакцинацию проводят в плановом порядке и по эпидемиологическим показаниям.

Вакцинацию проводят с 2-летнего возраста однократно, ревакцинацию — через 12 мес после предыдущей прививки. Первичную вакцинацию проводят, как правило, внутрикожно или подкожно. Накожный способ рекомендуется использовать в основном для ревакцинации.

Дозы для вакцинации и ревакцинации приведены в табл. 24.

medwedi.ru

Таблица 24. Дозы живой чумной вакцины и возраст прививаемых

Возраст, годы	Способ введения		
	внутрикожный	подкожный	накожный
14–60	1 доза (300 мл микробных тел) в 0,1 мл	1 доза (300 млн микробных тел) в 0,5 мл	1 доза (3 млрд микробных тел) в 0,15 мл (3 капли)
Старше 60	1/3 дозы взрослого в 0,1 мл	Не прививают	1 доза в 0,15 мл (3 капли)
10–13	1/2 дозы взрослого в 0,1 мл	Не прививают	1 доза в 0,15 мл (3 капли)
7–9	1/3 дозы взрослого в 0,1 мл	Не прививают	2/3 дозы взрослого в 0,1 мл (2 капли)
2–6	1/3 дозы взрослого в 0,1 мл	Не прививают	1/3 дозы взрослого в 0,05 мл (1 капля)
До 2	Не прививают	Не прививают	1/3 дозы взрослого в 0,05 мл (1 капля).

Разведенная вакцина может быть использована в течение 2 ч. Неиспользованную вакцину уничтожают кипячением в течение 30 мин. Категорически запрещается вакцину, разведенную для накожного способа, вводить подкожно и внутрикожно, а разведенную для внутрикожного — подкожно.

Постоянными противопоказаниями к вакцинации являются: любые декомпенсированные заболевания II и III степени, инфаркт миокарда; тяжелые формы стенокардии; активные формы туберкулеза и ревматизма; хронические заболевания почек, печени и желчного пузыря; аллергические заболевания (бронхиальная астма, астматический бронхит, тяжелые экземы, экссудативный диатез и др.); заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.); системные заболевания; тяжелые формы рахита и гипотрофии; резко выраженное состояние инфантилизма.

Временными противопоказаниями являются: заболевания кожи в период клинических проявлений; травмы с остаточными явлениями; эпилепсия с частыми припадками; гидроцефалия в стадии декомпенсации и субкомпенсации; острые инфекционные и неинфекционные заболевания (прививки проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления); инфекционный гепатит; менингококковая инфекция; острый нефрит (прививки проводят не ранее чем через 1 год после выздоровления); хирургические операции (прививки проводят не ранее чем через 2 мес после операции); хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (прививки

проводят в период стойкой длительной ремиссии); лечение стероидами, антиметаболитами, рентгенотерапия (прививки проводят через 6 мес после окончания лечения); беременность и кормление грудью.

Прививки против чумы взрослым проводят не ранее чем через 1 мес, детям до 13 лет — через 2 мес после других профилактических прививок.

Вакцина чумная живая пероральная применяется для профилактики чумы у людей в возрасте от 14 до 60 лет. Противопоказания те же, что и для первого вида вакцин. Таблетку вакцины следует разжевывать, при этом возможны повышение температуры, гиперемия слизистой оболочки полости рта и небольшая болезненность миндалин.

medwedi.ru

17 ГЛАВА ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, НЕ ВОШЕДШИХ В РОССИЙСКИЙ КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК

В некоторых странах в рамках календаря прививок проводится вакцинопрофилактика ветряной оспы, гемофильной инфекции типа b и пневмококковой инфекции. Вакцины против этих инфекций являются кандидатами для внесения в российский календарь прививок.

1. Ветряная оспа

Ветряная оспа вызывается вирусом из группы герпес-вирусов. Инфекция отличается высокой степенью контагиозности. Болеют люди всех возрастов, наиболее часто дети в возрасте 1–7 лет. Особенно тяжело болезнь протекает у лиц с иммунодефицитами, у получивших длительную иммунодепрессивную терапию и гематоонкологических больных. В России массовая вакцинация против ветряной оспы не проводится, в то время как в США она входит в календарь прививок. Существуют зарубежные вакцины против ветряной оспы: бельгийская **VARILRIX**, французская **B.3.BAK** и др.

2. Гемофильная инфекция типа b

Гемофильная инфекция типа b является причиной ряда гнойных заболеваний: пневмонии, острого эпиглотсита, гнойного менингита у детей от 3 мес до 6 лет, которая часто приводит к серьезным неврологическим осложнениям и летальному исходу. Гемофильная палочка может также вызывать перикардиты, эндокардиты, перитониты и другие гнойно-септические заболевания. Заражение гемофильной палочкой происходит воздушно-капельным путем.

Вакцина включена в календари профилактических прививок США, Канады, Англии, Германии и других стран. ВОЗ ставит задачу снижения заболеваемости гемофильной инфекцией во всем мире ниже 1:100 000 к 2010 г. По неполным данным, заболеваемость гемофильной инфекцией в России невелика, что объясняется, вероятно, естественной иммунизацией детей в дошкольных учреждениях.

Однако в последние годы ситуация меняется и встает вопрос о необходимости вакцинации детей против этой инфекции.

В России зарегистрирована вакцина против гемофильной инфекции типа b **АКТ-ХИБ** фирмы Авентис Пастер (Франция). Вакцина представляет собой полисахарид, конъюгированный со столбнячным анатоксином, она не содержит ни консерванта, ни антибиотика. Вакцина предназначена для иммунизации детей, начиная с 2 мес по 1–3 инъекции на курс вакцинации. Иммунитет развивается через 2 нед после окончания вакцинации у 95% привитых. Антитела обнаруживаются в крови в течение 4 лет.

Побочные реакции на вакцину выражены слабо и проявляются гиперемией и уплотнением в месте ее введения, температура выше 38,0 °С развивается не более чем у 1% привитых.

Вакцина не имеет специальных противопоказаний, ее не вводят при повышенной чувствительности к компонентам вакцины, высокой температуре и острых инфекционных заболеваниях.

3. Пневмококковая инфекция

Пневмококковая инфекция, вызываемая *Str. pneumoniae*, является одной из главных причин пневмонии, отита и менингита. Ежегодно от этой инфекции в мире погибает более 1 млн человек. Трудность создания пневмококковых вакцин заключается в большом (не менее 83) количестве серотипов возбудителя. Зарегистрированная в России вакцина **Пневмо 23** (фирма Авентис Пастер, Франция) включает в себя основные серотипы пневмококков. Полисахаридные вакцины обладают слабой иммуногенностью у детей в ранние сроки их жизни.

Пневмо 23 применяется с целью защиты детей с 2-летнего возраста. Вакцина используется для вакцинации лиц с асплением и удаленной селезенкой, ликвореей, лимфогранулематозом, гемоглобинопатиями, нейтропенией, ВИЧ-инфицированных, с хронической почечной недостаточностью, болезнями сердца, диабетом и другими состояниями, предрасполагающими к пневмококковой инфекции. Показана также вакцинация взрослых с хроническими заболеваниями, нарушениями иммунного статуса, табачной и алкогольной зависимостью, а также пожилых лиц, живущих в интернатах.

Прививку проводят однократно подкожно или внутримышечно, прививочная доза составляет 0,5 мл для всех возрастов.

medwedi.ru

Ревакцинируют не чаще чем через 3 года. Антитела сохраняются 5–8 лет после вакцинации. Местные реакции на введение вакцины сопровождаются покраснением и болезненностью в месте инъекции. Осложнения встречаются редко, возможны сыпь и повышение температуры в 1-е сутки после прививки. К противопоказаниям относятся повышенная чувствительность к компонентам вакцины и острые инфекции. Вакцинация беременных возможна только в III триместре.

Существуют также **конъюгированные пневмококковые вакцины**, в состав которых входят капсулярные полисахариды меньшего количества серотипов пневмококка: 7-валентная (США), 8-валентная (Финляндия), 9-валентная (Южная Африка). В качестве белкового носителя использован нетоксичный мутант дифтерийного токсина CRM197.

4. Синегнойная инфекция

Синегнойная палочка является одной из наиболее частых причин внутрибольничных инфекций в реанимационных, хирургических и ожоговых отделениях. Для профилактики этих инфекций и иммунизации доноров с целью получения антисинегнойной плазмы применяют **поливалентную корпускулярную инактивированную жидкую синегнойную вакцину** отечественного производства. Препарат представляет собой смесь убитых эктерицидом культур 7 штаммов синегнойной палочки, которые относятся к наиболее часто встречающимся серогруппам. 1 мл препарата содержит 1 млрд микробных клеток.

Вакцина применяется для иммунизации больных с большими повреждениями мягких тканей и внутренних органов, с обширными послеоперационными ранами, ожогами, острой легочной деструкцией, больных группы риска с дефицитом иммунной системы, подлежащих пересадке органов и тканей, операции по поводу злокачественных новообразований, и при лучевой терапии. Вакцину вводят подкожно в подлопаточную область троекратно в дозе 0,5 мл с интервалом между инъекциями 7 дней.

В течение 24–48 ч после введения вакцины могут появиться местная гиперемия и болезненность, а в течение 12–24 ч — повышение температуры до 37,5 °С. Введение препарата необходимо прекратить при сохранении температуры выше 38 °С в течение 24 ч, развитии инфильтрата на месте инъекции диаметром более 20 мм,

появлении лимфангитов и лимфаденитов, сохраняющихся в течение 24–48 ч после прививки.

Кроме корпускулярной вакцины, для тех же целей применяют **анатоксин синегнойной палочки,** который представляет собой обезвреженный формалином и нагреванием экзотоксин А, подвергнутый последующей очистке с помощью ультрафильтрации и сорбции на гидроксиде алюминия.

Анатоксин предназначен для профилактики синегнойной инфекции у больных старше 14 лет и вакцинации доноров для получения иммунной плазмы. Препарат вводят двукратно подкожно в подлопаточную область в дозах 0,5 и 1 мл с интервалом 14 дней.

У 5% привитых возможно появление местных реакций в виде гиперемии и уплотнения диаметром до 15 мм, сохраняющихся 48–72 ч. Общие реакции, как правило, отсутствуют. Противопоказаниями к вакцинации являются острые инфекционные заболевания, а также хронические и аллергические болезни в стадии обострения.

Кроме того, применяется отечественная **вакцина стафило-протейно-синегнойная адсорбированная жидкая,** которая представляет собой комплекс сорбированных на гидроокиси алюминия очищенных концентрированных анатоксинов стафилококка и синегнойной палочки, цитоплазматического антигена стафилококка и химической протейной вакцины. Введение вакцины стимулирует фагоцитарную активность клеток и образование антител к 3 видам микроорганизмов. Препарат предназначен для профилактики гнойно-септических осложнений у больных в возрасте от 18 до 60 лет. Двукратную иммунизацию (подкожно с интервалом 14–20 дней) проводят больным с обширными травмами и больным, готовящимся к плановым оперативным вмешательствам. Противопоказаниями являются острые инфекционные, хронические и аллергические заболевания в стадии обострения. У 15% привитых могут появиться гиперемия и уплотнение диаметром до 15 мм, которые сохраняются 48–72 ч. Возможны аллергические реакции в течение 30 мин после вакцинации.

Для иммунотерапии синегнойной инфекции применяют **специфическую иммунную плазму человека.**

5. Стафилококковые инфекции

Отечественный **стафилококковый анатоксин очищенный адсорбированный** применяют для профилактики стафилококковых инфекций у лиц с повышенным риском заболевания: промышленных

medwedi.ru

и сельскохозяйственных рабочих, подвергающихся частому травматизму, плановых хирургических больных (детей старше 1 года и взрослых), а также для иммунизации доноров с целью получения антистафилококковой плазмы и антистафилококкового иммуноглобулина.

Противопоказаниями являются острые инфекционные и неинфекционные заболевания нестафилококковой патологии, обострение хронических заболеваний, бронхиальная астма, тяжелые аллергические заболевания системы крови, злокачественные новообразования.

В первые 2 сут после введения анатоксина возможны повышение температуры тела, гиперемия и инфильтрат в месте введения. Анатоксин нельзя сочетать с введением сывороточных антистафилококковых препаратов. Вводят анатоксин по 0,5 мл подкожно в область нижнего угла лопатки.

Для специфической иммунотерапии применяют большой набор отечественных стафилококковых препаратов: стафилококковую вакцину корпускулярную, стафилококковую вакцину химическую сухую, стафилококковый антифагин, стафилококковый анатоксин жидкий, вакцину ВП-4, содержащую стафилококковый компонент, а также гомологичный иммуноглобулин антистафилококковый жидкий и антистафилококковую иммунную плазму человека. Кроме того, из иммунобиологических препаратов для лечения стафилококковой инфекции широко применяются бактериофаги.

6. Сыпной тиф

Сыпной тиф является острой трансмиссивной инфекционной болезнью, вызываемой риккетсиями Провачека. Вошь заражается при укусе больного человека, а заражение человека происходит при попадании контаминированных риккетсиями фекалий вшей в зудящие ранки их укуса. Различают две формы сыпного тифа: эпидемический (вшивый) и рецидивный (болезнь Брилла). Социальные потрясения и катастрофы, как правило, сопровождаются эпидемиями болезни.

Заболевание развивается остро: повышается температура до 39–40 °С на 3–4-й день заболевания, появляются головная боль, бессонница, розеолезно-петехиальная сыпь. Постинфекционный иммунитет длительный, однако возможны рецидивы (болезнь Брилла). Лабораторная диагностика основана на обнаружении

антител в сыворотке крови больного с помощью реакции агглютинации риккетсий, РСК, РНГА и др.

Вакцина Е сыпнотифозняя комбинированная живая сухая представляет собой взвесь риккетсий Провачека авирулентного штамма Мадрид Е, выращенных в ткани желточных мешков куриных эмбрионов, в комбинации с растворимым антигеном из риккетсий Провачека вирулентного штамма Брейиль. Вакцину выпускают в лиофилизированном виде по 20 прививочных доз в ампуле с 0,9% раствором хлорида натрия. Вакцину применяют по эпидемиологическим показаниям. Прививают лиц в возрасте 16–60 лет.

Введение 0,25 мл вакцины подкожно в подлопаточную область спины вызывает образование стойкого иммунитета. Ревакцинацию в дозе 0,25 мл вакцины проводят 1 раз в 2 года при отсутствии в сыворотке крови привитых специфических антител.

Противопоказаниями к вакцинации являются: выраженные сердечно-сосудистые заболевания; острые и хронические заболевания почек; туберкулез; беременность свыше 3 мес, период кормления грудью; язвенная болезнь; выраженная гипертония; клинически выраженные острые заболевания; болезни эндокринной системы; иммунодефицитные состояния.

7. Японский энцефалит

Японский энцефалит — зоонозная арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется лихорадкой, тяжелым менингоэнцефалитом, токсическим синдромом и высокой летальностью. Ежегодно регистрируется более 50 000 случаев японского энцефалита и приблизительно 4000 летальных исходов этого заболевания. Постинфекционный иммунитет очень стойкий, вероятно, пожизненный. Источником и резервуаром РНК-содержащего вируса японского энцефалита являются грызуны, домашние животные и птицы.

Вакцина против японского энцефалита культуральная сорбированная инактивированная жидкая содержит вирус японского энцефалита (штамм Пекин-1), полученный в первичной культуре клеток почек сирийских хомяков. Вакцина инактивирована формалином, сорбирована на геле гидроксида алюминия и содержит консервант — формальдегид в концентрации 0,01%.

Препарат предназначен для профилактики японского энцефалита у лиц с 16-летнего возраста. Вакцину вводят подкожно трижды

medwedi.ru

в объеме 1,5 мл. Первый интервал между инъекциями составляет 7–10 дней, второй — не менее 60 дней. Ревакцинацию проводят по показаниям однократно дозой 1,5 мл не ранее чем через 1 год после цикла вакцинации. Для экстренной профилактики вакцинация может быть ограничена 2 прививками с интервалом 7–10 дней с последующей ревакцинацией через 1 год дозой 1,5 мл. Курс вакцинации должен быть завершен не менее чем за 2 нед до выезда в очаг инфекции.

У 5% привитых могут появиться местные реакции с гиперемией и инфильтратом до 50 мм, которые сохраняются не более 72 ч. К общим реакциям относится повышение температуры до 37,5 °С и аллергические реакции. Противопоказаниями к вакцинации являются острые заболевания, хронические болезни в стадии обострения, аллергические и онкологические заболевания, болезни крови и вторая половина беременности. Прививки против японского энцефалита проводят не ранее чем через 1 мес после вакцинации против других инфекций.

Для иммунотерапии японского энцефалита применяют **специфический гетерологичный иммуноглобулин,** приготовленный из сыворотки лошади.

18 ГЛАВА ВАКЦИНЫ БУДУЩЕГО

Различают несколько поколений вакцин. К препаратам первого поколения относятся вакцины, основу которых составляют живые ослабленные или убитые (инактивированные) вакцины. Это корпускулярные вакцины. Препаратами второго поколения являются вакцины, состоящие из отдельных фракций возбудителей или их продуктов. К ним относятся так называемые химические вакцины и анатоксины. Третье поколение препаратов составляют рекомбинантные векторные вакцины. Наконец, к вакцинам четвертого поколения, еще не внедренным в практику здравоохранения, относятся пептидные синтетические, антиидиотипические вакцины, вакцины из ДНК, вакцины, содержащие продукты генов ГКГ и полученные на трансгенных растениях.

Долгосрочные планы разработки новых вакцин, как правило, не осуществляются в полном объеме. Многие кандидаты в вакцины не выдерживают лабораторных и клинических испытаний. За 1–2 года мировая медицинская практика приобретает по одной новой вакцине, не считая различные варианты усовершенствованных вакцин.

Современная вакцинология основывается на изучении клеточных и молекулярных механизмов развития иммунитета, использовании точных параметров структуры антигенов и кодирующих их генов, применении компьютерного анализа при подборе потенциальных эпитопов.

1. Новые вакцины ближайшего будущего

В ближайшие годы следует ожидать появления российской вакцины для профилактики краснухи, комплексной вакцины против кори, паротита и краснухи, бесклеточной коклюшной вакцины, а также вакцин для профилактики цитомегаловирусной инфекции, гемофильной и пневмококковой инфекций. Имеется необходимость в разработке хламидийной вакцины и вакцины против *Helicobacter pylori*, в создании эффективных вакцин для

medwedi.ru

профилактики грибковых и паразитарных болезней, диарейных заболеваний, вызванных ротавирусами, шигеллами, энтеротоксигенными *E. coli*, вакцин против респираторного синцитиального вируса и вируса парагриппа. В мире нет вакцин против приобретенного иммунодефицита человека и онкологических болезней.

Следует подчеркивать тесную связь между инфекционными, прежде всего вирусными, заболеваниями и онкологическими болезнями, между вирусами гепатитов В и С и первичным раком печени, между вирусом герпеса (серотип 2) и раком шейки матки. Иммунизация против инфекций, вызванных этими вирусами, является одновременно профилактикой онкологических заболеваний.

Вакцины против СПИДа. После регистрации первых случаев СПИДа прошло всего 20 лет, за это время от СПИДа погибло 22 млн человек. Сейчас в мире насчитывается 40 млн инфицированных ВИЧ или больных СПИДом.

В 1989 г. в нашей стране была создана специализированная служба по профилактике и борьбе с ВИЧ-инфекцией, включающая центральные, региональные, территориальные центры борьбы со СПИДом, диагностические лаборатории и кабинеты анонимного обследования. Принятый закон о профилактике СПИДа и разработанная целевая программа «Анти-СПИД/ВИЧ» направлена прежде всего на прерывание механизмов передачи ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция является одной из немногих инфекций, непосредственно повреждающих иммунную систему, и единственным заболеванием с избирательным поражением CD4-хелперов. Кроме Т-лимфоцитов, клетками-мишенями для ВИЧ являются некоторые субпопуляции В-клеток, макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, М-клетки, клетки микроглии. При ВИЧ-инфекции возникает истощение иммунной системы с нарушением иммунного надзора за возникновением сопутствующих болезней, при которых состояние иммунной системы имеет первостепенное значение. До сих пор не установлено соотношение гуморальных и клеточных факторов, участвующих в формировании иммунитета против СПИДа.

В отдельных странах циркулируют разные виды вируса СПИДа. Всего насчитывается 10 видов, отличающихся друг от друга по генотипам и антигенному составу. У вируса, вызывающего СПИД, существуют 2 основных вида антигенов (gp41 и gp120). Антиген gp41 находится глубоко в мембране вируса, другой (gp120) располагается на поверхности вируса, прикрывая антиген gp41.

При создании вакцин против СПИДа испробованы многочисленные антигены: инактивированные вирусы, субъединичные антигены, белки gp120 и gp160, рекомбинантные антигены на основе вируса осповакцины, аденовирусы, синтезирующие одновременно несколько антигенов ВИЧ, и др.

В эксперименте на животных не удается получить надежный иммунитет к вирусу иммунодефицита с помощью вакцин. Они обеспечивают защиту только части животных, уменьшая вирусемию и удлиняя интервал между заражением и развитием заболевания. В опытах на обезьянах и исследованиях на людях обнаружено появление нейтрализующих антител, а в некоторых случаях — выработка цитотоксических клеток, специфичных для ВИЧ. Необходим, вероятно, целый комплекс различных антигенных детерминант, обеспечивающих развитие стойкого гуморального и клеточного иммунитета против ВИЧ. По-прежнему нет хорошей модели для испытания соответствующих вакцин.

Вакцины против ВИЧ-инфекции разрабатываются во многих странах. Два десятка вакцин находятся на разных стадиях клинических испытаний. Среди них белковые вакцины на основе gp120, ДНК-вакцины, рекомбинантные вакцины, вакцины с использованием вирусных и бактерийных векторов (вирус оспы канарейки, сальмонеллы и др.), российская вакцина, содержащая адъювант полиоксидоний. Вируснейтрализующие антитела образуются преимущественно к белковым/пептидным вакцинам, а клеточный иммунитет — к векторным и ДНК-вакцинам.

Вакцины против ВИЧ-инфекции должны быть направлены на профилактику, лечение заболевания и прекращение передачи вируса между людьми. К сожалению, еще не разработаны международные требования к таким вакцинам, хотя сейчас существует много неясных и трудных вопросов, особенно в области возможных механизмов действия вакцин, стандартизации и контроля вакцин при их доклинических и клинических испытаниях.

Возможно, первые вакцины против ВИЧ-инфекции будут вызывать только эффект стерилизации с освобождением организма от вируса. Кроме того, профилактическая эффективность вакцин против ВИЧ-инфекции может оказаться низкой (40–60%), но, несмотря на это, такие вакцины могут быть зарегистрированы.

При создании и проверке вакцин необходимо учитывать субтипы вирусов, циркулирующих в стране, иметь стандартные методы оценки свойств вакцин, особенно их иммуногенной активности,

medwedi.ru

стандартные и высокочувствительные методы диагностики (ПЦР и др.). Главным преимуществом кандидатов в вакцины против СПИДа будет их способность вызывать клеточный иммунный ответ и мукозальный иммунитет.

При клинических испытаниях вакцин следует:

- определять у вакцинированных людей уровень CD4-лимфоцитов, который является хорошим прогностическим признаком;
- исследовать персистенцию вируса у пациентов, участвующих в испытаниях;
- использовать не менее 2 методов определения антител, прежде всего метод обнаружения вируснейтрализующих антител;
- оценивать уровень клеточного иммунитета, например, по количеству цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов.

Для борьбы со СПИДом и сопутствующими заболеваниями исключительное значение имеют повышение уровня профессиональных знаний у врачей всех специальностей и правильное проведение мероприятий по профилактике заболеваний, усугубляющих развитие СПИДа. Гарантией успешной борьбы со СПИДом является строгое соблюдение всех рекомендаций и требований нормативных документов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции.

В России проходит первую фазу ограниченных клинических испытаний полимер-белковая рекомбинантная конъюгированная с полиоксидонием жидкая вакцина (ВИЧРЕПОЛ).

Вакцина против малярии крайне необходима, особенно для южных регионов Африканского континента. В мире ежегодно регистрируются 300 млн случаев малярии и 1 млн смертельных исходов от этого заболевания. На трех стадиях испытаний находятся несколько вариантов вакцины против малярии, включая ДНК-вакцину. Любая из этих вакцин будет принята, если ее эффективность будет составлять хотя бы 50%.

Респираторный синцитиальный вирус поражает нижние отделы дыхательного тракта и часто вызывает пневмонии и бронхиолиты. Ежегодно болеет 64 млн детей, из них 160 тыс. случаев заканчивается летально. Вакцина, приготовленная из убитых формалином вирусов, оказалась неэффективной. Более того, при контакте с живым вирусом у вакцинированных людей развивались более тяжелые формы болезни по сравнению с заболеваниями у непривитых лиц. Предполагается, что профилактической эффективностью могут обладать живые аттенуированные вакцины.

Расширение сферы обитания комаров-переносчиков **вируса геморрагической лихорадки денге** сопровождается увеличением заболеваемости лихорадкой. В настоящее время эта инфекция распространена в более чем 100 странах, в мире ежегодно насчитывается около 50 млн случаев лихорадки денге, летальные исходы регистрируются редко. Разрабатываются различные виды вакцин: аттенуированные, рекомбинантные, субъединичные, ДНК-вакцины. Появление вакцины на рынке ожидается через 7–10 лет.

Диарея, вызываемая энтеротоксигенными штаммами *E. coli*, является причиной гибели 2 млн людей ежегодно. Предпринимаются попытки разработать антидиарейную моновакцину и комбинированную векторную вакцину, направленную одновременно против *E. coli* и шигелл.

От ротавирусной диареи погибает ежегодно 500–600 тыс. человек. В развивающихся странах ротовирус является причиной смертельных исходов у ¼ детей, страдающих диареей. Во многих странах разрабатываются вакцины против ротавирусной инфекции на основе аттенуированных штаммов вируса для перорального введения.

В мире 91 млн людей инфицированы **возбудителями дизентерии**, ежегодно от дизентерии умирают 605 тыс. людей. Среди разрабатываемых вакцин наиболее эффективными считаются те, которые содержат много субтипов возбудителей дизентерии.

Имеется необходимость в разработке и внедрении в практику вакцин против паразитов, вызывающих **лейшманиоз** и **шистосомоз**. Лейшманиозом страдают в мире 12 млн человек, ежегодно регистрируется 41 тыс. смертельных исходов от этого заболевания. В отношении шистосомоза эти цифры составляют соответственно 200 млн и 11 тыс. Несколько вариантов вакцин против этих заболеваний находятся на разных стадиях испытаний.

По частоте возникновения рак шейки матки, вызываемый **вирусом папилломатоза**, стоит на 3-м месте после рака груди и прямой кишки. 630 млн людей заражены вирусом папилломатоза, ежегодно возникает около 500 тыс. новых случаев заболевания, количество летальных исходов составляет 280 тыс. в год. Разрабатывается несколько вариантов лечебных и профилактических вакцин, большинство из которых составляют рекомбинантные вакцины.

2. Новые комбинированные вакцины

В практике здравоохранения имеется два десятка комбинированных вакцин. Их можно разделить на две группы. Комбинированная

medwedi.ru

вакцина первой группы содержит антигены вакцинных штаммов разных возбудителей, вакцина второй группы состоит из антигенов разных серотипов одного и того же возбудителя. К первой группе комбинированных вакцин относятся АКДС-вакцина, дивакцина (корь, паротит), тривакцина (корь, паротит, краснуха), вакцина против гепатитов А и В и более сложные вакцины (АКДС-вакцина + инактивированная вакцина против полиомиелита, АКДС-вакцина + вакцина против гепатита В и др.). Вторую группу комбинированных вакцин составляют трехвалентная полиомиелитная вакцина, менингококковые вакцины из 2–4 серотипов менингококка, пневмококковая вакцина из 23 серотипов пневмококка, комплексные вакцины из условно-патогенных микроорганизмов и др.

Разработка новых комплексных вакцин имеет важное значение для решения медицинских, социальных и экономических проблем вакцинопрофилактики. Число новых комбинированных вакцин, применяемых для профилактики инфекционных болезней, быстро увеличивается. Лишь за последние 5 лет мировая вакцинопрофилактика приобрела около десятка новых комплексных вакцин, состоящих из различных комбинаций АКДС-вакцин, вакцин против гепатитов А и В, полиомиелита, гемофильной и менингококковой инфекций. Некоторые из предложенных комплексных вакцин содержат антигены, обеспечивающие развитие иммунитета к 5–6 видам инфекций. Наиболее сложные комплексные вакцины представляют собой сочетание АКДС с инактивированной поливакциной и вакцинами против инфекций, вызываемых вирусом гепатита В и гемофильной палочкой типа b.

Создание многокомпонентных вакцин способствует:

- упрощению календаря прививок и сокращению числа прививок;
- уменьшению частоты возникновения побочных реакций и поствакцинальных осложнений;
- сокращению числа амбулаторных приемов и вызовов;
- сокращению расходов на упаковки, ампулы, шприцы и др.;
- решению этических проблем, связанных с необходимостью многократного введения вакцин.

На основании многолетних исследований комплексных вакцин можно сформулировать основные положения по конструированию и свойствам таких вакцин.

1. Комплексные вакцины могут быть получены при многих сочетаниях однотипных и разнотипных моновакцин (живых, убитых,

химических и др.). Наиболее совместимыми и эффективными являются вакцины, сходные по физико-химическим свойствам, например белковые, полисахаридные, живые вирусные вакцины и др.

2. Теоретически количество компонентов в ассоциированных вакцинах может быть неограниченным.

3. Сильные в иммунологическом отношении антигены могут угнетать активность слабых антигенов. Это зависит не от числа антигенов, а от их свойств. При введении комплексных препаратов могут происходить запаздывание и быстрое угасание иммунного ответа на отдельные компоненты по сравнению с ответом на моновакцины.

4. Дозы слабых антигенов в вакцине должны быть выше по сравнению с дозами других компонентов. Возможен и другой подход, который заключается в снижении доз сильных антигенов с максимального уровня до среднеэффективного.

5. В некоторых случаях наблюдается феномен синергии, когда один компонент вакцины стимулирует активность другого антигенного компонента.

6. Иммунизация комплексной вакциной существенно не влияет на интенсивность иммунного ответа на введение других вакцин при условии соблюдения определенного промежутка времени после вакцинации комплексным препаратом.

7. Побочная реакция организма на ассоциированную вакцину не является простой суммой реакций на моновакцины. Реактогенность комплексной вакцины может быть равной, несколько выше или ниже таковой отдельных вакцин.

Таким образом, существующая теоретическая база и накопленный опыт позволяют ожидать появления сложных вакцин из многих видов антигенов, среди которых могут быть традиционные комплексные вакцины в сочетании с антигенами гемофильной палочки типа b, респираторно-синцитиального, парагриппозного вирусов, микобактерий туберкулеза, менингококков, пневмококков и других возбудителей инфекций.

Вместе с тем первичный энтузиазм в создании сложных вакцин несколько остыл. В разработке и применении многокомпонентных вакцин имеются трудности, среди которых можно отметить следующие:

- Возможность конкуренции и интерференции антигенных компонентов вакцины.

medwedi.ru

- Физико-химическая несовместимость некоторых антигенов, стабилизаторов, консервантов, адъювантов и других составных частей вакцины.
- Недостаточная стабильность сложных комбинаций из антигенов.
- Различная длительность приобретенного иммунитета к отдельным компонентам комплексной вакцины, что препятствует определению оптимального интервала между повторными введениями комбинированной вакцины.
- Экспериментальные разработки и клинические испытания комплексных вакцин являются трудоемкими, длительными и дорогостоящими.
- Лабораторный контроль комплексных вакцин сложнее, чем контроль моновакцин. Возможны большие материальные потери в случае производственного или рекламационного брака одного из компонентов сложной вакцины.
- Не все комплексные вакцины пригодны для любой страны. Особенности эпидемиологической ситуации в отдельных странах требуют применения особых сочетаний моновакцин. Свои комбинации моновакцин нужны для вакцинации отдельных возрастных контингентов населения и групп риска.

Технические, экономические и другие трудности в создании вакцин будут ограничивать дальнейшее увеличение количества антигенных компонентов в вакцинах и числа комплексных вакцин. Для создания комплексных вакцин будут широко использоваться новые технологии, в первую очередь генные технологии и генная вакцинация. Перспективным направлением является разработка своеобразных комбинированных вакцин, содержащих нужные антигены и различные цитокины, которые являются естественными регуляторами иммунного ответа. Такие вакцины могут быть получены не только путем простого смешивания компонентов, но и с помощью генной инженерии (живые векторные вакцины, рекомбинантные, растительные вакцины и др.).

3. Мукозальные и накожные вакцины

Такие вакцины вводят через естественные пути проникновения инфекционных агентов в организм. Кожа и слизистые оболочки отличаются богатыми клетками, принимающими участие в фагоцитозе, переработке антигенного материала и представлении

антигена Т-клеткам. Хорошо развитая сеть лимфатических сосудов и региональных лимфатических узлов обеспечивает быстрое формирование иммунитета.

К мукозальным вакцинам относятся энтеральные вакцины, разработка которых идет по трем направлениям: использование per os обычных вакцин, применяемых парентерально, конструирование специальных вакцин и использование адъювантов или носителей.

Один из подходов к созданию новых вакцин заключается в разработке средств, препятствующих колонизации возбудителей инфекционных заболеваний на поверхности слизистых оболочек. Основу таких вакцин может составить белок-адгезин, который находится на концах пилей — специальных волосков, с помощью которых бактерии прикрепляются к поверхности слизистой оболочки. Введение такого адгезина сопровождается образованием антител, которые препятствуют колонизации бактерий и развитию инфекционного процесса. Такой же эффект наблюдается при введении готовых антител.

Эффективность оральной холерной вакцины зависит от иммуногенных свойств холерного токсина (CT), его нетоксической пентамерной субъединицы (CT-B). CT-B имеет перекрестные антигенные свойства с термолабильным токсином (LT-B) энтеротоксигенных *E. coli*. Иммунногенная активность CT-B и LT-B объясняется их способностью связываться с рецепторами поверхности слизистой оболочки. На основе этих субъединиц разрабатываются вакцины для профилактики холеры и диареи, вызванной токсигенными штаммами *E. coli.*

Вместе с тем субъединицы можно использовать как носители и средство доставки других видов антигенов. Принцип создания таких мукозальных вакцин заключается в связывании (химически или генетически) антигенов или их пептидов с CT-B или LT-B. Сам антиген (или его пептид) в чистом виде при оральном способе введения может и не работать, но его конъюгат с носителем вызывает сильную иммунную реакцию не только в месте его введения, но и на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, урогенитального тракта и др.) и в лимфоидной ткани, не связанной непосредственно со слизистой оболочкой.

Механизм действия субъединиц токсина неизвестен. Они способствуют трансмукозному транспортированию антигена, стимулируют процессы расщепления и распознавания антигена, обеспечивая тем самым интенсивный синтез специфических IgA и IgG.

medwedi.ru

В практике здравоохранения применяются две вакцины, которые могут быть отнесены к разряду мукозальных: живая полиомиелитная вакцина, вводимая per os, и живая гриппозная вакцина, вводимая интраназально. В эксперименте на животных испытаны с положительным результатом мукозальные вакцины с антигенами пневмококка, вируса простого герпеса, вируса *Sendai*. Вакцины вызывали интенсивное образование IgA-антител, которые обнаруживались не только в секрете слизистой оболочки, но и в сыворотке крови.

Перспективным направлением в создании мукозальных вакцин является использование живых векторных вакцин на основе *Salmonella tythimurium*, которые вызывают не только гуморальный, но и клеточный иммунитет.

Особую группу составляют вакцины, предназначенные для транскутанной иммунизации. Ее можно осуществить с помощью накожной аппликации пластыря, содержащего антиген. Антиген проникает через кожу в течение 15 мин после аппликации и вызывает образование антител к многим возбудителям инфекционных заболеваний: холере, столбняку, дифтерии, гриппу, бешенству и др.

Известно, что оральное введение антигена является эффективным способом получения толерантности к различного вида антигенам и гаптенам, особенно к тем, которые вызывают клеточные иммунные реакции. На этом основании сделаны попытки создания мукозальных вакцин для предупреждения и подавления воспалительных реакций, ГЗТ, аутоиммунных поражений. Показана возможность получения таких «вакцин» при взаимодействии СТ-В с основным белком миелина, инсулином, коллагеном II и тимоцитами. «Вакцины» предотвращали развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита, аутоиммунного диабета, артрита и реакции отторжения трансплантата. Таким образом, мукозальные вакцины индуцируют активную продукцию антител, особенно IgA, но способны подавлять клеточные реакции, что можно использовать для подавления аллергических, аутоиммунных поражений и феномена отторжения пересаженной ткани.

При интраназальной вакцинации людей рекомбинантным СТ-В в секретах слизистых оболочек и сыворотке крови появляются IgA- и IgG-антитела в высоких титрах. На введение больших доз антигена могут возникать побочные реакции: профузное выделение секрета из носа, зуд, чиханье.

4. Микрокапсулированные вакцины

Для получения таких вакцин используются биодеградирующие микросферы, которые, с одной стороны, предохраняют антиген от вредного влияния окружающей среды, а с другой — распадаются и освобождают антиген в заданное время.

Микрокапсулы состоят из нетоксичных неантигенных полимеров лактида или гликолида или их сополимеров. Микросферы могут быть разной величины, максимальный диаметр обычно не превышает 10 мкм. Вакцины можно вводить любым способом (парентерально, орально, интраназально и др.).

В экспериментальных условиях испытано несколько десятков таких вакцин. С помощью микросфер можно проводить комплексную вакцинацию против нескольких инфекций одновременно: каждая капсула может содержать несколько антигенов, а для иммунизации можно брать смесь различных микрокапсул. Таким образом, микрокапсулирование позволяет значительно сократить количество инъекций при вакцинации. Кроме того, сами микрокапсулы обладают выраженным адъювантным свойством. Это позволяет уменьшить дозы вводимых антигенов.

Требуют дальнейшего исследования стабилизация микрокапсулированных вакцин, утилизация деградирующих полимеров и возможности использования непарентеральных способов иммунизации.

5. Генно-инженерные вакцины

Рекомбинантная технология совершила прорыв в создании принципиально новых вакцин. Принцип создания генно-инженерных вакцин заключается в том, что в геном живых аттенуированных вирусов, бактерий, дрожжей или клеток эукариотов встраивается ген, кодирующий образование протективного антигена того возбудителя, против которого будет направлена вакцина.

В качестве вакцин используются сами модифицированные микроорганизмы или протективный антиген, образующийся при их культивировании в условиях in vitro. В первом случае иммунный ответ направлен не только против продуктов встроенного гена, но и на носитель вектора.

Примером рекомбинантной вакцины, состоящей из готового антигена, является вакцина против гепатита В, а примером векторных вакцин, антигены которых образуются in vivo, является

medwedi.ru

антирабическая вакцина. Она получена на основе осповакцины и нашла широкое применение в профилактике бешенства среди диких животных с помощью приманки, содержащей эту вакцину.

Для создания векторных живых вирусных вакцин используют аттенуированный ДНК-содержащий вирус, в геном которого встраивается необходимый предварительно клонированный ген. Вирус, носитель вектора, активно размножается, а продукт встроенного гена обеспечивает формирование иммунитета. Вектор может содержать несколько встроенных генов, отвечающих за экспрессию соответствующих чужеродных антигенов. Экспериментальные векторные вакцины на основе вируса осповакцины получены к ветряной оспе, гриппу А, гепатитам А и В, малярии, простому герпесу. К сожалению, вакцины испытаны преимущественно на животных, которые устойчивы к большинству из этих инфекций.

Рекомбинантный продукт не всегда имеет ту же структуру, что и естественный антиген. Иммуногенность такого продукта может быть сниженной. Естественные вирусные антигены в клетках эукариотов подвергаются гликозилированию, что повышает иммуногенность таких антигенов. В бактериях гликозилирование отсутствует или оно происходит не так, как в клетках высших эукариотов. У низших эукариотов (грибов) посттрансляционные процессы занимают среднее положение.

Разработчик генно-инженерной вакцины должен представить данные о стабильности системы экспрессии антигена во время хранения рабочего банка клеток. При наличии изменений в посевной культуре, которые могут сопровождаться перестройкой, делецией или вставками нуклеотидов, необходимо определить нуклеотидную последовательность, исследовать пептидные карты и последовательность концевых аминокислот генно-инженерного продукта. Использование рестриктазного картирования в сочетании с изучением маркеров, кодируемых вектором (чувствительность к антибиотикам и др.), может указать на появление изменений в структуре вектора.

Принципы создания бактериальных рекомбинантных вакцин аналогичны. Важными этапами являются клонирование генов и получение мутантных генов, кодирующих иммуногенные, но не токсические формы антигена. Клонированы гены для дифтерийного и столбнячного токсинов, токсина синегнойной палочки, сибиреязвенного, холерного, коклюшного, шигеллезного токсинов. Предпринимаются попытки получить рекомбинантные вакцины против гонореи и менингококковой инфекции.

В качестве носителя бактериального вектора используется БЦЖ, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella tythimurium*. Кишечная группа возбудителей перспективна для разработки энтеральных вакцин. Живые рекомбинантные вакцины, введенные через рот, имеют короткий период жизни, но способны за этот период вызвать стойкий иммунитет. Возможно создание многокомпонентных вакцин для одномоментной профилактики против нескольких диарейных инфекций. Бактериальные векторные вакцины, в отличие от вирусных, можно контролировать с помощью антибиотиков. Прошли экспериментальную проверку оральные вакцины против гепатита В и малярии.

В перспективе предполагается использовать векторы, в которые встроены не только гены, контролирующие синтез протективных антигенов, но и гены, кодирующие различные медиаторы иммунного ответа. Получены рекомбинантные штаммы БЦЖ, которые секретируют ИФ-γ, ИЛ, Г-КСФ. Предварительные исследования свидетельствуют о высокой эффективности штаммов в отношении туберкулеза и рака мочевого пузыря. Получать эффективную векторную вакцину на основе бактерий достаточно трудно из-за нестабильности транфекции генного материала, токсичности чужеродного антигена для бактерий, малого количества экспрессированного антигена.

6. Синтетические пептидные вакцины

Идея использования синтетических пептидов в качестве вакцин родилась при изучении клеточных и молекулярных механизмов развития иммунитета, прежде всего исследования начальных этапов развития иммунитета — процессинга антигена во вспомогательных клетках и презентации антигена Т-клеткам.

Вирусные и бактерийные пептиды, образующиеся из персистирующих в клетках возбудителей, взаимодействуют с антигенами гистосовместимости I класса и индуцируют прежде всего цитотоксические CD8 Т-клетки. Экзогенные антигены, попадающие в клетку в составе лизосом, расщепляются до пептидов, которые в комплексе с антигенами гистосовместимости II класса активируют CD4 Т-хелперы.

В 1974 г. М. Села впервые описал искусственно полученный пептид, вызывающий образование антител к яичному лизоциму. При определенных условиях синтетические пептиды могут обладать

medwedi.ru

такими же иммуногенными свойствами, как и естественные антигены, выделенные из возбудителей инфекционных заболеваний.

Для получения хорошего иммунного ответа необходимо, чтобы синтетический антиген содержал не менее 8 аминокислотных остатков, хотя в структуру антигенной детерминанты могут входить 3–4 аминокислоты. Минимальная молекулярная масса такой детерминанты составляет около 4000 кД.

Получены многочисленные виды искусственных антигенов: линейные полимеры, состоящие из L-аминокислот, разветвленные многоцепочечные сополимеры, конъюгаты различного рода пептидов с аминокислотами-гомополимерами.

Синтезированы и испытаны полисахариды, аналогичные естественным антигенам, например сальмонеллезным полисахаридам. Молекула синтетических вакцин может содержать разнородные эпитопы, которые способны формировать иммунитет к разным видам инфекций.

Экспериментальные синтетические вакцины получены против дифтерии, холеры, стрептококковой инфекции, гепатита В, гриппа, ящура, клещевого энцефалита, пневмококковой и сальмонеллезной инфекций.

Несмотря на значительные успехи в теоретическом обосновании возможности использования синтетических пептидов для создания вакцин, ни один препарат такого типа не зарегистрирован в международной медицинской практике. Однако есть все основания считать, что синтетические пептиды найдут применение в качестве вакцин.

У синтетических пептидов нет недостатков, характерных для живых вакцин (реверсия патогенных свойств, остаточная вирулентность, неполная инактивация и т.п.). Синтетические вакцины отличаются высокой степенью стандартности, обладают слабой реактогенностью, они безопасны, с помощью таких вакцин можно избежать развития аутоиммунных процессов при иммунизации, а при использовании доминантных пептидов можно получить вакцины против возбудителей с высокой степенью изменчивости.

ВОЗ одобрила рекомендации по разработке и контролю синтетических пептидных вакцин (1997 г.). Прежде всего должен быть детально отработан метод искусственного синтеза выбранных пептидов и получены доказательства устойчивости такого синтеза. Должны быть идентифицированы отдельные пептиды, определены модифицирующие гликозильные, липидные и другие группировки,

охарактеризованы примеси, которые могут возникнуть при синтезе пептидного мономера, описаны методы его очистки. Все контрольные измерения необходимо производить с использованием референс-препаратов. Следует определить лимиты конечной концентрации всех добавок (консерванты, стабилизаторы и др.). Консерванты не добавляют в препараты, расфасованные по 1 дозе.

Синтетические пептиды обладают слабой иммуногенностью. Для их стабилизации, доставки к иммунокомпетентным клеткам и стимуляции иммунного ответа необходим носитель или какой-либо другой адъювант (иммуностимулирующий комплекс, микросферы, липосомы и др.). Носитель не только помогает пептиду, но и способен индуцировать ответ на себя, но не должен доминировать над ответом к пептиду и нарушать его специфичность. Необходимо изучить, на какие иммунокомпетентные клетки действует конъюгат пептида с носителем.

На стадии конъюгирования пептида с носителем надо следить за постоянством весовых соотношений пептида с носителем, которые не должны колебаться от серии к серии. Носитель должен иметь собственную спецификацию по характеристике его биологических свойств и структуры, включая молекулярные параметры.

При использовании других адъювантов следует описать способ взаимодействия пептида с адъювантом и изучить процесс десорбции пептида с адъюванта в течение срока годности препарата.

Конъюгирование и полимеризация, необходимые для получения вакцин, не должны вызывать побочных реакций у экспериментальных животных и человека. Образующиеся антитела должны быть проверены на перекрестные реакции с антигенами из различных тканей человека.

Все химические и биологические реагенты, используемые в процессе получения вакцины, должны удовлетворять требованиям международной или национальной фармакопеи. Доклиническая фаза изучения пептидных вакцин должна включать биологические, биохимические, иммунологические, токсикологические, гистопатологические исследования, испытания разных доз и схем введения препарата, получение доказательств его стабильности и безвредности. В рамках рутинного контроля определяются пирогенность, стерильность, иммуногенность и другие параметры безопасности и активности вакцин.

medwedi.ru

7. ДНК-вакцины

В настоящее время интенсивно разрабатываются вакцины из плазмидных ДНК, кодирующих протективные антигены возбудителей инфекционных болезней. Такая ДНК, введенная животному, проникает в ядро клетки, длительное время существует вне хромосом без репликации, транскрибируется и экспрессирует соответствующие антигены, вызывающие в организме привитого формирование иммунитета. ДНК-вакцины сохраняются в организме 3–4 нед. За это время ДНК-вакцина индуцирует Т- и В-клеточный иммунитет, однако многие механизмы развития иммунного ответа на ДНК-вакцины остаются неизученными.

Наиболее распространенным способом введения ДНК-вакцины является внутримышечный, поэтому считается, что ДНК-вакцина проникает в мышечную клетку. Вместе с тем мышечная клетка слабо экспрессирует продукты генов ГКГ I и II классов, которые необходимы для представления антигена Т-клеткам. Выйдя из мышечной клетки, антиген должен найти вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.), которые обладают сильной антигенпредставляющей способностью.

Вероятно, ДНК-вакцина может проникать непосредственно в макрофаг или дендритную клетку, в которых существуют хорошие условия для образования комплексов антигена с продуктами генов ГКГ и представления этих комплексов Т-хелперам и цитотоксическим Т-лимфоцитам (рис. 9). Этот процесс может происходить в участке инъекции ДНК-вакцины и в регионарных лимфатических узлах и других лимфоидных органах, куда антиген поступает быстро после его внутримышечного введения.

Для приготовления ДНК-вакцины можно использовать смесь ДНК, которая обеспечивает образование разных антигенов к одной или (теоретически) нескольким инфекциям.

ДНК-вакцины могут быть получены в большом количестве, они стабильны и лишены инфекционных агентов. Перспективным направлением является разработка многокомпонентных вакцин, содержащих две или несколько плазмидных форм, которые кодируют разные антигены, цитокины или другие биологически активные молекулы.

При иммунизации людей обычной рекомбинантной вакциной против гепатита В у определенной части вакцинированных не образуются циркулирующие антитела даже после повторной вакцинации.

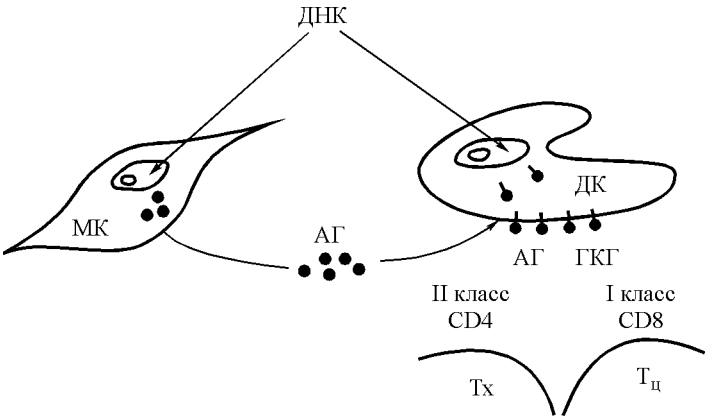


Рис. 9. Механизм действия ДНК-вакцин.
ДНК — ДНК-вакцина; АГ — антиген; МК — мышечная клетка; ДК — дендритная клетка; АГ ГКГ — антигены ГКГ I и II классов; Тх — Т-хелпер и его маркер CD4; $Т_ц$ — цитотоксический Т-лимфоцит и его маркер CD8.

ДНК-вакцина против гепатита В, введенная в липосомах или в смеси с ИЛ-2, способна преодолеть такую рефрактерность у вакцинированных. Известно также, что вакцины, особенно живые, вызывают у новорожденных слабый иммунный ответ в связи с присутствием у них материнских антител. В опытах на новорожденных шимпанзе и мышах показано, что ДНК-вакцины способны индуцировать клеточный иммунитет на фоне материнских антител или антител, введенных извне.

На животных изучены вакцины из ДНК-вирусов приобретенного иммунодефицита человека, гриппа, бешенства, лимфоцитарного хориоменингита, гепатитов В и С, простого герпеса, папилломатоза, а также возбудителей малярии, лейшманиоза, туберкулеза. На стадии клинических испытаний находится ДНК-вакцина против малярии.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по созданию и контролю ДНК-вакцин (1997) необходимо тщательно отработать процедуру получения и очистки плазмидной ДНК. Особое внимание должно быть уделено примесям РНК, хромосомной ДНК и примесям бактерийного происхождения. Должны быть представлены характеристика плазмидной ДНК, описание источника ее получения, нуклеотидная последовательность гена, кодирующего антиген. Должен быть описан метод введения плазмиды в бактериальную клетку и дана характеристика бактериальной клетки, содержащей

medwedi.ru

вектор. В конечном продукте должны быть установлены лимиты концентрации денатурированных и деградированных ДНК. Для установления таких лимитов используют метод иммуноблота и другие чувствительные физико-химические и иммунологические методы с применением высокоаффинных антител к антигенным компонентам.

Проблемы безопасности при разработке вакцин из плазмидной ДНК являются наиболее важными. В доклинических испытаниях при введении ДНК-вакцины животным необходимо изучить распределение плазмидной ДНК, длительность ее присутствия в организме и степень риска интеграции ДНК в геном клетки. В исследованиях на животных и людях следует выяснить возможность образования анти-ДНК-антител и антител к примесям вакцины.

Вакцины можно получать не только из ДНК, но и из РНК. Такие вакцины более безопасны в отношении бластогенного эффекта, однако они нестабильны и вызывают кратковременный иммунитет. Производство РНК-вакцины более трудоемкое.

8. Антиидиотипические вакцины

Идиотипом называют структуру, характеризующую индивидуальные антигенные свойства V-области молекулы антител и клеточных рецепторов. Антиидиотические антитела являются зеркальным отражением антигена и поэтому способны вызывать образование антител и цитотоксических клеток, реагирующих с антигеном. Идиотипы отличаются от видоспецифических, изотипических и аллотипических маркеров клеточных рецепторов и антител. Идиотипы способны взаимодействовать с антигеном и антиидиотипическими антителами. На этом основана идея создания антиидиотипических вакцин, имитирующих структуру необходимых антигенов.

Для приготовления вакцин могут быть использованы как гомологичные, так и гетерологичные идиотипы. Экспериментальные вакцины на основе идиотипов получены к многочисленным возбудителям вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний. Вакцины безопасны, так как идиотипы являются естественными эндогенными регуляторами иммунного ответа. Производство таких вакцин удобно в тех случаях, когда трудно получить достаточное количество антигена и он слабо иммуногенен.

К сожалению, надежды, которые возлагали на антиидиотипические вакцины, пока не оправдались. Интерес к антиидиотипическим

вакцинам падает. С помощью таких вакцин не удается достичь необходимого уровня нейтрализующих антител и напряженного иммунитета. При использовании гетерологичных идиотипов возможны аллергические реакции.

9. Вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости

Иммунный ответ к крупномолекулярным антигенам начинается с процессинга антигена вспомогательными клетками. Пептиды, образующиеся из антигена, не обладают выраженной иммуногенностью, но приобретают ее после взаимодействия с продуктами (антигенами) генов гистосовместимости I или II классов. Отсутствие таких продуктов является одной из основных генетических причин слабой иммунной реакции организма на вакцину.

У каждой расы людей существуют свои аллели антигенов гистосовместимости, определяющие интенсивность иммунного ответа на отдельные протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний. Каждой инфекции соответствует свой набор антигенов ГКГ, свои гаплотипы, ответственные за высокий или низкий уровень иммунитета.

С учетом этих положений фундаментальной иммунологии разрабатываются ГКГ-рестриктированные вакцины для лечения больных гепатитом В, цитомегаловирусной инфекцией и онкологическими заболеваниями (меланомой, раком простаты, папилломой). Вакцина, представляющая собой комплекс антигенов гистосовместимости I класса с антигенами вируса гепатита В, проходит клинические испытания. По предварительным данным, такая вакцина вызывает сильный ответ цитотоксических лимфоцитов и может способствовать усилению иммунитета у больных гепатитом В.

Разрабатываются другие варианты вакцин с учетом роли антигенов гистосовместимости в иммунном ответе. Показана возможность индукции гуморального иммунитета с помощью конъюгатов, состоящих из пептидов, полученных из вирусов, бактерий или опухолей и моноклональных антител к антигенам гистосовместимости II класса. Антитела являются средством доставки вакцины к продуктам генов гистосовместимости, экспрессированным на поверхности иммунокомпетентных клеток. Вместо моноклональных антител можно использовать искусственно синтезированные пептиды, хорошо взаимодействующие с антигенами ГКГ.

medwedi.ru

10. Растительные вакцины

Революционным направлением в современной вакцинологии является разработка вакцин на основе трансгенных растений. Впервые эта концепция была выдвинута в 1995 г. C. Arntzen и его группой. Было показано, что листья трансгенных растений табака способны экспрессировать HBsAg. Количество антигена достигает 2–14% от общего содержания белка в листьях растений. Полученный из растений и частично очищенный антиген, введенный мышам, вызывает иммунный ответ, подобный тому, который возникает при инъекции вакцины против гепатита B. Показана возможность образования IgG- и IgA-антител к энтеротоксину *E. coli* при скармливании мышам клубней трансгенного картофеля.

Принципы получения растительных вакцин представлены на рис. 10. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о широкой перспективе в разработке и практическом использовании растительных вакцин. Оральный способ иммунизации

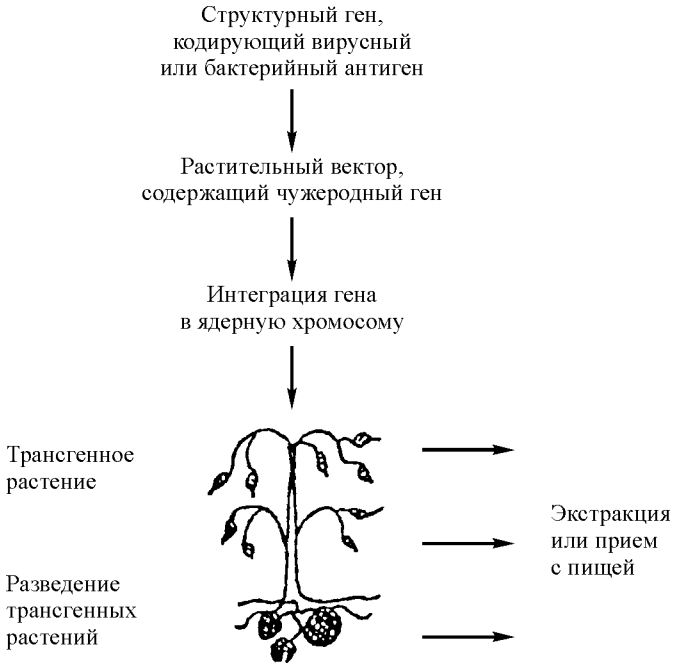


Рис. 10. Получение растительных вакцин.

является самым безопасным. Ассортимент пищевых источников растительных вакцин не ограничен. Немаловажное значение имеет высокая экономичность растительных вакцин с учетом того, что, по прогнозам многих специалистов, стоимость существующих вакцин будет возрастать, а стоимость многих вновь разрабатываемых вакцин будет выше таковой применяемых в практике вакцин.

medwedi.ru

19 ГЛАВА ИММУНОГЕННОСТЬ ВАКЦИН

Все вакцины, кроме генно-инженерных, гетерогенны по своему антигенному составу. При введении корпускулярных вакцин (живых или убитых) появляются продукты их распада, отличающиеся по физико-химическим свойствам. Образуются олигомеры, мономеры и низкомолекулярные фрагменты. Последние способны взаимодействовать со специфическими рецепторами иммунокомпонентных клеток, не вызывая иммунного ответа. Кроме того, очень крупные молекулы антигена с высокой степенью валентности также могут быть толерогенными. Менее гетерогенными являются анатоксины и высокоочищенные микробные фракции, используемые в качестве вакцин.

Иммуногенность полных антигенов, входящих в состав вакцин, зависит от размера и полимерности их молекул, иммуногенность гаптенов — от их эпитопной плотности на молекуле носителя. Низкополимерный антиген может вызывать не только слабый, но и качественно иной характер иммунного ответа по сравнению с высокополимерным антигеном.

С точки зрения молекулярной и клеточной иммунологии вакцина должна удовлетворять следующим требованиям:

1. Вакцина должна активировать вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса), участвующие в процессинге и представлении антигена.
2. Она должна содержать эпитопы для Т- и В-клеток, обеспечивающие необходимое соотношение гуморального и клеточного иммунитета.
3. Она должна легко подвергаться процессированию, ее эпитопы должны обладать способностью взаимодействовать с антигенами гистосовместимости 1 и/или II класса.
4. Она должна индуцировать образование регуляторных клеток (Т-хелперов), эффекторных клеток (киллеров, Т-эффекторов ГЗТ, антителообразующих клеток) и клеток иммунологической памяти.

Идеальная вакцина должна соответствовать двум основным требованиям: она должна быть безопасной и высокоэффективной. Она должна вводиться один раз и обеспечивать пожизненный иммунитет у 100% привитых. Таких вакцин пока нет. Несмотря на большие успехи в области совершенствования существующих вакцин и разработки новых препаратов, длительность иммунитета, возникающего после введения большинства вакцин, мала даже при условии многоразового введения одной и той же вакцины. Для некоторых вакцин она составляет всего 1 год (табл. 25). Указанные в таблице данные получены разными авторами в разное время и являются достаточно условными. Следует отметить, что у иммунизированных лиц определенная степень специфической защиты остается и после исчезновения циркулирующих антител.

Таблица 25. Длительность иммунитета (по защитным титрам антител) после первичной иммунизации

Вакцина	Длительность иммунитета
Коклюшная	3 года
Дифтерийный анатоксин	7–10 лет
Столбнячный анатоксин	1–5 лет
Против гепатита В	5 лет
Коревая	15 лет
Против краснухи	20 лет
Против эпидемического паротита	8 лет
Живая полиомиелитная	Пожизненно
БЦЖ	7–10 лет
Против гепатита А	4 года
Брюшнотифозная полисахаридная	2 года
Антирабическая	3 года
Против клещевого энцефалита	3 года
Менингококковая полисахаридная	2 года
Холерная	6 мес
Против чумы	1 год
Против сибирской язвы	1 год
Против туляремии	5 лет
Бруцеллезная	1–2 года
Против гемофильной инфекции типа b	4 года

Сила иммунного ответа зависит от двух основных факторов: свойств макроорганизма и особенностей антигенов, используемых для иммунизации. Иммуногенность антигенов, получаемых

medwedi.ru

из возбудителей инфекционных болезней, неодинакова. Наиболее иммуногенны экзотоксины и поверхностные антигены микроорганизмов. Иммуногенность вакцины во многом зависит от того, насколько удачно выбраны антигены для конструирования препарата. При недостаточной его иммуногенности используют неспецифические иммуностимуляторы (адъюванты). В практике вакцинации в качестве иммуностимуляторов используют гидроокись алюминия, фосфат алюминия, фосфат кальция, полиоксидоний и белковые носители.

Трудности в создании высокоэффективных вакцин связаны также с особенностями макроорганизма, его генотипа, фенотипа, с существованием двух видов иммунитета (гуморального и клеточного), которые регулируются разными субпопуляциями клеток-хелперов (Тх1 и Тх2). Поствакцинальный иммунитет складывается из двух видов иммунных реакций: гуморального и клеточного. Отсутствие циркулирующих антител еще не является доказательством слабости иммунитета, при новой встрече с антигеном иммунный ответ развивается за счет иммунологической памяти. Кроме того, в основе резистентности к некоторым видам инфекций лежат клеточные механизмы, поэтому вакцины, используемые для профилактики этих инфекций, должны формировать клеточный иммунитет.

Иммуногенность вакцин составляет основу ее эффективности. Как правило, корпускулярность вакцин (живых, убитых) обеспечивает необходимую иммуногенность, в остальных случаях часто приходится использовать дополнительные методы повышения иммуногенности вакцин.

Способы повышения иммуногенности вакцин

1. Использование оптимальной концентрации антигена.
2. Очистка вакцин от низкомолекулярных веществ, способных вызывать специфическую или неспецифическую супрессию иммунного ответа.
3. Агрегация антигена с помощью ковалентного связывания и других методов комплексообразования.
4. Включение в вакцину максимального количества эпитопов антигена.
5. Сорбция на веществах, создающих депо антигена (гидроокись алюминия, фосфат кальция и др.).
6. Использование липосом (водно-масляной эмульсии).

7. Добавление микробных, растительных, синтетических и других видов адъювантов.
8. Связывание слабого антигена с белковым носителем (столбнячным, дифтерийным анатоксином и др.).
9. Включение антигена в микрокапсулы, обеспечивающие выброс антигена через заданный промежуток времени.
10. Улучшение условий процессинга и представления антигена. Использование антигенов гистосовместимости 1 и II классов или антител к этим антигенам.

Подходы к созданию вакцин, обеспечивающих формирование клеточного и гуморального иммунитета, различны. Это обусловлено участием в иммунном ответе двух регуляторных клеток: Тх1 и Тх2. Между ними существует определенная степень антагонизма, хотя они и образуются из одного и того же вида клеток-предшественников. Получить вакцину, которая бы вызывала клеточный иммунитет, достаточно трудно. Во многих случаях не удается переключить иммунный ответ Тх2 на вакцину, которая стимулирует образование антител, на клеточный ответ Тх1.

Крайне важно, чтобы вакцины вызывали Т-зависимый иммунный ответ. В противном случае ответ будет кратковременным, а повторное введение вакцины не будет вызывать вторичный ответ. Первичный и вторичный иммунный ответ отличаются друг от друга по динамике формирования иммунитета (рис. 11). Вторичный иммунный ответ недостаточно выражен, если для иммунизации используется слабый антиген, если в организме присутствуют пассивно введенные или активно приобретенные антитела, если антиген вводят пациенту с иммунодефицитом.

Вторичный иммунный ответ характеризуются следующими признаками:

1. Более раннее (по сравнению с первичным ответом) развитие иммунных реакций.
2. Уменьшение дозы антигена, необходимой для достижения оптимального ответа.
3. Увеличение силы и продолжительности иммунного ответа.
4. Усиление гуморального иммунитета:
   – увеличение количества антителообразующих клеток и циркулирующих антител;
   – активация Тх2 и усиление выработки их цитокинов (ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ и др.);

medwedi.ru

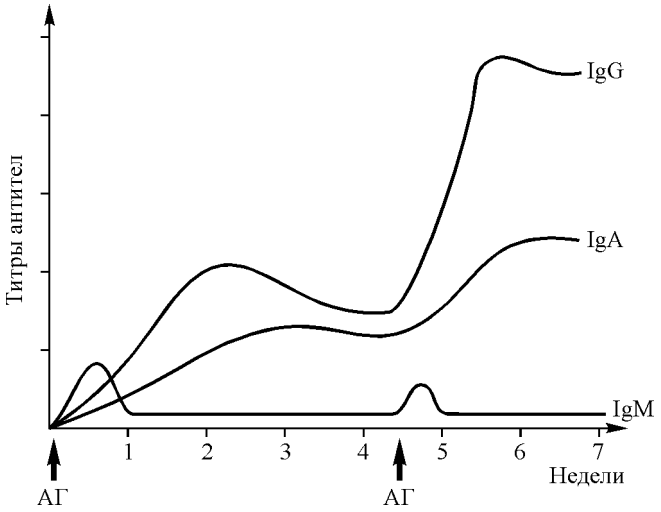


Рис. 11. Динамика образования антител при первичном и вторичном иммунном ответе на антиген. АГ — введение антигена.

- сокращение периода образования IgM-антител, преобладание IgG- и IgA-антител;
- повышение аффинности антител.

5. Усиление клеточного иммунитета:
   - увеличение числа антигенспецифических Т-киллеров и Т-эффекторов ГЗТ;
   - активация Тх1 и усиление выработки их цитокинов (ИФ-γ, ФНО, ИЛ-2, ГМ-КСФ и др.);
   - повышение аффиннности антигенспецифических рецепторов Т-клеток.
6. Повышение устойчивости к заражению.

Способность быстро реагировать на повторный контакт с антигеном организм приобретает благодаря иммунологической памяти. Она характерна для клеточного и гуморального иммунитета, зависит от формирования Т- и В-клеток памяти. Иммунологическая память развивается после перенесенной инфекции или вакцинации и сохраняется длительное время.

При некоторых инфекциях антитела в сыворотке крови присутствуют на протяжении десятилетий. Вместе с тем полупериод жизни самого устойчивого иммуноглобулина составляет в среднем 25 дней. Таким образом, в организме постоянно происходит ресинтез специфического иммуноглобулина.

Длительность постинфекционного иммунитета зависит от свойств возбудителя, инфицирующей дозы, состояния иммунной системы, генотипа, возраста и других факторов. Иммунитет может быть кратковременным, например при гриппе, дизентерии, возвратном тифе, достаточно продолжительным, например при сибирской язве, риккетсиозе, лептоспирозе, и даже пожизненным, например при полиомиелите, кори, коклюше.

Приобретенный иммунитет является хорошей защитой против заражения тем же возбудителем. Если основным механизмом иммунитета при данной инфекции является эффект нейтрализации, то наличие определенного уровня циркулирующих антител достаточно для предупреждения реинфекции.

Для достижения стойкого иммунитета вакцины приходится вводить 2 раза и более. Первичная вакцинация может состоять из нескольких доз вакцины, интервалы между дозами строго регламентированы. График проведения ревакцинации более свободный, ревакцинацию можно проводить через год и даже через несколько лет.

Интервал между введениями вакцины должен быть не менее 4 нед. В противном случае развивается менее стойкий иммунитет. Наоборот, некоторое увеличение 4-недельного интервала может усилить вторичный иммунный ответ. Максимальное повышение концентрации антител при вторичном ответе на вакцины возникает при невысоких исходных титрах антител. Высокий предшествующий уровень антител препятствует дополнительной выработке антител и длительному их сохранению, а в некоторых случаях наблюдается снижение титров антител.

medwedi.ru

20 ГЛАВА АДЪЮВАНТЫ

1. Классификация адъювантов

Известно, что при высокой степени очистки антигена его иммуногенная активность уменьшается. Стремление создать вакцины из высокоочищенных гомогенных антигенов привело к необходимости применения адъювантов. Адъювант — вещество, неспецифически усиливающее иммунный ответ на антигены.

Классификация адъювантов по их происхождению.

1. Минеральные адъюванты: минеральные коллоиды, растворимые соединения, кристаллоиды.
2. Растительные адъюванты: сапонины.
3. Микробные адъюванты: корпускулярные и субъединичные структуры, белки, нуклеиновые кислоты, липиды, углеводы, липополисахаридобелковые комплексы.
4. Цитокины и пептиды со свойствами цитокинов.
5. Синтетические вещества: полинуклеотиды (поли-А:У, поли-И:Ц и др.), пептиды, гликопептины (мурамилдипептид и его производные), липопептиды, полиионы.
6. Препараты тимусного происхождения: Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин, вилозен.
7. Препараты костномозгового происхождения: миелопид и его пептиды.
8. Сложные искусственные адъювантные системы: липосомы, микрокапсулы и др.

Стимулирующее свойство адъюванта проявляется при условии одновременного введения с антигеном или незадолго до его введения. При многократном введении вакцины с адъювантом значение последнего в стимуляции иммунного ответа в значительной степени утрачивается.

2. Механизмы действия адъювантов

Нет универсальных адъювантов, каждый из них имеет свои особенности. Существуют два основных способа действия адъювантов: один из них направлен на изменение свойств антигена, другой — на стимуляцию функций иммунной системы организма.

Влияние адъювантов на свойства антигена заключается в изменении его структуры, молекулярной массы, полимерности, растворимости и других физико-химических параметров антигена.

Иммуногенность вакцин находится в прямой зависимости от размера и полимерности молекул антигена, а иммуногенность низкомолекулярных антигенов (гаптенов) — от их эпитопной плотности. В связи с этим вещества, не изменяющие физико-химическое состояние антигена (агар-агар, декстран, крахмал, полисахариды, нейтральные соли, соединения, не сорбирующие антигены, и др.), обладают слабым адъювантным свойством. В использовании адъювантов нуждаются высокоочищенные вакцины из бактерийных лизатов, анатоксины, рекомбинантные и синтетические вакцины.

Действие адъювантов зависит от исходного иммунного статуса, предшествующего вакцинации. Адъюванты меняют динамику развития иммунитета, они ускоряют развитие и повышают уровень иммунитета, увеличивают длительность сохранения иммунитета. Они способствуют длительному повышению и медленному снижению напряженности иммунитета. При использовании адъювантов надежный иммунитет достигается даже с помощью малых доз антигена и малого числа инъекций препарата.

Адъюванты в зависимости от их свойств стимулируют гуморальный или клеточный иммунитет либо одновременно оба вида иммунитета. Например, полный адъювант Фрейнда способствует главным образом развитию клеточного иммунитета, а неполный адъювант и минеральные сорбенты — образованию антител. Возможны сочетания адъювантов в одном препарате. Полный адъювант Фрейнда является таким примером, он содержит два вида стимулирующих веществ: масло и микробактерии. Сложные смеси адъювантов не всегда дают желаемый эффект, резервные способности организма не являются безграничными.

Трудно разделить адъюванты по их способности усиливать различные виды иммунитета (антиинфекционный, противоопухолевый и др.), так как иммунные механизмы развития устойчивости достаточно однотипны. Вместе с тем адъювант может менять характер иммунного ответа. Например, низкомолекулярный антиген может вызвать толерантность или временную супрессию иммунного ответа, в то время как его введение в смеси с адъювантами сопровождается, как правило, стимуляцией этого ответа.

medwedi.ru

Механизмы действия адъювантов:
– создание депо антигена, замедление его всасывания;
– появление воспалительной реакции;
– усиление реакции со стороны лимфатических узлов;
– изменение физико-химических свойств антигена;
– усиление синтеза белков;
– активация системы комплемента;
– усиление процессинга и представления антигена Т-клеткам;
– усиление функции вспомогательных клеток;
– ускорение транспорта антигена к иммунокомпетентным клеткам;
– стимуляция пролиферации, дифференцировки и функциональной активности Т- и В-клеток и их взаимодействия;
– стимуляция образования цитокинов.

3. Минеральные адъюванты

В качестве минеральных адъювантов наиболее часто используются гидроксид окиси алюминия, фосфат алюминия, фосфат кальция, хлористый кальций, алюминиево-калиевые квасцы. Квасцы обладают сравнительно высокой реактогенностью и применяются в ветеринарии. Минеральные адъюванты стимулируют преимущественно гуморальный иммунитет, действуя на вспомогательные клетки и лимфоциты Тх2. Иммуногенность сорбированных препаратов повышается в сотни раз, она возрастет при увеличении степени сорбции антигена, которая зависит от соотношения антигена и сорбента в процессе сорбции, наличия неспецифических балластных веществ белковой и небелковой природы, концентрации солей, pH, температуры и времени сорбции.

4. Растительные адъюванты

Мощным растительным стимулятором иммуногенеза является сапонин, который присутствует во многих растениях. Наиболее активный препарат получен из южноамериканского дерева Quillaha saponaria. В неочищенном виде сапонин токсичен. Частично очищенный сапонин (Quil A) с уменьшенной токсичностью в присутствии холестерола образует мицелии. Иммуностимулирующий комплекс ISCOM содержит холестерол, фосфолипиды и сапонины, он представляет собой сферические структуры диаметром 35 нм, в которых амфифильные молекулы антигена и сапонина соединены через гидрофобную связь. Высокоочищенный сапонин (QS-21)

обладает слабой токсичностью и способен усиливать действия Т-зависимых и Т-независимых антигенов. Сапонин применяется как адъювант в изготовлении вакцин в ветеринарии.

5. Микробные адъюванты

Впервые Г. Рамон (1925) использовал бактерии, обладающие пирогенными свойствами, для стимуляции антителообразования к дифтерийному и столбнячному анатоксинам. Сильными адъювантными свойствами обладают многие микроорганизмы (*M. tuberculosis*, *C. parvum*, *B. pertussis*, *Nocardia*, *L. monocytogenes*) и их фракции (липополисахарид, пептидогликан, липид А и др.). Корпускулярные вакцины или вакцины, содержащие фракции из этих возбудителей, также оказывают выраженное неспецифическое иммуномодулирующее действие на иммунный ответ к другим антигенам. Это влияние микробов, их продуктов или фракций объясняется стимуляцией разнообразных функций клеток (миграции, митоза, фагоцитоза, секреции цитокинов и др.), что создает благоприятный фон для развития иммунитета.

В качестве адъювантов могут быть использованы микробные клетки, их лизаты, мембранные и рибосомальные фракции. Адъювантами могут быть грибковые гликаны, оказывающие антимикробное и противоопухолевое действие благодаря активации макрофагов и синтеза монокинов, липополисахариды энтеробактерий, действующие преимущественно на В-клетки и макрофаги, белки, пептидогликаны и нуклеотиды, имеющие различные механизмы стимулирующего действия на иммунитет.

На основе этих субстанций производится несколько коммерческих препаратов. Одним из них является мурамилдипептид (N-ацетил мурамил-L аланил-Д изоглутамин). Он представляет собой минимальную единицу стенки микробактерий, обладающую иммуностимулирующим свойством. Известны сотни производных мурамилдипептида. Большинство из них стимулируют гуморальный иммунитет. Мурамилдипептид, эмульгированный в масле, активирует клеточный иммунитет.

6. Носители антигенов

Низкомолекулярные вещества (гаптены) обладают слабой антигенной и иммуногенной активностью и нуждаются в носителях, представляющих собой крупномолекулярные молекулы. Комплекс

medwedi.ru

гаптена с носителем имеет три группы специфичностей: одна — для гаптена, другая — для носителя и третья — для участков взаимодействия гаптена с носителем. Носитель способствует доставке конъюгата к вспомогательным клеткам, участвующим в процессинге, и привлечению Т-хелперов, специфичных для гаптена. Носители превращают Т-независимый иммунный ответ в Т-зависимый.

Пептидные, рекомбинатные и высокоочищенные вакцины, имеющие невысокую молекулярную массу, нуждаются в носителях. В качестве носителей применяют синтетические крупномолекулярные вещества, продукты микробного происхождения, например столбнячный и дифтерийный анатоксины, нетоксичный мутант дифтерийного токсина CRM197 и эндогенные белки. Известный иммуностимулятор тафтсин, который представляет собой тетрапептид, выделенный из шарнирной части Fc-участков иммуноглобулина, применяют не только как самостоятельный модулятор, но и как носитель для других пептидов.

Особую группу носителей составляют вещества, обеспечивающие избирательную доставку антигена к иммунокомпетентным клеткам. Моноклональные антитела, специфичные к антигенам гистосовместимости II класса, используются для доставки пептидов к клеткам, участвующим в процессинге и представлении антигена Т-клеткам. Такую же функцию могут выполнять антитела, направленные против других структур поверхностной мембраны иммунокомпетентных клеток.

Антиген вакцины можно соединить непосредственно с антигенами гистосовместимости II класса. Такие вакцины должны быть эффективными в случае генетической недостаточности, отсутствия антигенов гистосовместимости, способных взаимодействовать с данным антигеном и представлять его Т-хелперам.

Своеобразную группу носителей составляют белки, с помощью которых бактерии прикрепляются к поверхности слизистых оболочек. Такими носителями являются нетоксическая часть холерного токсина (CT-B) и термолабильный токсин (LT-B) токсигенных штаммов *E. coli*. Антигены, конъюгированные с такими носителями, доставляются к месту наиболее частого заселения бактерий и вызывают формирование иммунитета прежде всего за счет местного образования антител.

7. Цитокины

Многочисленные экспериментальные данные и отдельные клинические наблюдения свидетельствуют о перспективности

использования цитокинов в качестве адъювантов. На кандидата в вакцинные адъюванты могут претендовать все известные цитокины, участвующие в механизме развития антиинфекционного иммунитета. В эксперименте различные виды цитокинов (ИЛ-Iβ, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и др.), введенные одновременно с вакцинами, усиливают иммунитет против вирусных инфекций (клещевой энцефалит, бешенство, гепатит А).

Для достижения желаемого эффекта для каждого вида вакцин необходим свой набор цитокинов, стимулирующих клеточные и/или гуморальные механизмы иммунитета.

8. Искусственные адъюванты

8.1. Липосомы

Эмульгированные антигены конструируются по принципу «вода в масле» или «масло в воде». Липосомы оказывают адъювантное действие прежде всего за счет корпускулирования антигена, создания дискретных частиц, содержащих антиген. Размеры таких частиц обеспечивают стойкость эмульсии и иммуногенность препарата: малые липосомы диаметром 0,5–10 мкм соответствуют размерам частиц, доступных для фагоцитоза, большие липосомы (50 мкм и более) являются лишь резервуаром антигена. Липосомы снижают токсичность встроенных веществ, обладают хорошей биосовместимостью и биодеградируемостью, могут содержать несколько антигенов и даже дополнительные адъюванты.

Липосомы широко применяются в экспериментальных исследованиях, постоянно предпринимается попытка использовать их для приготовления вакцин, например вакцин для профилактики менингококковой инфекции, малярии.

8.2. Микрокапсулы

Интенсивно развивается новое направление в области вакцинологии — микрокапсулирование вакцин.

Для приготовления микрокапсул используется полимер полилактид-полигликолид (ПЛ-ПГ), который деградирует в организме до молочной и гликолевой кислот. Микросферы имеют диаметр от 1 мкм до 3 мм. Смесь микрокапсул можно приготовить из микросфер разных размеров, содержащих разные антигены. Вакцины, заключенные в капсулы, освобождаются с заданной скоростью постоянно или дозированно с определенными интервалами времени.

medwedi.ru

После однократной инъекции антиген может освобождаться 2–3 раза через определенное число дней. Все это позволяет заменить многократное введение вакцин однократным и проводить вакцинацию против нескольких инфекций одномоментно. Адъювантный эффект микрокапсул проявляется даже при непарентеральных способах вакцинации.

8.3. Синтетические полиионы

Под руководством Р.В. Петрова и Р.М. Хаитова разработаны новые синтетические полиионы с контролируемой структурой. Такие адъюванты позволяют обойти генетический контроль иммунного ответа, что обеспечивает высокий уровень ответа даже у низкореагирующих особей. Внедрена в практику гриппозная вакцина с полиоксидонием. Этот синтетический стимулятор представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с высокой молекулярной массой. Проходят испытания еще две вакцины с таким адъювантом: сальмонеллезная и чумная.

8.4. Пептиды

Особую группу адъювантов составляют пептиды, полученные с помощью рекомбинантной технологии или искусственного синтеза. Например, синтетический фрагмент ИЛ-1 163–171 лишен недостатка ИЛ-1, его пирогенности, но сохраняет стимулирующий эффект этого цитокина. Гибридный белок неотим состоит из фактора некроза опухоли и тимозина. Имунофан (тимогексин) является гексапептидом, полученным путем химической модификации структуры активного центра типопоэтина-II. Синтетические аналоги мурамилдипептида и липида А нашли широкое применение в практике.

9. Побочное действие адъювантов

Добавляемые в вакцины адъюванты должны расщепляться и выводиться из организма. Вместе с тем они способны вызывать морфологические и биохимические изменения в месте введения вакцин и в регионарных лимфатических узлах. В связи с этим могут возникать местные и даже общие реакции на введение вакцины с адъювантом.

Адъюванты не только способствуют повышению иммуногенности вакцин, они неспецифически стимулируют поликлональные клеточные реакции и усиливают сенсибилизирующие свойства вакцин.

В эксперименте показано, что адъювантные смеси типа Фрейнда, содержащие микробные добавки, способны вызывать аутоиммунные расстройства, которые проявляются в виде аллергического энцефалита и аллергического артрита. Такими свойствами обладают не только микобактерии туберкулеза, содержащиеся в полном адъюванте Фрейнда, но и коклюшные и брюшнотифозные микробы, вводимые в водно-масляной смеси.

Патология, развивающаяся у экспериментальных животных после введения микробного масляного адъюванта, получила название адъювантной болезни. Адъюванты типа Фрейнда не применяются в практике здравоохранения, и нет доказательств, что такая патология может развиваться у людей при введении какого-либо адъюванта.

К побочным явлениям, которые могут возникать при введении адъювантов, относятся гранулематозные местные реакции, увеиты, артриты и др. Некоторые отрицательные свойства адъювантов не должны препятствовать разработке новых стимуляторов, однако следует тщательно исследовать все стороны действия новых адъювантных препаратов при их внедрении в медицинскую практику. Адъюванты, применяемые отдельно или как добавки к вакцинам, проходят все стадии доклинических и клинических испытаний для определения их безвредности и эффективности.

Использование адъювантов имеет экономическую целесообразность, так как вакцины с адъювантами требуют минимального расхода антигенов. В сложных комбинированных вакцинах отдельные ее антигены могут оказывать влияние друг на друга. Одни антигены, вызывая специфический иммунный ответ, могут быть неспецифическими стимуляторами иммунитета к другим антигенам. В АКДС-вакцине коклюшный компонент усиливает иммунный ответ на анатоксины.

medwedi.ru

21 ГЛАВА МЕТОДЫ ВАКЦИНАЦИИ

1. Внутрикожный, подкожный и внутримышечный методы вакцинации

Основными воротами инфицирования и естественной иммунизации организма являются кожа, слизистая оболочка дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Иммунитет к возбудителям инфекционных заболеваний можно получать практически при любом способе вакцинации. При выборе метода введения вакцины учитываются такие факторы, как ее безопасность, эффективность, экономичность, производительность, простота применения вакцины и психологический фактор (отсутствие неприятных ощущений и боли у пациента).

К парентеральным методам вакцинации относятся все способы введения антигена, минуя желудочно-кишечный тракт (накожный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный, аэрозольный). Методы с нарушением целостности кожи получили название деструктивных или чрескожных. Процесс иммунизации начинается в местах инъекции антигена, который фагоцитируется и перерабатывается вспомогательными клетками (макрофагами, дендритными клетками и др.), а затем представляется лимфоцитами. Антиген и клетки, примированные антигеном, могут проникать через лимфатические сосуды в грудной проток, а оттуда в кровь. Они могут оседать в других лимфоидных и нелимфоидных органах, обеспечивая развитие общего иммунитета.

Большинство вакцин вводят подкожно, а сорбированные препараты — внутримышечно. При этих способах вакцинации создаются благоприятные условия для создания депо и проникновения антигена в регионарные и отдаленные лимфатические узлы. Объем вакцины при внутримышечном введении может превышать в 2–3 раза количество вакцины, вводимой подкожно.

Внутримышечное введение вакцин (верхний наружный квадрант ягодичной мышцы, передненаружная область бедра) является основным способом иммунизации сорбированными препаратами.

В этом случае местная реакция слабо выражена. У больных гемофилией из-за возможности кровотечения следует применять подкожный метод введения вакцин.

Подкожная вакцинация обычно используется для несорбированных вакцин. Вакцину вводят в подлопаточную область или в участок наружной поверхности плеча на уровне границы верхней и средней трети плеча. Реакции на вакцину при подкожном введении под лопатку менее выражены по сравнению с подкожным введением в другие участки тела. Растворимые вакцины сохраняются в подкожной клетчатке до 5 дней, сорбированные препараты — до 1 мес и более.

Несмотря на широкое применение подкожного и внутримышечного методов, они имеют ряд недостатков: возможность нарушения правил асептики, необходимость использования разовых шприцев, малая производительность и др.

Внутрикожный метод применяется для введения вакцины БЦЖ. Вакцину вводят в область наружной поверхности плеча. Этот способ требует определенного навыка, вакцину вводят под давлением до появления «лимонной корочки». При неправильном введении вакцины БЦЖ существует опасность образования холодного абсцесса.

Накожный способ вакцинации, широко применяемый в свое время для профилактики оспы, используется главным образом для иммунизации живыми вакцинами против особо опасных инфекций (чума, туляремия, сибирская язва, бруцеллез, лихорадка Ку). Накожный метод позволяет максимально снизить реактогенность вакцины, однако нестандартность дозирования препарата и техники скарификации, а также малая производительность ограничивают сферу применения этого метода.

2. Безыгольный метод вакцинации

В 50-е годы в практике здравоохранения появился новый метод вакцинации — безыгольный. Метод используется для массовой иммунизации населения и вакцинации в войсковых частях. Преимуществами этого метода являются высокая производительность, сниженная опасность переноса инфекций, экономичность, отсутствие болезненности и неприятных ощущений при инъекциях, недостатками — возможность появления точечных кровотечений, более выраженные реакции на введение сорбированных препаратов за счет их задержки в верхних слоях кожи. Частота местных и

medwedi.ru

общих реакций при таком введении препаратов не превышает частоту возникновения реакций при инъекции вакцины шприцем.

Инъекторы выпускаются различной конструкции, приспособленной для массовых прививочных кампаний (1000–1500 инъекций в 1 ч) или для вакцинации ограниченных групп людей (50–100 инъекций в 1 ч). Инъекторы постоянно совершенствуются с целью повышения надежности, точности и удобства проведения вакцинации. Вместе с тем использование безыгольного инъектора не исключает полностью возможность передачи инфекций. В России широко применяется безыгольный инъектор БИ-3М с протектором антиинфекционным ППН-2 до 0,5 $см^3$.

3. Аэрозольный метод вакцинации

Методы вакцинации, не нарушающие естественные барьеры человека, лишены многих недостатков подкожного и внутримышечного способов введения вакцин. Проблема вакцинации аэрозольным методом стала интенсивно разрабатываться после публикации работ А.М. Безредки (1925), который выдвинул теорию местного иммунитета и считал, что вакцины необходимо вводить тем же путем, каким возбудители инфекционных заболеваний проникают в организм.

Местный иммунитет следует рассматривать в контексте с общим иммунитетом, он не может обеспечить достаточную степень защиты организма от инфекций. Для такой защиты необходимо формирование общей резистентности, хотя роль местного иммунитета в этой резистентности может быть значительной.

Аэрозольная (ингаляционная) иммунизация происходит при введении вакцин в виде аэрозолей, хотя закапывание вакцины в нос также сопровождается проникновением частиц вакцины в дыхательные пути. В научных целях иногда применяют конъюнктивальный метод, при котором антиген быстро поступает в носовую полость и с током воздуха — в легкие. При введении в нос убитых или химических вакцин приходится использовать концентрированные вакцины. Интраназальный метод применяется преимущественно с целью ревакцинации.

Слизистая оболочка дыхательного тракта в верхних частях покрыта многослойным цилиндрическим мерцательным эпителием, в нижних частях — двуслойным, однослойным цилиндрическим, а затем кубическим мерцательным эпителием. Бронхиолы выстланы

плоскими клетками, лишенными ресничек. Общая площадь поверхности дыхания легких составляет у человека около 100 м^2. В межальвеолярных перегородках находятся лейкоциты и септальные клетки, которые обладают фагоцитарными свойствами и способностью проникать в альвеолы, превращаясь в альвеолярные макрофаги.

Кроме альвеолярных макрофагов, иммунная система легких представлена клетками интерстициальной, соединительной ткани, бронхоассоциированными лимфоидными образованиями и многочисленными регионарными лимфатическими узлами. В секретах слизистой оболочки обнаруживается иммуноглобулин различных классов, прежде всего секреторный IgA, который имеет местное происхождение.

Величина частиц вакцины, вводимой аэрозольным методом, имеет существенное значение для развития иммунитета. Антиген действует на всем протяжении дыхательного пути, хотя высокодисперсные вакцины обладают более сильными иммуногенными свойствами. Основная масса вакцины оседает в дыхательных путях, лишь частицы диаметром не более 10 мкм проникают в альвеолы. Следует отметить, что с увеличением дисперсности аэрозольных вакцин увеличивается их реактогенность.

При аэрозольном введении вакцин начинают действовать механизмы механической защиты, препятствующие поступлению чужеродного материала в легкие: ускоренное оседание частиц на поверхность слизистой оболочки, действие мерцательного эпителия, выталкивающего частицы вакцин вместе со слизью, чиханье и др. Наряду с механической очисткой легких происходят инактивация введенного материала и его ферментативное расщепление.

Аэрозольная вакцинация позволяет достичь повышенной устойчивости легких через короткий промежуток времени, что имеет немаловажное значение для профилактики респираторных инфекций. Аэрозольная вакцина попадает не только в легкие, но и частично в желудочно-кишечный тракт, это усиливает напряженность развивающегося иммунитета.

По эффективности аэрозольная иммунизация не уступает другим способам введения антигена, а в некоторых случаях даже превосходит их. Примечательно, что уровень сенсибилизации организма, достигаемый аэрозольной вакцинацией, не превышает степень повышенной чувствительности при других способах иммунизации.

medwedi.ru

Недостатками аэрозольной вакцинации являются небольшой процент усвояемости распыленной вакцины при групповом способе вакцинации, сложность технологии изготовления вакцин, использование наполнителей, стабилизирующих добавок, необходимость использования специального оборудования и приспособлений для распыления вакцин при их индивидуальном или групповом способе применения.

В практике здравоохранения используются сложные аэрозольные препараты, в состав которых входят антигены возбудителей, облигатно обитающие в верхних дыхательных путях человека, для профилактики и лечения хронических инфекций легких.

4. Энтеральный метод вакцинации

Энтеральный (пероральный) метод вакцинации разрабатывается с времен Л. Пастера, который в 1880 г. высказал точку зрения о возможности пероральной вакцинации против сибирской язвы. В истории разработки этого метода было два подъема. Первый из них связан с именем А.М. Безредки, с его концепцией о роли местного иммунитета при энтеральной иммунизации. Второй подъем исследований на животных и людях произошел в 60-е годы, когда успешно прошли испытания энтеральных вакцин против туляремии, гриппа, кори, паротита, клещевого энцефалита, брюшного тифа, коклюша, ботулизма, столбняка, стафилококковой и аденовирусной инфекций и др. Массовая пероральная вакцинация против полиомиелита является прекрасным доказательством правомерности самой идеи энтеральной иммунизации.

В кишечнике имеются благоприятные условия для проникновения растворимых антигенов и микроорганизмов (слабощелочная среда, интенсивное всасывание, хорошо развитый лимфоидный аппарат и др.). Хорошему всасыванию способствует большая площадь слизистой оболочки, имеющей ворсинки, которые в свою очередь покрыты нитевидными отростками (микроворсинками), что увеличивает ее поверхность. Общая площадь слизистой оболочки достигает 500 $м^2$. Наиболее сильное всасывание происходит в тощей и подвздошной кишках. В толстой кишке всасывание слабее, в прямой кишке благодаря хорошо развитой венозной системе всасывание происходит быстро и непосредственно в большой круг кровообращения.

Желудочно-кишечный тракт является важным органом иммунитета. Лимфоидную структуру органа составляют пейеровы бляшки, лимфоидная ткань аппендикса, миндалины, регионарные лимфатические узлы. Лимфатические узлы располагаются по наружной поверхности кишечника, в брыжейке и корне брыжейки.

Иммунизаторный процесс при пероральном способе введения антигена начинается в верхних отделах пищеварительного тракта. Слюна оказывает слабое влияние на антигены, которые проявляют свою активность уже в полости рта и пищеводе.

До контакта с иммунной системой вакцина должна преодолеть ряд механических и химических барьеров, включая механические свойства слизистой оболочки, действие ферментов и кислой среды желудочного сока. В связи с этим доза антигена, введенного через рот, должна превышать в 100 раз и более дозу, достаточную для парентерального введения.

Слюна оказывает слабое ингибирующее действие на вакцину, желудочный сок вызывает гибель возбудителей некоторых инфекций, хотя живые штаммы полиовируса, энтеровируса и кишечной группы бактерий достаточно устойчивы к действию желудочного сока. Желудочный и кишечный соки вызывают распад убитых микроорганизмов и расщепление белковых и полисахаридных антигенов. Токсические свойства белков более устойчивы к действию ферментов по сравнению с их антигенными свойствами. В свою очередь вакцины, введенные энтерально, могут менять состав, количество и свойства пищеварительных соков.

При пероральной вакцинации развивается местный и общий иммунитет, организм становится устойчивым к заражению через рот, кожу, аэрозольно и др. В механизме развития иммунитета при энтеральной вакцинации играют роль, как и при других способах введения вакцин, гуморальные и клеточные факторы. Уровень антител в сыворотке крови при энтеральной иммунизации нередко бывает ниже, а развитие общего иммунитета происходит медленнее, чем при подкожном и внутримышечном введении антигена, хотя конечная степень устойчивости к заражению при всех способах вакцинации может быть одинаковой. Более того, местный иммунитет при энтеральном введении вакцин развивается быстрее, поэтому этот способ вакцинации может использоваться в практической медицине в случае необходимости быстрого достижения специфической устойчивости при опасности возможного заражения через рот.

medwedi.ru

История создания энтеральных вакцин исчисляется десятилетиями, однако в практике используются лишь единичные энтеральные вакцины. Среди них живая полиомиелитная вакцина, рекомбинантная антирабическая вакцина, широко применяемая для профилактики бешенства у диких животных.

Разрабатываются оральные вакцины против кори, брюшного тифа, аденовирусной и менингококковой инфекций, гриппа, приобретенного иммунодефицита. Немаловажное значение для внедрения в практику оральных вакцин имеет их рентабельность. Для энтеральной иммунизации необходимы высокие дозы вакцин, во многих случаях антиген должен быть защищен от разрушения желудочным соком с помощью кислотоустойчивого покрытия, что, естественно, увеличивает стоимость вакцин. Формы выпуска энтеральных вакцин могут быть различными: жидкие или сухие, в виде драже, таблеток, капсул, пилюль и др.

Таким образом, нет универсального метода вакцинации. В практике здравоохранения используется несколько способов введения вакцин: подкожный, внутримышечный, энтеральный, аэрозольный безыгольный. Надо признать, что энтеральный способ вакцинации кажется самым перспективным. При введении вакцин через рот можно получить иммунитет к любой инфекции. Энтеральные вакцины обладают низкой реактогенностью и слабой аллергенностью. Они хорошо переносятся, их иммунологическая и эпидемиологическая эффективность не уступает таковым аналогичных вакцин, вводимых другим способом. Пероральный метод безопасен и прост, не требует специальных условий, оборудования и аппаратуры. Вакцинацию можно проводить в любых условиях, она лишена недостатков шприцевого и аэрозольного методов, при ней отсутствует опасность передачи инфекций, она не вызывает отрицательных эмоций у прививаемых.

Иммунизация человека через кишечник и дыхательные пути является физиологическим способом приобретения специфической устойчивости к инфекционным заболеваниям. Контакт возбудителя со слизистой оболочкой имеет важное значение для начальной стадии развития инфекции и процесса естественной иммунизации.

В связи с этим разрабатываются два направления создания новых вакцин. Одно из них связано с белком адгезином, который находится на концах пилей-волосков, расположенных на поверхности бактерий. С помощью пилей бактерии прикрепляются к слизистой оболочке, что обеспечивает колонизацию бактерий на ней.

Иммунизация вакциной, приготовленной на основе адгезина, и введение готовых антител к этому белку препятствуют колонизации бактерий на слизистой оболочке и развитию инфекционного процесса.

Другое направление связано с использованием нетоксичной части холерного токсина (CT-B) или термолабильного токсина *E. coli* (LT-B) в качестве носителей и средств доставки других антигенов, конъюгированных с этими носителями. CT-B и LT-B обладают способностью взаимодействовать с рецепторами слизистой оболочки и тем самым обеспечивают длительное присутствие антигенов на ней, способствуют переносу антигенов через слизистую оболочку и развитию иммунного ответа. Такие экспериментальные мукозальные вакцины получены ко многим видам возбудителей инфекционных заболеваний.

В последние годы сформировались такие понятия, как мукозальный иммунитет, мукозальные вакцины, мукозальная система. К мукозальной системе относятся желудочно-кишечный, респираторный и урогенитальный тракты, а также слезные, слюнные и грудные железы.

Антигены поступают в лимфоидную ткань кишечника преимущественно через эпителий пейеровых бляшек. Механизмы проникновения антигенного материала через слизистую оболочку кишечника могут быть различными: межклеточный путь самого антигена, тот же путь при помощи фагоцитов, содержащих антиген, проникновение через цитоплазму клетки или через дефекты слизистой оболочки. Эпителиальные М-клетки, обладающие выраженными пиноцитарными свойствами, перерабатывают антигенный материал и передают его лимфоцитам. Антителообразующие клетки расположены в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. Соотношение плазматических клеток, секретирующих IgA, IgM и IgG, составляет 20:3:1. В эпителии концентрируются Т-клетки с цитотоксическими маркерами.

1–5% белка, вводимого с пищей, не расщепляется ферментами желудочно-кишечного тракта. Часть нерасщепленного белка (яичный белок, белок молока, гетерологичный глобулин и др.) всасывается в лимфатическую систему. В основе всасывания лежат не только механизмы фильтрации, диффузии и осмоса. Через слизистую оболочку кишечника проникают убитые и живые микроорганизмы (вирусы, бактерии, риккетсии), относящиеся к группе энтеропатогенных или другим, отличным по механизму передачи и локализации инфекций, группам возбудителей. Прикрепление микробов к эпителиальным клеткам и последующая их инвазия зависят

medwedi.ru

от адгезивных антигенов микробов и наличия на эпителиальных клетках соответствующих рецепторных зон. Сильными инвазивными свойствами обладают *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*. В кишечнике наблюдается персистенция живых вирусов. Ротавирусы и другие кишечные вирусы прикрепляются к ворсинкам эпителия, рецепторы которых состоят из β-галактозидаз. Вирусы размножаются в эпителиальных клетках, затем клетки разрушаются и вирусы выходят в просвет кишечника. При введении живой гриппозной вакцины вирусы размножаются не только в кишечнике, они диссеминируют и обнаруживаются в носоглоточных смывах, в крови и моче. Полиовирусы также выявляются во внутренних органах и крови.

Образующийся в слизистой оболочке IgA проходит в просвет кишки через эпителиальные клетки в виде двухмерной формы. Его α-цепи связаны γ-цепью, имеющей сродство к гликопротеину, который образуется в эпителиальных клетках. Этот секреторный компонент комплекса предохраняет IgA от действия ферментов, а сам секреторный IgA препятствует адгезии бактерий и вирусов к поверхности слизистой оболочки, нейтрализует токсины и активирует фагоцитарную деятельность клеток. В секреторной жидкости соотношение IgA: IgG составляет 1:1, в то время как в сыворотке крови — 1:6.

Антигены и сенсибилизированные лимфоциты могут проникать через регионарные лимфатические узлы в грудной поток и кровеносные сосуды, оседать в лимфоидных органах и индуцировать образование антител разных классов. Клетки, синтезирующие IgA, возвращаются в слизистую оболочку кишечника, усиливая местный иммунитет.

Важным механизмом антиинфекционного иммунитета является поступление IgA в кишечник через печень. Гепатоциты захватывают IgA (его дву- и полимерные формы) из циркулирующей крови и экскретируют его в желчь. Это в значительной степени повышает устойчивость организма к поступающим с пищей микробам.

К непарентеральным способам вакцинации, кроме перорального и ингаляционного, относятся интраназальный, конъюнктивальный, а также перректальный и интравагинальный пути. В двух последних случаях вакцины вводятся в виде свечей. Большое будущее у «съедобных» вакцин, которые создаются на основе трансгенных растений.

22 ГЛАВА ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВАКЦИН

1. Реактогенность вакцин и поствакцинальные реакции

Нет абсолютно безопасных вакцин. Вакцины могут оказывать побочное действие на функцию многих органов и систем. Вакцинология знает случаи, когда приходилось отказываться от применения некоторых высокоиммуногенных вакцин в связи с их ярко выраженным побочным действием.

По определению ВОЗ (Мониторинг побочных реакций после иммунизации в расширенной программе иммунизации, 1991), «побочная реакция, возникающая после иммунизации (adverse event following immunization), является нежелательным явлением, которое вызвано вакциной, процессом иммунизации или по времени связано с иммунизацией».

Побочные реакции после иммунизации могут быть 4 типов: 1) побочные реакции, вызванные вакциной; 2) побочные реакции, спровоцированные вакцинацией; 3) побочные реакции, связанные с ошибками при вакцинации; 4) побочные реакции, возникающие при случайном совпадении с вакцинацией.

Можно дать следующие дефиниции терминов, часто применяемых при оценке неблагоприятных последствий вакцинации.

- Побочное действие вакцин — способность вакцин вызывать функциональные и морфологические изменения в организме, выходящие за пределы физиологических колебаний и не связанные с формированием иммунитета.
- Поствакцинальные реакции — клинические и лабораторные признаки временных патологических изменений в организме, связанные с вакцинацией. Различают слабые, средние и сильные поствакцинальные реакции.
- Поствакцинальные осложнения — клинические проявления стойких патологических изменений в организме, связанные с вакцинацией.

Понятие «побочное действие» вакцины терминологически имеет сходство с понятием «реактогенность» вакцины. Любая вакцина,

medwedi.ru

вводимая человеку, обладает определенной степенью реактогенности. Уровень реактогенности меняется при изменении дозы препарата, схемы или способа его введения.

При оценке однонаправленных вакцин, приготовленных из одного и того же вида возбудителя, выявлена общая закономерность: наибольшей реактогенностью обладают живые вакцины, далее следуют инактивированные корпускулярные вакцины, субцеллюлярные и химические вакцины. Дальнейшая очистка химических вакцин сопровождается снижением реактогенности, одновременно происходит уменьшение иммуногенности препаратов. Вместе с тем имеются доказательства, что иммуногенность вакцин не всегда коррелирует с их реактогенностью.

Побочное действие вакцин в большинстве случаев выражается в недомогании, небольшом повышении температуры, нерезко выраженных местных реакциях. Обычно такие транзиторные состояния проходят самостоятельно и не требуют врачебного вмешательства. Наряду с развитием иммунитета при вакцинации происходят изменения неспецифического характера, которые касаются морфологии и белкового состава крови, ферментативной активности, свертывающей системы крови, функции надпочечников и других эндокринных органов. Эти изменения, как правило, не имеют патологического характера, продолжаются от нескольких дней до 1–2 нед, в редких случаях до 2 мес.

Различают местные и общие прививочные реакции. Местные реакции развиваются в участках введения препарата, при этом могут появляться местная болезненность, гиперемия, отек, инфильтрат. Могут наблюдаться отдельные признаки воспаления или их сочетания. При аэрозольной и интраназальной иммунизации к местным реакциям относятся катаральные явления верхних дыхательных путей, конъюнктивит, при энтеральной вакцинации патологические признаки со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть интерпретированы как местные или общие реакции.

К общим поствакцинальным реакциям относятся повышение температуры, недомогание, головная боль, расстройства сна, боли в суставах, животе, тошнота, рвота, кратковременное обморочное состояние и др. Общими реакциями являются также изменения со стороны систем и органов, которые можно выявить с помощью лабораторных методов.

При введении убитых бактериальных вакцин реактогенность во многих случаях зависит от присутствия в вакцинах липополиса-

харидов, при введении живых вакцин, например коревой вакцины, могут появляться симптомы, связанные со специфическими свойствами самих штаммов и возникновением вакцинального инфекционного процесса (конъюнктивит, катаральные явления в носоглотке, кореподобная сыпь и др.).

При введении убитых и химических сорбированных бактериальных вакцин, а также анатоксинов местные реакции развиваются через 24 ч и обычно исчезают через 2–7 дней, повышенная температура и признаки интоксикации держатся 24–48 ч. В некоторых случаях болезненные уплотнения в местах введения сорбированных препаратов сохраняются в течение месяца.

Местные и общие реакции, зависящие от токсического действия вакцин, наиболее выражены после первого введения вакцин, в то время как аллергические свойства вакцин проявляются при повторной вакцинации.

Наиболее объективный показатель общей реакции — повышение температуры. По степени повышения температурные реакции делят на слабые (37–37,5 °С), средние (37,6–38,5 °С) и сильные (выше 38,5 °С). Местные реакции после введения корпускулярных и химических бактериальных вакцин могут быть классифицированы по диаметру инфильтрата: слабая реакция (2,5 см), реакция средней силы (5 см), сильная реакция (более 5 см или наличие лимфангита с лимфаденитом).

Аллергические реакции появляются преимущественно при введении химических (растворимых) вакцин и вакцин, содержащих белковые добавки. Они характеризуются появлением в участках введения вакцин гиперемии и отека, общие реакции сопровождаются лихорадкой, снижением артериального давления, появлением сыпи, артралгии и др.

По срокам появления аллергические реакции делятся на немедленные (в течение 1 ч), замедленные (через 24–48 ч) и смешанные.

2. Причины побочного действия вакцин

Побочное действие вакцин складывается из целого комплекса биологических эффектов, вызванных разными причинами. Степень побочного действия вакцины зависит от свойств самого препарата и реактивности вакцинируемого. Особенности реагирования человека на вакцину во многом определяются генетическими факторами, влияющими на интенсивность иммунного ответа и характер возникающих поствакцинальных осложнений.

medwedi.ru

Любая вводимая человеку вакцина вызывает изменения не только в иммунной, но и в других системах (эндокринной, сосудистой, нервной и др.). Даже изменения в иммунной системе не всегда бывают полезными или индифферентными для организма.

В вакцинах могут присутствовать различные примеси и добавки, их концентрация в конечном продукте должна быть строго регламентирована нормативной документацией на препарат. В документах должны быть описаны методы контроля содержания примесей и добавок.

Среди примесей особую опасность представляют гетерологичные белки. При культивировании некоторых вирусов, например вирусов гриппа и желтой лихорадки, на куриных эмбрионах вакцина может содержать яичный белок. Бычий сывороточный альбумин и другие белки сыворотки крови крупного рогатого скота могут присутствовать в конечном продукте при их добавлении в культуральную среду в качестве ростовых факторов для получения герпетической, антирабической, коревой и паротитной вакцины.

Ранее в некоторые вакцины добавляли стрептомицин, который часто вызывал тяжелые аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. В настоящее время используются антибиотики (канамицин, гентамицин), обладающие слабыми аллергенными свойствами. Вместе с тем опасность сенсибилизации у привитых возрастает при бесконтрольном увеличении концентрации антибиотиков в вакцинах.

Для производства вакцин в качестве инактиваторов и консервантов применяются формальдегид и мертиолат. Ранее применялся фенол, однако после соответствующих рекомендаций ВОЗ фенол используется для этих целей крайне редко.

Данные о сенсибилизирующей способности мертиолата весьма противоречивы. Повышенная чувствительность к мертиолату не является противопоказанием к введению вакцин, содержащих мертиолат. Побочные реакции появляются редко. Вместе с тем в эксперименте на животных и в наблюдениях на людях показано, что введение вакцины, содержащей мертиолат, может вызывать состояние повышенной чувствительности, которую в последующем можно обнаружить при постановке кожных проб с мертиолатом.

Мертиолат используется с целью инактивации и предупреждения возможной контаминации в процессе изготовления и применения вакцин. ВОЗ рекомендует использовать его для приготовления вакцин, которые выпускаются в емкостях, содержащих более

одной дозы препарата. До недавнего времени такие же требования предъявлялись ко всем сорбированным препаратам, включая препараты в однодозовой расфасовке.

Учитывая возросшие требования к условиям производства вакцин, гарантирующие их высокое качество, настало время рассмотреть вопрос об исключении мертиолата из некоторых сорбированных препаратов. Американская контролирующая организация FDA запретила применение препаратов, содержащих мертиолат, для иммунизации детей. Отказ от применения мертиолата не должен быть автоматическим, следует доказать, что вакцины без мертиолата сохраняют свою стабильность, иммуногенность и безопасность.

В 2003 г. ВОЗ утвердила рекомендации по регулированию элиминации, уменьшению количества или замене мертиолата в вакцинах. В рекомендациях нет четких указаний на необходимость сохранения или удаления мертиолата из препаратов, даны лишь общие принципы проведения мероприятий по исключению мертиолата из вакцин.

В качестве заменителя мертиолата используется 2-феноксиэтанол, который действует как бактериостатик на грамотрицательные микробы. Он менее токсичен и менее активен по сравнению с мертиолатом. Трегалозадисахарид является хорошим консервантом для биологических препаратов. Вакцины, высушенные в трегалозе, стабильно сохраняют свои свойства.

В качестве стабилизаторов вакцин используют человеческий альбумин, глутамат натрия, желатин, сахарозу, лактозу, глицерин и др. Желатин представляет собой смесь полипептидов, образующихся из коллагена при длительной щелочной обработке дермы, костей, хрящей и сухожилий крупного рогатого скота. Учитывая опасность прионовых заболеваний, желатин, сыворотка крупного рогатого скота и бычий альбумин могут быть использованы для приготовления вакцин только в том случае, если они изготовлены в странах, где не были зарегистрированы случаи прионовых заболеваний крупного рогатого скота.

Особое положение занимают неблагоприятные последствия вакцинации, связанные с различного рода нарушениями требований к получению, хранению, транспортированию и применению вакцин.

1. Нарушение правил производства вакцин (остаточная токсичность, контаминация и др.).
2. Несоблюдение правил «холодовой цепи» транспортирования и хранения вакцин (изменение физико-химических свойств, потеря вакуума, стерильности и др.).

medwedi.ru

3. Недостаточное обследование прививаемых, наличие сопутствующей патологии, игнорирование противопоказаний.
4. Нарушение процедуры вакцинации, превышение дозы, изменение схемы и способа введения вакцин, ошибочное введение вместо вакцин других лекарственных средств и др. Эти нарушения носят спорадический характер и устранимы при повышении требований к производителям вакцин и персоналу, выполняющему вакцинацию.

3. Поствакцинальные осложнения

Выявить причинно-следственную связь между вакцинацией и патологией, появившейся в вакцинальный период, бывает трудно. Связь может быть кажущейся, совпадающей по времени.

Патологические процессы, регистрируемые при вакцинации, могут быть следствием:

- низкого качества вакцин или нарушением правил вакцинации;
- обострения хронических инфекций и проявления латентных заболеваний (обострение ревматизма, туберкулеза, хронического гепатита, нефрита, хронической дизентерии, бронхиальной астмы, обострение нейровирусной и бактериальной инфекций при наличии у привитого носительства);
- присоединения интеркуррентных инфекций, появлению которых может способствовать вакцинация;
- особенностей реактивности организма.

Особенности реактивности привитого, которые могут способствовать развитию поствакцинальных осложнений, связаны с конституциональными генетическими факторами, понижением сопротивляемости вследствие предшествующих заболеваний, нарушениями питания, наличием специфической (аллергия) и неспецифической повышенной чувствительности к действию вакцин, а также первичных и вторичных иммунодефицитных состояний.

Индивидуальная реакция на прививку является наиболее частой причиной поствакцинальных реакций. Установлена связь между антигенами гистосовместимости HLA-системы человека и предрасположенностью к разного вида патологии, в том числе к поствакцинальным реакциям. Вакцинация может выступать в качестве фактора стимуляции генетической предрасположенности прививаемого.

Важнейшей группой поствакцинальных осложнений являются вакциноассоциированные инфекции, обусловленные остаточной

вирулентностью вакцинного штамма, реверсией его патогенных свойств и нарушениями в иммунной системе.

Примером поствакцинального осложнения являются лимфадениты и остеомиелиты, которые развиваются при введении вакцины БЦЖ. Варианты вакцины БЦЖ, приготовленные из разных вакцинных штаммов и по разной технологии, обладают неодинаковой способностью вызывать осложнения.

Вторым примером этой группы осложнений является вакциноассоциированный полиомиелит, который развивается у привитых и у лиц, контактирующих с привитыми. Частота возникновения вакциноассоциированного полиомиелита при введении живой полиомиелитной вакцины не должна превышать одного случая на 1 млн привитых.

Благоприятным фоном для возникновения вакциноассоциированных инфекций являются иммунодефицитные состояния, например гипогаммаглобулинемия у детей при вакцинации живой полиомиелитной вакциной или хронический гранулематоз при введении вакцины БЦЖ. Одним из путей решения проблемы вакциноассоциированных осложнений является подбор генетически однородных и генетически стабильных вакцинных штаммов.

Существует три группы наиболее частых поствакцинальных осложнений: токсические, аллергические реакции и поражение центральной нервной системы. Наиболее серьезными из них являются поражения центральной нервной системы и аллергические реакции, которые в единичных случаях могут привести к летальному исходу.

На характер поствакцинальных осложнений влияют свойства вакцин. При введении сорбированных вакцин иногда появляются инфильтраты, стерильные абсцессы, а в случае эндогенного или экзогенного проникновения гноеродной флоры в участки инъекции могут возникать гнойные абсцессы, флегмона, рожа. В редких случаях развиваются септические состояния и генерализованная инфекция. При внутрикожном методе введения вакцин против туберкулеза развиваются инфильтраты, холодные абсцессы, лимфадениты.

К аллергическим осложнениям относятся полиморфная сыпь, отек Квинке, артралгии, общие аллергические реакции и анафилактический шок. Аллергические осложнения развиваются чаще после повторного введения вакцин, при первичном введении препарата возникающие реакции являются чаще всего проявлением парааллергии (ложной аллергии).

medwedi.ru

Эндотоксиновый шок возникает после первичного или вторичного введения убитых бактериальных вакцин в результате повышенной чувствительности организма к эндотоксину. Неврологические осложнения развиваются вследствие поражения центральной (энцефалит, менингоэнцефалит и т.п.) и периферической (мононеврит, полиневрит, полирадикулоневрит и др.) нервной системы.

Неврологические осложнения при введении коклюшной вакцины характеризуются острой васкулярной энцефалопатией без демиелинизации. Через несколько часов после введения тифопаразитарных вакцин могут возникать разнообразные неврологические расстройства, начиная от легких функциональных нарушений до тяжелого энцефаломиелита. При вакцинации коревой вакциной могут наблюдаться фебрильные судороги и субклинические формы энцефалита.

Реже при введении различных по характеру вакцин могут возникать поражения других систем и органов: астматический синдром, ложный круп, тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит, пиелонефрит, гломерулонефрит.

Истинные серьезные поствакцинальные осложнения встречаются крайне редко. Судороги появляются с частотой 1:70 000 при введении АКДС-вакцины и 1:200 000 при введении коревой вакцины, сыпь аллергического характера и/или отек Квинке — с частотой 1:120 000, анафилактическая реакция на АКДС — 1:100 000, неврологические осложнения после введения полиомиелитной вакцины — 1:5 000 000.

В Российской Федерации в 2002 г. зарегистрировано 312 случаев поствакцинальных осложнений, в 2003 г. — 285 случаев. Официальные данные, вероятно, значительно занижены по сравнению с реальными цифрами.

Неврологические осложнения при вакцинации встречаются в 2 раза чаще, чем аллергические. Коклюшный компонент АКДС-вакцины, коревая и полиомиелитная вакцины вызывают преимущественно неврологические осложнения, анатоксины и вакцины, содержащие гетерологичный белок, — аллергические осложнения.

Чуть меньше половины всех осложнений связаны с введением вакцин БЦЖ и БЦЖ-М и возникновением лимфаденитов. На долю АКДС- и АДС-вакцины приходится примерно $^1/_3$ всех осложнений. Наиболее тяжелой и частой формой побочных реакций являются неврологические поражения, причиной которых в большинстве случаев являются интеркуррентные инфекции.

Основными причинами возникновения патологии, связанными с вакцинацией лишь по времени, являются обострение вялотекущей или латентной инфекции, совпадение прививки с началом острого заболевания; присоединение интеркуррентного заболевания. Иногда заболевание развивается вследствие контакта прививаемого с инфекционным больным незадолго до вакцинации.

С целью профилактики поствакцинальных осложнений применяют вакцины с уменьшением их содержания (АДС-М, БЦЖ-М) и инактивированные (химические) вакцины вместо живых (инактивированная полиомиелитная вакцина, бесклеточная коклюшная вакцина). Для предупреждения аллергических осложнений проводят сбор анамнестических данных о наличии анафилактических реакций на прививку, устанавливают чувствительность прививаемого к гетерологичному белку, вводят антигистаминные препараты и др. При необходимости проводят лабораторный анализ крови, мочи, рентгенографию грудной клетки, электрокардиографию, организуют консультацию специалистов и др.

В поствакцинальный период следует соблюдать щадящий режим труда, обеспечить полноценное питание и не допускать контакта привитых с инфекционными больными.

К сожалению, пока невозможно полностью избежать появления поствакцинальных осложнений. Они всегда были предметом острых дискуссий и основным аргументом позиции противников вакцинации. Многолетний мировой опыт вакцинопрофилактики указывает, что вакцинация является наиболее эффективным способом предотвращения массовых инфекций. Ущерб от инфекционных заболеваний в значительной степени превосходит ущерб от вакцинации. Об этом свидетельствуют многочисленные данные (ВОЗ, 1988, 1990 и др.) о частоте осложнений при вакцинации по сравнению с появлением аналогичных патологических признаков при заболевании у детей и подростков (табл. 26).

4. Мониторинг побочного действия вакцин

Мониторинг побочного действия вакцин представляет собой систему постоянного слежения за безопасностью вакцин в условиях их массового применения с целью проведения мероприятий по предупреждению возникновения поствакцинальных осложнений.

Задачами мониторинга являются выявление поствакцинальных реакций и осложнений, определение частоты возникновения этих

medwedi.ru

Таблица 26. Частота патологических признаков при вакцинации и заболевании у детей и подростков

Вакцина	Патология	Частота осложнений при вакцинации (на 100 000 привитых)	Частота патологических признаков при заболевании (на 100 000 заболевших)
БЦЖ	Диссеминированный туберкулез	0,1	1000–3000
	Туберкулез костей	0,1–30	1500–4600
	Лимфаденит	100–4300	15 000–18 000
АКДС	Стойкое церебральное нарушение	0,2–0,6	600–2000
	Энцефалит (энцефалопатия)	0,1–3,0	90–4000
	Судороги	0,3–90	600–8000
	Шок	0,5–30	—
	Летальный исход	0,2	10–4000
Коревая вакцина	Энцефалит (энцефалопатия)	0,1	50–400
	Подострый склерозирующий панэнцефалит	0,05–0,1	0,5–20
	Пневмония	—	3800–7300
	Судороги	0,02–190	500–1000
	Летальный исход	0,02–0,3	10–1000
Паротитная вакцина	Энцефалит (энцефалопатия)	—	25
	Нарушение слуха	—	5000
	Орхит	—	20 000
	Воспаление околоушной железы	10–100	80 000
Полиомиелитная вакцина	Паралитическая форма	0,1–0,3	500–1000

осложнений для каждой вакцины, выявление отдельных территорий и групп риска населения, в которых имеется повышенная частота осложнений, определение факторов риска, способствующих развитию осложнений, в том числе климатогеографических, социально-экономических, экологических, а также связанных с индивидуальными особенностями привитого.

Существует общий порядок первичной регистрации, учета и оповещения о поствакцинальных осложнениях и заболеваниях в вакцинальном периоде. Первичная регистрация осложнения заключается в установлении диагноза в процессе активного наблюдения за привитым или в случае обращения привитого за медицинской помощью. Ниже приведен перечень определений побочных реакций, который рекомендуется ВОЗ для использования в рамках расширенной программы иммунизации.

Перечень определений, используемых для мониторинга побочных реакций, возникающих в течение 4 нед после иммунизации

1. Местные побочные реакции.
   Абсцесс в месте введения препарата (бактериального происхождения, стерильные).
   Лимфадениты (включая гнойные лимфадениты).
   Другие тяжелые местные реакции.
2. Побочные реакции с поражением центральной нервной системы.
   Острый паралич (паралитический полиомиелит, вызванный применением вакцины, синдром Гийена–Барре).
   Энцефалопатия.
   Энцефалит.
   Менингит.
   Судороги (с повышением температуры, без повышения температуры).
3. Другие побочные реакции.
   Аллергическая реакция.
   Анафилактическая реакция (острая гипераллергическая реакция).
   Анафилактический шок.
   Артралгия (устойчивая, временная).
   Диссеминированная инфекция, вызванная применением БЦЖ.
   Лихорадка (умеренное повышение температуры, высокая температура, предельно высокая температура, предполагаемая высокая температура без указания величины).
   Коллапс.
   Остит (остеомиелит).
   Устойчивый пронзительный крик.
   Сепсис.
   Синдром токсического шока.

medwedi.ru

4. Другие тяжелые и необычные реакции, наблюдающиеся в течение 4 нед после иммунизации и не упомянутые в п. 1, 2 и 3.

Правильная оценка поствакцинальных реакций крайне важна для определения качества применяемой вакцины, для компенсации ущерба, нанесенного привитому лицу, и для отказа в компенсации по ложному заявлению. Вместе с тем анализ причин поствакцинальных реакций у конкретных больных достаточно затруднен.

В США с помощью системы извещений о любых клинически значимых нежелательных явлениях, связанных по времени с вакцинацией, ежегодно регистрируется в среднем 11 600 случаев в год, из них 14,2% относятся к разряду осложнений. Во многих странах произошло снижение числа поствакцинальных реакций и осложнений после внедрения в практику вакцинопрофилактики бесклеточной коклюшной вакцины и инактивированной полиомиелитной вакцины.

5. Расследование случаев поствакцинальных осложнений

Для многих видов вакцин поствакцинальные реакции однотипны, лишь для живых вакцин они являются достаточно специфичными. В редких случаях развиваются необычные поствакцинальные реакции, доказательство связи таких реакций с вакцинацией представляет определенные трудности.

К типичным ошибкам, которые приводят к поствакцинальным реакциям, относятся проведение прививки на фоне недиагносцированного заболевания, несоблюдение интервала между перенесенным заболеванием и прививкой, игнорирование необычных и тяжелых реакций на предыдущие прививки.

Более 80% детей с поствакцинальными осложнениями имеют сопутствующие заболевания, из которых 90% — инфекционные. Наиболее трудная проблема заключается в выяснении роли вакцинации в развитии интеркуррентных заболеваний. Нельзя исключить, что в некоторых случаях прививка может провоцировать развитие таких заболеваний.

Расследование случаев поствакцинальных осложнений проводится комиссией с участием клинициста и эпидемиолога, а при осложнениях после введения вакцины БЦЖ — с участием врача-фтизиатра. Информация о поствакцинальном осложнении направляется как внеочередное донесение в местный территориальный центр санэпиднадзора, в департамент санэпиднадзора Минздрава РФ

и Национальный орган контроля — ГИСК им. Л.А. Тарасевича. При тяжелых случаях в адрес Национального органа контроля высылается копия истории болезни или развернутый эпикриз с данными лабораторных исследований и лечебных мероприятий, при летальном исходе — копия протокола вскрытия, результаты патогистологических исследований, фиксированный архив органов. При необходимости Национальный орган контроля запрашивает образцы серии препарата, вызвавшего осложнение.

Все данные о больных с поствакцинальными осложнениями заносятся в медицинскую документацию (историю развития новорожденного, историю развития ребенка, медицинскую карту ребенка, медицинскую карту амбулаторного больного, медицинскую карту стационарного больного, карту вызова скорой медицинской помощи, карту обратившегося за антирабической помощью).

Средние и сильные реакции на вакцинацию, но не подпадающие под определение «поствакцинальные осложнения» (местные и температурные реакции, кратковременная сыпь, легкие катаральные явления и др.) регистрируются в карте профилактических прививок ребенка, истории его развития, медицинской карте ребенка или амбулаторного больного. О сильных реакциях сообщается в окружной центр санэпиднадзора без передачи информации в департамент санэпиднадзора Минздрава РФ и Национальный орган контроля (табл. 27).

Таблица 27. Перечень осложнений (состояний), подлежащих регистрации, расследованию и информации вышестоящих органов санэпиднадзора

Осложнения (состояния)	Срок развития после вакцинации	
	АКДС, АДС и другие инактивированные вакцины	коревая, паротитная и другие живые вакцины
Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс	До 24 ч	
Генерализованная сыпь, полиморфная экссудативная эритема, отек Квинке, синдром Лайелла, другие формы тяжелых аллергических реакций	До 10 дней	
Энцефалит, энцефалопатия, полирадикулоневрит, мононеврит	До 15 дней (до 15 дней после окончания курса антирабических прививок)	

medwedi.ru

Продолжение табл. 27

Энцефалические реакции:		
фебрильные судороги	Первые 48 ч	До 15 дней
афебрильные судороги	До 15 дней	До 15 дней
Серозный менингит	До 30 дней	
Миокардит, острый нефрит, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, артралгия, гипопластическая анемия, системные заболевания соединительной ткани и т.п.	До 30 дней	
Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие временну́ю связь с прививками	До 30 дней	
Вакциноассоциированный полиомиелит:		
у привитых	До 30 дней	
у контактировавших с привитыми	До 60 дней	
Осложнения после прививок БЦЖ: лимфаденит, регионарный абсцесс, келоидный рубец, остеомиелит (остеит)	В течение года	

Применение серии препарата, вызвавшего серьезные осложнения, задерживается до получения результатов расследования случаев осложнения и соответствующего распоряжения. ГИСК им. Л.А. Тарасевича контролирует юридические образцы данной серии, которые хранятся на предприятии на протяжении всего срока годности препарата, а также образцы вакцины, взятые с мест применения, где зарегистрированы случаи осложнений.

После окончания расследования ГИСК им. Л.А. Тарасевича принимает решение о возможности применения рекламационной серии вакцины или о необходимости отзыва и уничтожения серии вакцины. Акт об уничтожении серии вакцины направляется в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

23 ГЛАВА ВИДЫ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ВАКЦИН

Побочное действие вакцин может быть обусловлено антигенами вакцины или содержащимися в ней примесями, а общий побочный эффект вакцины складывается из различных видов биологического действия компонентов вакцины.

Виды побочного действия вакцин

1. Фармакологическое действие вакцин.
2. Поствакцинальный инфекционный процесс.
3. Туморогенное действие.
4. Образование антител к непротективным антигенам вакцин.
5. Аллергия:
   - к антигенам вакцин;
   - к примесям и добавкам вакцин;
   - к экзоаллергенам, не связанным с вакциной.
6. Иммуномодулирующее действие вакцин:
   - действие антигенов вакцин;
   - действие сорбента, носителей и др.;
   - действие цитокинов, присутствующих в вакцинах.
7. Аутоиммунные состояния.
8. Иммунодефицитные состояния.
9. Психогенное действие вакцин.

Существование некоторых перечисленных выше источников побочного действия вакцин, например туморогенного действия или способности вакцин вызывать аутоиммунные заболевания, не доказано и носит предположительный характер.

1. Иммунофармакологическое действие вакцин

Реактогенность корпускулярной АКДС-вакцины в большей степени обусловлена коклюшным компонентом, прежде всего коклюшным токсином и ЛПС. Именно действием этих веществ объясняется появление ранних легких реакций и достаточно тяжелых осложнений (лихорадка, судорожный синдром, энцефалопатия). Бесклеточная коклюшная вакцина, лишенная ЛПС, обладает слабой реактогенностью.

medwedi.ru

2. Поствакцинальный инфекционный процесс

Поствакцинальный инфекционный процесс, возникающий после введения живых бактериальных и вирусных вакцин, зависит от специфической активности самих вакцинных штаммов. Причинами возникновения такого осложнения являются остаточная вирулентность вакцинного штамма, возможная реверсия его патогенных свойств и нераспознанное иммунодефицитное состояние у привитого. Принадлежность выделенного от больного возбудителя к вакцинному штамму устанавливается исследованием олигонуклеотидной структуры вирусного генома.

3. Туморогенное действие вакцин

В связи с интенсивным развитием биотехнологии, прежде всего рекомбинантной технологии, использованием клеточных линий и гибридов особое значение приобретает проблема безопасности генно-инженерных вакцин, их влияния на человека, на генетический аппарат клетки и возможность обсеменения окружающей среды генетически измененными возбудителями.

Присутствие в препаратах, полученных на клеточном субстрате, клеточной гетерологичной ДНК в большой концентрации теоретически представляет онкогенную опасность, так как предполагается, что чужеродная ДНК может вызывать инактивацию супрессорных онкогенов или активацию протоонкогенов после ее интеграции с клеточным геномом. По требованию ВОЗ уровень такой гетерологичной ДНК в вакцинах не должен превышать 200 пг на 1 дозу.

4. Образование антител к непротективным антигенам вакцин

Корпускулярные и многие растворимые вакцины представляют собой набор антигенных детерминант, число которых в одной вакцине может достигать несколько десятков. Лишь небольшая часть этих детерминант обеспечивает развитие антиинфекционного иммунитета. Остальные антигены вызывают продукцию антител-свидетелей, не играющих существенной роли в формировании иммунитета. Такую бесполезную работу по синтезу антител иммунная система выполняет при введении вакцин, рассчитанных преимущественно на создание клеточного иммунитета. Нельзя исключить возможность того, что высокий уровень таких антител способен вызывать нежелательные явления, связанные с образованием иммунных комплексов.

5. Аллергия

Аллергия является достаточно частым проявлением побочного действия вакцин. Ее могут вызывать как сами антигены вакцины, так и различные примеси и добавки. Аллергические реакции неиммунного типа могут возникать, хотя и редко, на химические вакцины, например анатоксины, аллергические реакции замедленного типа — преимущественно на корпускулярные (живые или убитые) вакцины. Наиболее часто аллергические реакции возникают на сопутствующие субстанции: у многих вакцин — на аминогликозиды, у гриппозных вакцин, вакцины против желтой лихорадки, коревой и паротитной зарубежных вакцин — на куриный белок, у вакцин против гепатита В — на пекарские дрожжи и т.д.

Опасность возникновения аллергии заключается в том, что введение небольшой дозы гетерологичного белка создает сенсибилизацию, которая может проявиться впоследствии у лиц, предрасположенных к аллергии, при введении большой дозы белка или приеме его с пищей.

6. Иммуномодулирующее действие вакцин

Многие возбудители (*Myc. tuberculosis, Cor. parvum, B. pertussis, Nocardia, L. monocytogenes*) и бактерийные препараты (пептидогликаны, ЛПС, А-белок) обладают ярко выраженными неспецифическими иммуномодулирующими свойствами. Например, коклюшные бактерии оказывают влияние на костный мозг, тимус, селезенку, лимфатические узлы, нарушают нормальное расселение лимфоцитов (хоминг-эффект), приводят к опустошению тимусзависимых зон лимфоидной ткани. Они усиливают активность макрофагов, Т-хелперов и Т-эффекторов.

В некоторых случаях неспецифическая модуляция оказывается решающей в становлении иммунитета. Такой механизм, вероятно, является главным в развитии резистентности к хроническим инфекциям и противоопухолевой устойчивости при использовании вакцин в качестве иммуностимуляторов.

7. Аутоиммунные состояния

Появление аутоиммунных поражений после введения вакцин нельзя считать доказанным. Вместе с тем нельзя исключить, что некоторые вакцины, например коклюшная, обладают поликлональным

medwedi.ru

свойством и могут индуцировать или стимулировать образование аутоантител и специфических клонов лимфоцитов, направленных к собственным компонентам организма.

Аутоантитела, например антитела к ДНК, присутствуют в сыворотке крови отдельных людей, не имеющих каких-либо клинических проявлений аутоиммунной патологии. Введение вакцин может стимулировать образование аутоантител. Такая возможность возникает при введении больших доз некоторых вакцин, в этих случаях одновременно в сыворотке крови привитых повышается содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.).

Вторая возможная причина возникновения аутоиммунных расстройств связана с феноменом мимикрии, наличием перекрестных антигенных структур между вакциной и собственными компонентами организма, например между полисахаридом менингококковой В вакцины и гликопротеином клеточных мембран млекопитающих.

8. Иммунодефицитные состояния

При вирусных и бактериальных инфекциях могут появляться разнообразные формы поражения иммунной системы. Изменения, которые возникают в иммунной системе при вакцинации, также не всегда полезны для организма. При соответствующих условиях в зависимости от свойств самой вакцины, сроков, дозы и схемы ее введения могут развиться транзиторные иммунодефицитные состояния. Возможность проявления таких свойств у вновь разрабатываемых вакцин должна быть установлена при изучении их иммунологической безопасности.

9. Обострение предшествующей патологии

Наиболее частой причиной возникновения ложных поствакцинальных осложнений является провоцирующее действие вакцин, в результате чего происходят обострение хронических болезней и «оживление» латентных инфекций. Описаны случаи, когда после вакцинации происходило обострение таких заболеваний, как ревматизм, бронхиальная астма, туберкулез, хроническая дизентерия, гепатит, эпилепсия и др. Интеркуррентные инфекции могут утяжелить побочные реакции на прививку, а в некоторых случаях способствуют появлению поствакцинальных осложнений.

10. Психогенное действие вакцин

Ярко выраженные психоэмоциональные свойства пациента могут усиливать местные и общие реакции, вплоть до обморочных состояний, возникающих после инъекции вакцин. Прием успокаивающих средств, например феназепама, подавляет развитие отрицательных реакций в поствакцинальный период. Прививки могут вызывать у детей негативную реакцию на повторное введение вакцины.

medwedi.ru

24 ГЛАВА ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН

При острых и хронических инфекциях, главным образом вирусных, наблюдается модуляция иммунологической реактивности на многие инфекционные и неинфекционные антигены. Такую иммуномодуляцию можно выявить по изменению титров антител на неродственные инфекционные антигены, динамике кожных реакций замедленного типа, результатам клеточных реакций in vitro.

Существует два основных феномена, возникающих у инфекционных больных под влиянием неспецифической иммуномодуляции: поликлональная иммуносупрессия, которая рассматривается как неизбежный спутник большинства заболеваний вирусной и бактериальной природы; поликлональная иммуноактивация, которая описана при коклюше, ветряной оспе, геморрагической лихорадке денге и других инфекциях.

При иммуносупрессии происходят манифестация латентных инфекций, появление рецидивов хронических инфекций, присоединение к основному заболеванию интеркуррентных заболеваний. Острые вторичные инфекции и активация хронически текущих процессов описаны при многих инфекционных заболеваниях.

Некоторые формы иммуномодуляции и иммунопатологии, которые встречаются при инфекциях, характерны для вакцинации. Бактериальные и вирусные препараты способны не только подавлять, но и стимулировать иммунный ответ. На этой особенности основаны адъювантные свойства микробных продуктов. Измененная реакция на неродственные антигены, повышенная чувствительность к гетерологичным возбудителям вирусной и бактериальной природы, снижение ранее сформированного иммунитета, развитие аллергии и аутоиммунного состояния, повышенная соматическая заболеваемость организма привитых описаны при применении живой коревой вакцины, осповакцины, живой краснушной вакцины, живой полиомиелитной вакцины, живой гриппозной вакцины для орального применения, инактивированной гриппозной вакцины, гепатитной В вакцины и др. Вакцинация может подавлять неспецифическую антиинфекционную резистентность,

вследствие этого могут появляться сопутствующие заболевания и происходить обострение латентно протекающих процессов и хронических инфекций.

Исследование иммунологической безопасности вакцин является новым направлением в оценке качества вакцин и их стандартизации. Изучение неспецифического влияния вакцин на иммунную систему входит в программу испытаний новых вакцин, которая включает доклиническое изучение препарата на лабораторных животных и исследование на ограниченной и расширенной группах людей.

Доклиническое изучение на лабораторных животных включает 4 раздела: исследование иммунореактивности на неродственные антигены, изучение аллергизирующего действия вакцины и аутоиммунных реакций организма на вакцинацию, исследование количественных и качественных изменений иммунокомпетентных клеток, исследование морфологии органов иммунной системы.

За безопасную в отношении иммунной системы человека дозу препарата следует принять ту дозу, которая не подавляет или минимально снижает иммунный ответ на неродственные антигены, не индуцирует аллергизацию и развитие аутоиммунных реакций и вызывает наименьшие сдвиги в неспецифических показателях иммунного статуса животных.

Изучение иммунологической безопасности вакцин на ограниченной группе людей проводят в рамках испытания реактогенности, безопасности и специфической активности лабораторных серий препарата. Исследование иммунологической безопасности включает 3 этапа:

1. Определение изменения уровня иммунологической реактивности на неродственные инфекционные антигены (кожные пробы с туберкулином, стафилококковым антигеном), а также изменения уровня сывороточных антител к возбудителям инфекционных болезней.

2. Выявление аллергических и аутоиммунных реакций (определение общего иммуноглобулина Е, гуморального иммунитета на тканевые аутоантитела в ИФА и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови).

3. Определение неспецифических изменений в системе иммунокомпетентных клеток (оценка иммунного статуса).

Получаемые показатели считаются измененными под влиянием вакцины, если их среднегрупповые величины статистически

medwedi.ru

значимо отличаются от исходных величин и от величин соответствующих показателей в группе, получавшей плацебо и обследованной в тот же срок. Сравнение с физиологической нормой конкретного возраста не рекомендуется, так как оно не является достаточно адекватным.

Такая сложная система исследования иммунологической безопасности необходима только для вакцин, обладающих выраженным иммунотропным свойством.

Заключительный этап изучения иммунологической безопасности проводится в рамках государственных испытаний экспериментально-производственных серий вакцины и предусматривает выявление случаев инфекционных и соматических заболеваний, в том числе аллергической и аутоиммунной природы. Длительность наблюдений определяется, исходя из результатов, полученных на первом этапе клинического испытания лабораторных серий вакцины, но составляет не менее 6 мес.

Сравнение показателей частоты выявленных случаев инфекционных и соматических заболеваний в группе, получавшей вакцину, с аналогичными показателями в контрольной группе позволяет судить об иммунологической безопасности исследуемой вакцины. Заключение об иммунологической безопасности вакцины формируется на основании материалов всех этапов испытания препарата. Экспериментальный и клинический иммунологический мониторинг позволяет проводить стандартизацию вакцин, оценивать иммунологическую безопасность вновь разрабатываемых вакцинных препаратов, выбирать наиболее рациональные их варианты, дозы препарата и схемы прививок.

25 ГЛАВА ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВАКЦИНАЦИИ

Каждая страна определяет свой перечень патологических состояний, которые являются основанием для отвода людей от прививок. В России список противопоказаний к введению вакцин календаря прививок значительно сокращен и в настоящее время в соответствии с приказом Минздрава России № 375 от 18.12.97 г. он соответствует рекомендациям ВОЗ (Приложение 2). Некоторые педиатры с настороженностью относятся к такому сокращению. Наблюдается стремление оградить ослабленных детей от вакцинации, хотя именно в этой группе детей заболеваемость инфекционными болезнями значительная и они в первую очередь нуждаются в защите с помощью вакцинации.

Различают истинные и ложные противопоказания к проведению прививок. Истинные противопоказания включают постоянные (абсолютные) и временные (относительные) противопоказания.

1. Постоянные противопоказания

Существует лишь небольшое число истинных медицинских противопоказаний к вакцинации. В среднем по стране не более 1% детей имеют такие противопоказания. Для всех вакцин противопоказаниями являются сильные реакции (температура выше 40 °С, отек, гиперемия диаметром более 8 см) или осложнения (анафилаксия, коллапс, энцефалит и энцефалопатия, нефебрильные судороги) на предыдущую дозу вакцин. Все живые вакцины не вводят при наличии первичного иммунодефицитного состояния, иммуносупрессии, злокачественного новообразования и беременности. Для вакцины БЦЖ противопоказаниями являются масса тела ребенка менее 2000 г и реакция в виде келоидного рубца на предыдущую дозу вакцины. Прививку АКДС-вакцин не проводят при наличии прогрессирующего заболевания нервной системы, афебрильных судорог в анамнезе.

При наличии в анамнезе указаний на судорожный синдром у ребенка АКДС-вакцина заменяется АДС-анатоксином, который

medwedi.ru

вводят вместе с полиомиелитной вакциной. Остальные вакцины вводят в соответствии с календарем прививок. Вакцинацию детей с эпилепсией или судорожным синдромом необходимо проводить на фоне противосудорожной терапии. Для предупреждения температурных и судорожных поствакцинальных реакций назначают парацетамол в дозе 10–15 мг/кг в течение 1–2 дней после введения АКДС-вакцины или анатоксинов и на 5, 6 и 9-й дни после инъекции коревой вакцины.

Для коревой и паротитной моновакцин, дивакцины и тривакцины (корь, паротит, краснуха) противопоказаниями являются тяжелые реакции на аминогликозиды и анафилактические реакции на гетерологичный белок. Абсолютных противопоказаний нет у оральной полиомиелитной вакцины, АДС- и АДС-М-вакцин.

Абсолютными противопоказаниями являются анафилактические реакции, коллапс или шок, энцефалит или энцефалопатия, судороги без лихорадки. Вакцины, содержащие гетерологичные белки, не должны вводиться людям с повышенной чувствительностью к этим белкам. Наличие противопоказания у ребенка еще не означает, что у него обязательно будет осложнение при введении вакцины. Опыт работы многих научно-исследовательских институтов свидетельствует о возможности проведения прививок на фоне многих патологических состояний, которые могут быть отнесены к разряду абсолютных противопоказаний.

2. Временные противопоказания

Временными противопоказаниями к прививкам являются острые проявления заболевания и обострение хронических заболеваний, когда необходима отсрочка вакцинации до исчезновения острых симптомов заболевания. При нетяжелых ОРВИ и острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу же после нормализации температуры. При многих видах патологии (экзема, дерматит, бронхиальная астма, тромбоцитопеническая пурпура, врожденные пороки сердца, аритмии, ревмокардит, муковисцидоз, хронический пиелонефрит, гломерулонефрит) вакцинацию проводят в период ремиссии.

3. Ложные противопоказания

Ложными противопоказаниями признаны перинатальная энцефалопатия, стабильные неврологические состояния (болезнь Дауна и другие хромосомные заболевания, детский цереброспинальный

паралич, акушерские параличи и парезы, последствия травмы и острых заболеваний), увеличение тени тимуса, аллергия, бронхиальная астма, экзема, врожденные пороки, дисбактериоз, поддерживающая терапия, местное применение стероидов.

К ложным же противопоказаниям относятся состояния, отмеченные в анамнезе прививаемого: недоношенность, сепсис, болезнь гиалиновых мембран, гемолитическая болезнь новорожденных, осложнения после вакцинации в семье, аллергия в семье, эпилепсия, внезапная смерть в семье.

Таким образом, существует общее правило, что живые вакцины не следует применять при беременности и глубоких иммунодефицитах. Тем не менее коревую и паротитную вакцины можно вводить больным СПИДом. Детей с симптомами СПИДа нельзя вакцинировать БЦЖ и вакциной против желтой лихорадки. Вакцинацию против туберкулеза можно проводить детям-носителям ВИЧ без клинических признаков заболевания.

Следует, однако, подчеркнуть, что все врачи должны руководствоваться инструкциями по применению вакцин и соблюдать правила, касающиеся постоянных и временных противопоказаний к прививкам. Несоблюдение таких правил может привести к серьезным поствакцинальным осложнениям вплоть до летальных исходов. Все исследования по расширению сферы применений вакцин в условиях, отнесенных к разряду противопоказаний, должны проводиться по программам, предусматривающим проведение мероприятий по предупреждению возможных осложнений и утвержденным Комитетом по медицинским иммунобиологическим препаратам. В противном случае врач несет юридическую ответственность за неблагоприятные последствия такой вакцинации.

medwedi.ru

26 ГЛАВА ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ КОНТИНГЕНТОВ НАСЕЛЕНИЯ

1. Вакцинация особых групп людей

Вакцинация лиц с тяжелыми реакциями или осложнениями на предыдущие дозы вакцин. Продолжение введения вакцины противопоказано детям, у которых после его введения развилась тяжелая реакция или осложнение. Тяжелой общей реакцией является повышение температуры до 40 °С и выше, а тяжелой местной реакцией — гиперемия диаметром 8 см и более.

К осложнениям относятся энцефалопатия, судороги, выраженные немедленные аллергические реакции (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница), нарушения неясной этиологии, вызывающие у детей продолжительный пронзительный крик, коллаптоидные состояния (гипотензивно-гиподинамические реакции).

При осложнениях, связанных с введением АКДС-вакцины, последующую вакцинацию проводят АДС-анатоксином. При редких осложнениях на введение АДС- и АДС-М-анатоксинов, завершение вакцинации по эпидемиологическим показаниям может быть проведено теми же вакцинами на фоне введения (1 день до и 2–3 дня после вакцинации) стероидов — внутрь преднизолон 1,5–2 мг/(кг·сут) или другой препарат в эквивалентной дозе. Этот же метод можно использовать при введении АДС-анатоксина детям с выраженной реакцией на АКДС-вакцину. Живые вакцины (ОПВ, ЖКВ, ЖПВ) детям с реакцией на АКДС-вакцину вводят как обычно.

При анафилактической реакции на добавки и примеси, содержащиеся в живых вакцинах, последующее введение этих вакцин и вакцин, сходных по составу, противопоказано. Противопоказанием к ревакцинации БЦЖ и ОПВ являются также специфические осложнения, развившиеся после предыдущего введения препарата.

Вакцинация недоношенных детей. Детям, родившимся с массой тела менее 2000 г, БЦЖ не вводят, эти дети должны получить прививку БЦЖ-М в конце пребывания в отделениях 2-го этапа выхаживания новорожденных.

Детей, родившихся с массой тела менее 1500 г у матерей-носителей HbsAg, прививают вакциной против гепатита В в первые 12 ч жизни. Учитывая возможность их недостаточного иммунного ответа, таким детям рекомендуется одновременное введение иммуноглобулина человека против гепатита В в дозе 100 МЕ.

Вакцинация детей, не привитых по календарю. Всем детям, не привитым по календарю, проводятся необходимые прививки с теми же интервалами, которые указаны в календаре. Пропуск одной прививки из цикла прививок какой-либо вакцины, например АКДС или оральной полиомиелитной вакцины, не влечет за собой повторения всего цикла прививок; вакцинация продолжается так, как если бы необходимый интервал между прививками был сохранен. При этом применяются те вакцины, которые рекомендованы для данного возраста в соответствии с инструкцией по их применению.

Вакцинация лиц, имевших контакт с инфекционными больными. Контакт с инфекционным больным к числу противопоказаний для вакцинации не относится, поэтому отвод от прививки ребенка, который мог находиться в инкубационном периоде инфекции, не может считаться достаточно обоснованным.

Вакцинация беременных. К моменту наступления беременности женщина должна быть полностью вакцинирована. Беременность не является противопоказанием к введению анатоксинов (АДС-М, АД-М, АС) женщинам, находившимся в непосредственном контакте с больным дифтерией или получившим травму. В случае контакта с больным корью предпочтение следует отдавать введению иммуноглобулина, который беременным не противопоказан, хотя риск вакцинации против кори как для беременной, так и для плода установлен лишь на основании теоретических данных.

При проведении вакцинации подростков и молодых женщин против краснухи необходимо убедиться в отсутствии беременности и рекомендовать воздержаться от беременности в течение 3 мес после вакцинации. Беременным вакцинация строго противопоказана.

Оральная полиомиелитная вакцина у беременных не применяется. Противопоказано и применение беременным вакцин против клещевого энцефалита (вводится не ранее чем через 2 нед после родов).

Вакцинацию беременных против желтой лихорадки проводят только по эпидемиологическим показаниям не ранее 4 мес беременности. Беременность не является противопоказанием к вакцинации против гриппа (рекомендуются сплит-субъединичные вакцины), бешенства и гепатита В.

medwedi.ru

Вакцинация женщин, кормящих детей грудным молоком. Кормление грудным молоком не является противопоказанием к иммунизации женщин живыми и инактивированными вакцинами. Инфицирование ребенка вакцинными вирусными штаммами наблюдается крайне редко.

Вакцинация лиц, выезжающих за пределы России. Допускается одновременная иммунизация вакциной против желтой лихорадки и АДС (АДС-М)-анатоксином. Не допускается одновременная иммунизация против желтой лихорадки и холеры.

Дифтерия и столбняк. Иммунизацию против этих инфекций проводят детям, не завершившим курс первичной вакцинации, сократив интервалы между прививками до 4–6 недель, а также лицам, не получившим бустерной дозы дифтерийно-столбнячного анатоксина в установленные сроки.

Полиомиелит. Лица, выезжающие в регионы, где полиомиелит все еще является эндемическим или эпидемическим заболеванием, должны завершить полный курс первичной иммунизации и, если этот курс закончен, получить бустерную дозу полиомиелитной вакцины.

Корь и паротит. Все дети, не имевшие в анамнезе заболевания корью и паротитом и не получившие хотя бы одну дозу соответствующей вакцины, должны быть привиты до выезда.

Туберкулез. Иммунизация против туберкулеза может быть рекомендована лицам, особенно врачам и учителям, выезжающим на длительную работу с населением в страны с высокими показателями заболеваемости этой инфекцией. Перед поездкой и после возвращения желательна постановка туберкулиновой пробы, что особенно важно для туберкулинотрицательных лиц, работающих в полевых условиях, и проживающих с ними детей.

Брюшной тиф. Брюшнотифозная вакцина вводится лицам, направляющимся в развивающиеся страны на длительный период, особенно тем, кто планирует работать в полевых условиях.

Гепатит А. Лицам, выезжающим в развивающиеся страны для работы в полевых условиях, проводится вакцинация или пассивная иммунизация иммуноглобулином, особенно медицинскому персоналу и преподавателям. Доза иммуноглобулина зависит от продолжительности пребывания в стране: до 3 мес — 0,02 мл/кг, свыше 3 мес — 0,06 мл/кг. Доза повторяется каждые 4–6 мес.

Гепатит В. Вакцинация против гепатита В рекомендована лицам, выезжающим в эндемичные регионы. При этом следует учитывать следующие обстоятельства:

- поездка будет длиться более 6 мес;
- возможны сексуальные контакты с местным населением;
- для медицинского персонала возможен контакт с продуктами крови и другим биологическим материалом, полученным при обследовании местного населения.

Первичный курс иммунизации следует завершить за 6 мес до выезда; если это невозможно, его завершают за рубежом.

Японский энцефалит. Иммунизация показана лицам, направляющимся в эндемичные районы ряда стран Южной Азии и Дальнего Востока для работы в полевых условиях на срок более 1 мес поздним летом или ранней осенью. Вакцинация может быть проведена в стране пребывания.

Менингококковая инфекция. Иммунизация показана лицам, выезжающим на длительный срок в страны, эндемичные по бактериальному менингиту.

Каждая страна имеет свои собственные требования к иммунизации прибывающих в нее или отъезжающих. ВОЗ ежегодно публикует требования для всех стран, предъявляемые к иммунному статусу иммигрантов, а также рекомендации об иммунизации и профилактике малярии и других болезней у этой группы лиц.

Более не требуется вакцинация против оспы. В 1988 г. ВОЗ изъяла рекомендацию по вакцинации против холеры, хотя некоторые страны все еще требуют этого.

Обязательной является иммунизация против желтой лихорадки лиц, направляющихся в эндемичные районы Африки и Южной Америки. Сертификат об иммунизации против желтой лихорадки действителен от 10 дней до 10 лет после вакцинации.

2. Экстренная иммунопрофилактика

Постэкспозиционную иммунопрофилактику осуществляют в экстренном порядке лицам с отсутствием иммунитета (не болевшим соответствующей инфекцией или не привитым против нее) или неполноценным иммунитетом (нарушение схемы прививок, недостаточность иммунной системы) при наличии высокого риска заражения вследствие непосредственного контакта с больным (воздушно-капельные и кишечные инфекции), инфицирования при

medwedi.ru

травме (столбняк), употребления в пищу инфицированного продукта (ботулизм, сибирская язва), присасывания клеща (клещевой энцефалит) и др.

В зависимости от инфекционной болезни для экстренной профилактики используют активную (вакцины, анатоксины) или пассивную (иммуноглобулины человека, гетерологичные сыворотки) иммунизацию или их сочетание. Препараты следует вводить как можно раньше после возможного заражения. При наличии однонаправленных гомологичных и гетерологичных сывороточных препаратов предпочтение должно быть отдано первым. Введению гетерологичных сывороток в обязательном порядке должно предшествовать определение чувствительности прививаемого к внутрикожному введению 0,1 мл сыворотки, разведенной 1:100, которую выпускают в комплекте с препаратами. При положительной кожной пробе сыворотки с профилактической целью не вводят, их разрешается в этом случае использовать только по жизненным показаниям, обозначенным в инструкции по применению.

3. Вакцинация лиц с различными видами патологии

Острые заболевания. При проведении плановой вакцинации лиц с острыми заболеваниями вакцину вводят через 2, а в более тяжелых случаях через 4 нед после окончания острых проявлений болезни.

При вакцинации по эпидемиологическим показаниям допускается введение вакцин под наблюдением врача (коревой вакцины, вакцины против гепатита В, АДС-М-анатоксина) лицам с нетяжелыми заболеваниями с субфебрильной температурой.

Хронические болезни. Плановая вакцинация лиц откладывается до окончания обострения хронических заболеваний. Вакцинация лиц с хроническими заболеваниями проводится в период ремиссии на фоне полной или частичной компенсации патологического процесса.

Сроки окончания обострения и наступления ремиссии, определяющие возможность вакцинации, выбираются индивидуально; в большинстве случаев они не должны превышать 1–2 мес. Поддерживающая терапия во время ремиссии (кроме иммуносупрессивной) не препятствует вакцинации.

Частые ОРВИ не могут быть поводом для отвода от прививок. Прививки проводят вскоре (через 5–10 дней) после очередного ОРВИ, остаточные катаральные явления (насморк, кашель и др.) не являются препятствием к вакцинации.

Дети с хроническими и подострыми прогрессирующими инфекционными или соматическими заболеваниями в отсутствии ремиссии вакцинации не подлежат.

Аллергия. Антигены вакцины редко бывают причиной возникновения аллергии, наиболее часто она развивается на различные примеси и добавки, содержащиеся в вакцинах: аминогликозиды (вакцины, содержащие гентамицин, канамицин), чужеродный белок (гриппозные вакцины, коревая, паротитная вакцины), мертиолат (большинство сорбированных вакцин).

Аллергические состояния, астма, экзема не являются противопоказаниями к проведению профилактических прививок. Лишь анафилактические реакции, которые развиваются на введение вакцин, содержащих примесь гетерологичных белков, являются истинным противопоказанием к прививке.

Вакцинацию лиц с аллергическими заболеваниями проводят при достижении полной или частичной ремиссии; в последнем случае речь идет о сохранении у больного неярких клинических проявлений без признаков обострения заболевания.

У детей первых месяцев жизни часто появляются кожные сыпи в виде потницы и контактного дерматита (пеленочная сыпь) на ягодицах и нижней части живота в результате контакта кожи с остатками моющих средств. Такая сыпь не является основанием для отсрочки прививок. При себорейном дерматите с тенденцией к уменьшению симптомов под влиянием лечения ребенку проводят вакцинацию в соответствии с его возрастом.

Атопические проявления (молочный струп, необильные папулезные высыпания, которые в отечественной педиатрии часто называют экссудативным диатезом) обычно быстро исчезают после диетической коррекции и назначения антигистаминных средств; на фоне обратного развития кожных изменений вакцинацию этих детей проводят в полном объеме. Детей с истинной экземой вакцинируют по полной программе на фоне соблюдения диеты и приема антигистаминных средств.

Респираторная аллергия у детей первых месяцев жизни редка, проявляется бронхиолитом или обструктивным бронхитом, имеющими вирусную природу. К ним относятся, как к любому острому заболеванию, и проводят вакцинацию в полном объеме через 2–4 нед после выздоровления. Сохранение у таких детей легких проявлений обструкции и прием по этому поводу бронхолитических препаратов не являются препятствием к введению вакцин.

medwedi.ru

Дети с 2 или 3 эпизодами обструкции часто на фоне повторной ОРВИ при наличии аллергической предрасположенности составляют группу риска по развитию бронхиальной астмы. В состоянии ремиссии (через 2–4 нед после острого эпизода) они могут быть привиты по полной программе, при необходимости на фоне спазмолитических средств.

У лиц с бронхиальной астмой, прежде чем приступить к вакцинации, необходимо добиться ремиссии, используя терапевтические средства (эуфиллин, симпатомиметики, стероиды в ингаляциях).

У детей с аллергией проведение лечения, включая использование стероидных препаратов местно, не препятствует введению вакцин. Проводя вакцинацию детей с аллергией, необходимо обращать внимание родителей на важность соблюдения диетических ограничений и предотвращение контакта с аллергенами. В поствакцинальном периоде из рациона следует исключить потенциально аллергенные продукты, такие, как шоколад, мед, варенье, ягоды, цитрусовые и др.

Лицам с тяжелыми анафилактическими реакциями в анамнезе (шок, рецидивирующий отек Квинке или крапивница) вместо АКДС-вакцины вводят АДС- или АДС-М-анатоксин. Повторную дозу анатоксина детям вводят в стационаре, назначив за 2–3 дня до прививки антигистаминные средства и гипоаллергенную диету, а за 2 ч — кортикостероиды. Этот комплекс следует использовать при введении АДС-М-анатоксина детям с выраженной реакцией на АКДС- и АДС-вакцины.

Наличие в анамнезе анафилактической реакции на антибиотики, содержащиеся в вакцинах, и антигены субстрата культивирования, используемого в производстве, является противопоказанием к введению коревой и паротитной вакцин. При прививках гриппозными вакцинами, приготовленными на курином субстрате, наличие у прививаемого переносимости яичного белка в пище может указывать на его устойчивость к развитию аллергических реакций.

Неврологическая патология. Неврологические заболевания прогрессирующего (прогредиентного) характера являются абсолютными противопоказаниями к прививкам. Ими являются декомпенсированная гидроцефалия, нервно-мышечные дистрофии, дегенеративные заболевания мозга, поражения ЦНС при внутриутробных инфекциях, врожденные дефекты метаболизма с поражением нервной системы и ряд других расстройств. В эту группу следует отнести детей с прогрессирующим отставанием в психомоторном

развитии и меняющейся грубой неврологической симптоматикой в отсутствие конкретного неврологического диагноза.

В сомнительных случаях отвод должен касаться только коклюшного компонента вакцины. Оральная полиомиелитная вакцина и АДС-анатоксин следует вводить таким детям на 1-м году жизни. Дети со стабильной (непрогрессирующей) неврологической симптоматикой могут быть привиты всеми вакцинами. Сюда относятся болезнь Дауна, другие хромосомные заболевания, детский церебральный паралич, акушерские параличи и парезы, последствия травм и острых заболеваний при отсутствии судорог или грубых очаговых симптомов.

Поскольку установление факта отсутствия прогрессирования процесса может потребовать 2–3 мес, этих детей готовят к прививкам заранее совместно с невропатологом, заключение которого должно содержать, помимо диагноза, указание на отсутствие судорог и прогредиентности процесса. На основании этих данных педиатр решает вопрос о выборе вакцинальной тактики.

Детей, перенесших менингит, прививают по достижении стойкой ремиссии и стабилизации остаточных неврологических изменений (примерно через 6 мес–1,5 года после перенесенного заболевания). Этим детям вводят оральную полиомиелитную вакцину, АДС-анатоксин и коревую вакцину.

Введение паротитной вакцины определяется теми же правилами, что и коревой. Однако с учетом тропизма вируса паротита к мягкой мозговой оболочке решение о вакцинации детей, перенесших менингит, а также с гидроцефалией принимается с осторожностью.

Судороги в анамнезе ребенка являются абсолютным противопоказанием для введения АКДС-вакцины. При наличии в анамнезе судорог желательно проведение ЭЭГ. В случае подтверждения на ЭЭГ судорожной готовности АКДС-вакцину заменяют АДС-анатоксином. БЦЖ (если не введена в родильном доме), оральную полиомиелитную вакцину и в последующем коревую вакцину вводят в обычном порядке.

Большинство судорог, появляющихся в поствакцинальном периоде, имеют характер фебрильных, т.е. связанных с повышением температуры. Поэтому детям с судорогами в анамнезе вакцинацию (АДС-М-анатоксин, коревая и паротитная вакцины) целесообразно проводить одновременно с введением жаропонижающих средств. Если последние не введены, при повышении температуры рекомендуется применять жаропонижающие препараты (парацетамол в

medwedi.ru

разовой дозе 10–15 мг/кг) в течение 1–2 сут после введения анатоксинов и в более поздние сроки после прививки против кори и паротита.

Вакцинацию против кори и паротита, а также ревакцинацию против дифтерии и столбняка детей старше 1 года с судорожным синдромом или установленным диагнозом эпилепсии целесообразно проводить на фоне противосудорожных средств.

При вакцинации детей с неврологической патологией необходимо настойчиво разъяснять родителям опасность для детей инфекционных болезней и необходимость применения вакцин с минимальным побочным действием.

Перинатальная энцефалопатия с тенденцией к обратному развитию не является основанием для отвода от прививок. Если трудно оценить направленность процесса у ребенка с перинатальной энцефалопатией, не следует сразу же отводить ребенка от прививки, надо проследить в течение 1–2 мес за динамикой расстройств и тогда вновь вернуться к вопросу о ее проведении.

В затруднительных случаях отвод должен касаться только коклюшного компонента, тогда как полиомиелитная вакцина вместе с АДС-анатоксином должны быть введены на 1-м году жизни. С учетом опасности коклюша для таких больных в условиях повышенного риска заражения (например, проживание в общежитии и т.д.) отвод от вакцинации АКДС следует проводить по особенно строгим показаниям.

Психические заболевания не являются противопоказанием к вакцинации. Ее проводят в период ремиссии на фоне назначения или продолжения противорецидивной терапии нейролептиками, психотропными, седативными и другими препаратами.

Болезни свертывающей системы крови. Противопоказаний к вакцинации лиц с гемофилией нет, нужна осторожность при парентеральном введении вакцин из-за опасности кровотечения: внутримышечный способ введения следует заменить подкожным. Детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой следует прививать АДС-М и живыми вакцинами в периоде стойкой ремиссии.

Прививки против холеры и желтой лихорадки могут сопровождаться понижением свертываемости крови, их следует применять с осторожностью у лиц, получающих антикоагулянты.

Сердечно-сосудистые заболевания. Вакцинацию следует проводить в периоде ремиссии по достижении минимальной степени

гемодинамических нарушений. Вакцинируют также лиц с врожденными пороками сердца, аритмиями, в том числе на фоне длительного превентивного лечения.

У больных ревмокардитом может возникать обострение в ответ на введение дифтерийного анатоксина. Поскольку оно зависит от дозы, используются препараты с низким содержанием анатоксина, например АДС-М. Препарат вводят в стадии ремиссии.

Для всех детей с сердечной патологией необходимы прививки от кори, гриппа и пневмококковой инфекции.

Хронический гепатит. Больные хроническим гепатитом, в том числе с начинающимся циррозом печени, могут быть привиты в период ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз.

Муковисцидоз. Вакцинация больных муковисцидозом по полной программе хотя и может быть затруднена из-за частых обострений, безопасна и вполне оправдана, так как эти больные очень тяжело переносят корь и коклюш.

Хронические болезни почек. Лиц с хронической инфекцией мочевых путей, в том числе с пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом, прививают в период полной ремиссии. В случае перевода больного на гемодиализ его предварительно прививают против гепатита В. Если больной находится на иммуносупрессивной терапии, живые вакцины вводят не ранее чем через 6 мес после ее окончания.

Эндокринная патология. Эндокринная патология не является противопоказанием к проведению прививок при условии адекватной компенсации утраченных функций (с помощью инсулина при диабете, стероидов при надпочечниковой недостаточности и т.д.).

Оперативные вмешательства. Иммунизация при оперативных вмешательствах проводится не ранее чем через 3–4 нед после операции. В случае предстоящей плановой операции прививки следует проводить не позднее чем за 1 мес до операции.

Другая патология. Не являются противопоказаниями увеличение тени вилочковой железы на рентгенограмме, врожденные пороки развития, дисбактериоз, проведение гомеопатического лечения, поддерживающей терапии при хронических заболеваниях. Не могут также служить поводом для отвода от прививок указания в анамнезе на перенесенные тяжелые заболевания (сепсис, желтуха новорожденных и т.д.) и наличие патологии у родственников (эпилепсия, аллергия, осложнения вакцинации, внезапная смерть и т.д.).

medwedi.ru

Синдром увеличения размеров вилочковой железы не является поводом для отвода от профилактических прививок. У детей с таким синдромом часто имеются сопутствующие заболевания нервной системы и аллергические состояния, поэтому целесообразно провести соответствующую терапию до вакцинации.

Дети и взрослые, вакцинация которых должна быть отсрочена либо проведена на фоне соответствующего лечения, не считаются отведенными от вакцинации. Все они должны быть включены в списки подлежащих вакцинации с указанием вероятного срока ее проведения и необходимых при этом условий. Подготовка к вакцинации таких лиц состоит прежде всего в проведении полноценного лечения основного заболевания и подавлении остаточной активности процесса в периоде ремиссии.

Иммунодефицитные состояния. К иммунодефицитным состояниям относятся первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефициты, нарушения иммунной системы при лимфопролиферативных и некоторых онкологических заболеваниях, лекарственная иммуносупрессия (применение антиметаболитов, цитостатиков, иммуносупрессоров, кортикостероидов), ВИЧ-инфекция, аспления (врожденная или после удаления селезенки).

Первичные иммунодефицитные состояния являются наследственными заболеваниями, которые могут проявиться в разные сроки после рождения. Значительную часть таких детей вакцинируют в общем порядке.

Возникновение остита или генерализованного заболевания после вакцинации БЦЖ позволяет заподозрить комбинированный иммунодефицит или хроническую гранулематозную болезнь. Развитие вакциноассоциированного полиомиелита после введения полиомиелитной вакцины характерно для гуморальных иммунодефицитов. Данные осложнения наблюдаются крайне редко, в связи с тем что первичные клеточные и комбинированные иммунодефициты встречаются не чаще чем 1 случай на 1–3 млн новорожденных. У детей с гипогаммаглобулинемией и дефицитом продукции антител введение убитых вакцин и анатоксинов может не сопровождаться выработкой достаточно напряженного иммунитета.

Вопрос о допустимости вакцинации больного с первичным иммунодефицитом возникает в том случае, если диагноз уже поставлен. Обычно это имеет место при раннем проявлении иммунодефицита. Детей с первичным иммунодефицитом нельзя прививать живыми вакцинами (БЦЖ, живая полиомиелитная, коревая,

паротитная, краснушная, против желтой лихорадки). Их вакцинируют инактивированными вакцинами и анатоксинами (АКДС, инактивированная полиомиелитная вакцина и др.). Защиту этих детей от кори и других инфекций, для предупреждения которых используются живые вакцины, обеспечивает введение иммуноглобулина. При вакцинации других детей в семье больного с иммунодефицитом живую полиомиелитную вакцину заменяют инактивированной.

Детей 1-го года жизни с затянувшейся младенческой гипогаммаглобулинемией (поздний иммунологический старт) прививают убитыми вакцинами. После достижения нормального уровня иммуноглобулинов вакцинируют от кори и паротита.

Вторичные иммунодефициты чаще всего развиваются в результате применения массивной иммуносупрессивной терапии у больных лейкозами, лимфогранулематозом, злокачественными опухолями или после удаления селезенки.

Вакцинация этих больных в активном периоде противопоказана. При наступлении ремиссии вакцинацию проводят инактивированными вакцинами. Живые вакцины вводят через 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии. При необходимости защиты от инфекций вводят иммуноглобулин.

Иммуносупрессивную терапию применяют для лечения ряда заболеваний (гломерулонефрит, волчанка и т.д.) Реципиенты трансплантированных органов обычно находятся на постоянной лекарственной иммуносупрессии.

Вакцинацию таких детей проводят в период ремиссии. Введение положенных им по возрасту убитых вакцин не противопоказано. Живые вакцины вводят через 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии и ни в коем случае не ранее чем через 3 мес. Исключение составляет вакцина против ветряной оспы — опоясывающего лишая, которую в ряде стран используют для защиты именно этих больных от данной, часто летальной для них инфекции.

Детей с лейкозом прививают живой вакциной в период ремиссии через 3–6 мес после полного прекращения супрессивной терапии. Больных лимфогранулематозом в случае предстоящего курса терапии вакцинируют за 10–15 дней до его начала или через 3 мес и более после его окончания. Инактивированную гриппозную вакцину вводят не ранее чем через 4 нед после окончания терапии (при количестве лимфоцитов более 1000 в 1 мкл).

medwedi.ru

Для детей после трансплантации костного мозга обязателен курс вакцинации убитыми вакцинами (прежние вакцинации считаются утраченными), вопрос о живых вакцинах решается индивидуально.

Кортикостероидная терапия приводит к временной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз препаратов в течение длительного времени. Лица, получающие низкие и средние дозы стероидов, могут быть вакцинированы живыми вакцинами.

Безосновательно также отводить от вакцинации детей с нехарактерными для первичных иммунодефицитов или ВИЧ-инфекции отклонениями иммунологических параметров (уровень иммуноглобулинов, число Т-клеток и их субпопуляций) от нормы. Необоснованы и требования об обязательной подготовке этих детей к вакцинации (обычно с помощью адаптогенов и аналогичных средств). Таким детям не вводят живые вакцины, но убитые вакцины им не противопоказаны. Вместе с тем иммунизация таких детей не всегда эффективна, недостаточность иммунного ответа зависит от характера и глубины дефектов при иммунодефицитных состояниях.

ВИЧ-инфекция. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции к ней присоединяются бактериальные, вирусные, грибковые и онкологические заболевания (саркома Капоши, первичная лимфома и др.). ВИЧ-инфицированные лица относятся к группе людей высокого и постоянного риска заражения, в связи с этим крайне важной является правильная и своевременная специфическая профилактика возможных сопутствующих инфекций.

При иммунизации ВИЧ-инфицированных любыми вакцинами соблюдаются все противопоказания, существующие для здоровых людей. Кроме того, имеется ряд дополнительных требований. ВИЧ-инфицированных детей не иммунизируют вакциной БЦЖ и вакциной против желтой лихорадки, другие живые вакцины вводят при наличии высокой степени риска заражения. Широко используется замена живых вакцин альтернативными химическими вакцинами (инактивированная полиомиелитная вакцина, бесклеточная коклюшная вакцина и др.). В поствакцинальном периоде проводят дополнительные мероприятия: патронаж, госпитализация и др. У детей с прогрессирующим течением заболевания наблюдается уменьшение концентрации циркулирующих антител. В случае прямого контакта с инфекционным больным ВИЧ-инфицированным рекомендуются введение иммуноглобулина и антибактериальная химиотерапия.

Помимо АКДС, инактивированной полиовакцины и гепатитной В; ВИЧ-инфицированным детям рекомендуется вакцинация против гемофильной инфекции типа b с возраста 3 мес), гриппозной субъединичной или сплит-вакциной (с возраста 6 мес) и пневмококковой вакциной (после 2 лет). Ввиду возможного снижения иммунного ответа у этой категории вакцинируемых рекомендуется контролировать результаты иммунизации путем определения титров соответствующих антител.

Не может служить поводом для отказа от вакцинации выявление у ребенка без соответствующей клинической картины отклонений показателей иммунного статуса, не достигающих уровня, характерного для конкретного иммунодефицита. Нерезкое снижение уровня иммуноглобулинов, изменения в соотношении субпопуляций лимфоцитов, количества Т-клеток и т.д. закономерно возникают при различных заболеваниях и состояниях. Детей, не имеющих клинических проявлений иммунодефицитных состояний, должны прививать на общих основаниях.

У некоторых детей с патологией иммунитет развивается значительно труднее, у некоторых из них клеточный иммунитет не формируется, антитела не образуются или появляются в низком титре и быстро исчезают из циркуляции. Малый процент охвата прививками детей с патологией объясняется, с одной стороны, недостаточным вниманием врачей к этой категории пациентов, а с другой — частыми отказами от прививок и нарушениями сроков вакцинации.

medwedi.ru

27 ГЛАВА ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИН

1. Иммунологическая эффективность вакцин

Вопрос о внедрении вакцины в практику решается с учетом всех ее особенностей: реактогенности, безопасности, профилактической, противоэпидемической и экономической эффективности. Профилактическая эффективность вакцины может быть установлена опытным путем двумя способами: по иммунологическим показателям или по снижению числа заболевших данной инфекцией в группе привитых по сравнению с контрольной группой лиц, получивших плацебо. Задачами первого этапа испытаний является изучение иммунологической активности (эффективности) вакцин, второго — изучение профилактической эффективности вакцин. Иммунологическая эффективность вакцин может отражать ее профилактическую эффективность в том случае, если известен защитный уровень иммунологических показателей при данной инфекции. Защитный титр антител устанавливается заранее в опытах с однонаправленным препаратом. Для каждой инфекции определяется свой защитный титр антител: для кори, паротита и гриппа он равен 1:10, столбняка — 1:20, дифтерии — 1:40 по РПГА, для коклюша — 0,03 МК/мл, гепатита В — 0,01 МЕ/мл по иммуноферментному анализу и т.д. При инфекциях с установленным защитным уровнем антител приходится проводить испытания профилактической эффективности вакцин по показателям заболеваемости данной инфекцией.

Изучение иммунологической эффективности вакцин проводится путем сопоставления титров специфических антител в сыворотке крови привитых до и в разные сроки после иммунизации, а также путем сравнения этих результатов с данными определения уровня антител, полученными в те же сроки при обследовании лиц, которым вводили плацебо или препарат сравнения.

Наиболее объективную оценку иммунологической эффективности можно получить при вакцинации людей, не имеющих антител к антигенам вакцины. Для этой цели проводят сканирование

сывороток крови лиц, подлежащих вакцинации, на присутствие в них специфических антител. Из лиц, не имеющих антител, методом случайной выборки формируют основную и контрольную группы. В этом случае оценку иммуногенности проводят по числу лиц как основной, так и контрольной группы, в сыворотке крови которых появились специфические антитела. Сформировать группы лиц, не имеющих антител к возбудителям широко распространенных инфекций (грипп, гепатит А и др.), бывает трудно, поэтому иммунологическую эффективность препаратов в этом случае оценивают по нарастанию титров специфических антител до и после вакцинации как в основной, так и в контрольной группе. Иммунологические сдвиги, возникающие при вакцинации, оценивают также по проценту сероконверсии. Вакцина считается высокоэффективной, если процент сероконверсии составляет 90 и выше.

Иммунопрофилактика направлена на создание активного иммунитета с помощью вакцин или пассивного иммунитета при введении иммуноглобулина или иммунной сыворотки. Лишь в редких случаях, например для профилактики бешенства, вводят одновременно вакцину и иммуноглобулин. Эффективность пассивной защиты от введения готовых антител показана при дифтерии, столбняке, стафилококковых инфекциях, клещевом энцефалите, гангрене, ботулизме. Пассивный иммунитет является кратковременным, он исчезает после метаболизма введенных антител.

Конечно, стойкий иммунитет при вакцинации развивается не во всех случаях. Это зависит прежде всего от индивидуальной генетической способности организма. Кроме генетических особенностей, на результат иммунизации влияют другие факторы, такие, как свойства самой вакцины, ее дозы и интервалы между инъекциями. Живые вакцины создают более стойкий иммунитет даже при однократном применении, корпускулярные убитые вакцины менее иммуногенны и вводятся, как правило, многократно. Напряженный и длительный иммунитет создают вакцины против желтой лихорадки, туляремии, кори, паротита, полиомиелита, столбняка, дифтерии, другие вакцины индуцируют иммунитет длительностью до 1 года (чума, сибирская язва, бруцеллез, сыпной тиф, холера). Напряженность гуморального иммунитета зависит от уровня циркулирующих антител, клеточного иммунитета — от функциональной активности иммунокомпетентных клеток: макрофагов и различных субпопуляций Т-лимфоцитов.

medwedi.ru

Выбор теста для оценки иммунологической эффективности вакцины зависит от характера иммунитета при данной инфекции. Например, для столбняка, дифтерии, кори, паротита критерием эффективности вакцины является определение уровня циркулирующих антител, а для туберкулеза, туляремии и бруцеллеза — клеточные реакции, например кожные пробы замедленного типа. К сожалению, для большинства инфекций, в основе которых лежит клеточный иммунитет, защитные уровни клеточных реакций не установлены.

Изучение иммунологической активности вакцин проводят в ограниченных группах численностью, как правило, не более 100 человек. При однократной иммунизации следует исследовать парные сыворотки, взятые непосредственно перед вакцинацией и через определенный период времени, обычно через 21 день после введения вакцины. При дву- и троекратном введении вакцин необходимо исследовать 3 и 4 образца сыворотки, включая образец, взятый до вакцинации. Образцы сывороток должны храниться в замороженном состоянии. Сроки исследования образцов должны быть минимальными, тест-системы для определения антител — высокочувствительными и стандартными.

Коэффициент иммунологической эффективности определяется по следующей формуле:

$$КЭ = \frac{а \cdot 100}{А} - \frac{б \cdot 100}{Б}\%,$$

где КЭ — коэффициент иммунологической активности; А — число привитых испытуемым препаратом, у которых исследовали парные сыворотки крови; Б — то же в контрольной группе; а — число привитых, у которых возник иммунологический сдвиг, б — то же в контрольной группе.

Важно исключить действие факторов, способных влиять на уровень иммунного ответа. Например, умеренные дозы антибиотика не влияют на вакцинацию убитыми и химическими вакцинами, однако при увеличении дозы антибиотика можно наблюдать снижение иммунного ответа. Механизм действия антибиотиков на вакцинальный процесс обусловлен непосредственным действием антибиотиков на возбудителя и влиянием антибиотиков на иммунокомпонентные клетки. Другой пример: кортикостероиды подавляют образование антител и тем самым ослабляют поствакцинальный иммунитет.

2. Профилактическая эффективность вакцин

Профилактическая эффективность вакцин, определяемая по уровню заболеваемости, устанавливается в опытах на расширенных контингентах людей при сравнении уровней заболеваемости у привитой и контрольной групп или групп лиц, привитых разными вариантами однонаправленной вакцины.

Численность опытной и контрольной групп зависит от заболеваемости в регионе, где проходят испытания, и должна быть достаточно большой (обычно несколько сот человек), чтобы получить необходимую информацию о профилактической активности вакцины. Группы людей должны быть одинаковыми по количественным и качественным характеристикам, обследование в них должно проводиться в одно и то же время с одинаковыми интервалами после вакцинации.

Лица, включенные в опыт, не должны принимать препараты иммуноглобулина на протяжении 6 нед до момента вакцинации. Должны быть обеспечены тщательное выявление и регистрация заболевших во всех группах всеми видами инфекций, а также случаи контакта привитых с источниками возбудителя инфекции. Важное значение имеют территория, на которой проводится опыт, сезонность заболевания, против которого проводится вакцинация. Для составления групп, участвующих в испытаниях, используется метод случайной выборки. Препараты, включая плацебо, шифруются. Если имеется возможность, используется препарат сравнения.

Показателями профилактической эффективности вакцинации являются индекс (ИЭ) и коэффициент (КЭ) эффективности.

$$\text{ИЭ} = \frac{\text{Показатель заболеваемости на 1000 лиц, получивших плацебо}}{\text{Показатель заболеваемости на 1000 привитых испытуемым препаратом}}.$$

$$\text{КЭ} = \frac{\text{Показатель заболеваемости получивших плацебо} - \text{Показатель заболеваемости среди привитых испытуемым препаратом}}{\text{Показатель заболеваемости среди лиц, получивших плацебо}}.$$

Вакцинацию необходимо закончить за 1 мес до начала ожидаемого сезонного подъема заболеваемости, а регистрацию случаев заболеваемости среди наблюдаемых контингентов следует начинать через 1 мес после окончания иммунизации и продолжать ее в зависимости от характера инфекции в течение 8–12 мес.

medwedi.ru

3. Противоэпидемическая эффективность вакцин

В цепи эпидемического процесса участвуют три звена: источник инфекции, путь передачи инфекции и восприимчивость населения. Исчезновение одного из трех звеньев приводит к прекращению эпидемического процесса. В соответствии с этими звеньями все профилактические мероприятия, проводимые по снижению инфекционной заболеваемости, также подразделяются на три группы. Вакцинация теснейшим образом связана с мероприятиями по повышению уровня невосприимчивости населения к инфекционным заболеваниям.

Для обеспечения надежной защиты населения для большинства управляемых инфекций необходимо достичь 90–95% охвата людей прививками. В этом случае образуется хорошая иммунная прослойка, препятствующая распространению возбудителей инфекций. Прерывание естественных путей передачи возбудителей некоторых инфекций наступает даже при наличии 60–70% иммунных лиц в популяции. Образование иммунной прослойки и ограничение циркуляции возбудителей заболеваний лежат в основе естественного самоограничения многих инфекций. Без проведения мероприятий по вакцинопрофилактике численный состав иммунной прослойки нарушается и возникают благоприятные условия для возникновения новой вспышки инфекции. Изменение антигенной структуры циркулирующего штамма возбудителя и приток восприимчивого контингента из других регионов ослабляют популяционный иммунитет и ускоряют появление нового эпидемического процесса.

На эффективность вакцинопрофилактики влияют также социально-экономические, эпидемиологические и климатические факторы. Вакцинопрофилактика позволяет снизить уровень заболеваемости, предупредить вспышку заболевания или купировать начавшийся эпидемический процесс.

Для определения противоэпидемической эффективности вакцин проводятся исследования на широких контингентах людей в рамках противоэпидемических мероприятий. Количество людей, включаемых в группу по изучению эффективности вакцинации, зависит от уровня заболеваемости в данном регионе. Чем ниже заболеваемость, тем выше должна быть численность исследуемых групп (обычно несколько тысяч). Эффективность мероприятия по массовой вакцинации оценивается по числу заболеваний, зарегистрированных

в опытной и контрольной группах, или же, при отсутствии контрольной группы, по динамике заболеваемости до и после проведения мероприятия, что является менее доказательным.

По результатам опыта подсчитывается противоэпидемический индекс, который характеризует эффективность проведенного мероприятия и равен частному от деления числа заболевших в контрольной группе на число заболевших в опытной группе. Индекс в значительной мере колеблется от инфекции к инфекции, но считается достаточно надежным, если он ≥1,5. Соответственно этому можно подсчитать также коэффициент противоэпидемической эффективности, выраженный в процентах.

Оценка результатов, полученных при изучении эффективности вакцинации как противоэпидемического мероприятия, имеет свои особенности. При широком полевом опыте и высоком уровне заболеваемости в регионе, где проводится опыт, можно пользоваться данными экстренных извещений вместо патронажа привитых лиц. Обострение эпидемической обстановки в данном регионе и этические принципы не всегда позволяют сформировать контрольную группу непривитых лиц. В этом случае при наличии внешнего контроля об эффективности вакцинации можно судить по отдельным характеристикам эпидемического процесса, по влиянию вакцинации на сезонность заболевания, цикличность, возрастную и профессиональную структуру заболевания и т.д. Даже без контрольной группы можно составить представление об эффективности вакцинации при анализе динамики заболеваемости в данном регионе за многолетний период до и после проведения мероприятия.

Причинами повторного подъема заболеваемости инфекционными болезнями, который начался в нашей стране в 80-е годы, являются низкий охват вакцинацией детей, значительное падение иммунной прослойки среди взрослого населения, усиление миграции людей из одного региона в другой, другие факторы, включая изменения свойств самого возбудителя. Многолетний опыт вакцинопрофилактики свидетельствует, что без 90–95% охвата населения прививками, без соблюдения правил вакцинопрофилактики и декретированных сроков проведения прививок невозможно достичь желаемых успехов в противоэпидемических мероприятиях. Уровень охвата детей в возрасте до 1 года является определяющим в снижении показателей заболеваемости. Вместе с тем, по данным Центрального института эпидемиологии, почти

medwedi.ru

1 млн детей ежегодно получают прививки в более поздние сроки или не получают их из-за отвода по противопоказаниям. Известно, что одним из основных источников инфекционной заболеваемости являются группы риска детей и взрослых. Именно эти группы в первую очередь нуждаются в защите от инфекций, которую можно обеспечить с помощью прививок.

Конечно, одним из основных факторов, определяющих инфекционную заболеваемость, являются социальные условия жизни населения. Уровень заболеваемости находится в прямой зависимости от них. Другим важнейшим фактором является вакцинопрофилактика, основной стратегией которой является максимальный охват детей профилактическими прививками при сокращении возможных поствакцинальных осложнений.

Следует отметить, что для правильной оценки противоэпидемической эффективности вакцинации необходима хорошо поставленная противоэпидемическая служба с лабораторной диагностикой инфекционных заболеваний и иммунологическим мониторингом. Постоянный контроль за противоэпидемической эффективностью новых и уже применяющихся вакцин необходим для совершенствования стратегии и тактики вакцинопрофилактики.

Для оценки и слежения за уровнем популяционного иммунитета проводится плановый серологический (иммунологический) контроль. Он позволяет выявить группы людей, наиболее подверженных риску заболевания, оценить степень защищенности лиц, привитых с нарушением схемы иммунизации или не имеющих документов о вакцинации, дать оценку и составить прогноз изменения эпидемиологической ситуации на конкретной территории. Экстренный серологический контроль проводится в очагах инфекционных заболеваний с целью выявления неиммунных лиц, которые контактировали с источником инфекции и подлежат срочной активной или пассивной иммунизации.

29 ГЛАВА ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Плановую вакцинацию в соответствии с календарем обязательных прививок проводят на всей территории Российской Федерации. Плановые прививки против клещевого энцефалита, чумы, туляремии и гепатита В проводят на определенных территориях, представляющих собой природные очаги или гиперэндемичные зоны.

1. Основные принципы организации и проведения прививок

Основными принципами организации и проведения профилактических прививок являются плановое проведение прививок, учет и отчетность, соблюдение сроков вакцинации, показаний и противопоказаний, обязательный медицинский осмотр ребенка, инструктаж медицинского персонала, информирование родителей о пользе вакцинации и возможном риске, соблюдение условий хранения вакцин, бесперебойное снабжение препаратами и бесплатное проведение большинства прививок (Приложение 3).

Ответственным за организацию и проведение прививок является руководитель учреждения, где проводится вакцинация (заведующий поликлиникой, главный врач), а непосредственно на территориальных участках — участковый врач-педиатр.

Необходимым условием планирования и проведения профилактических прививок против инфекций календаря прививок является учет дважды в год всех детей, проживающих на каждой территории. В списки проживающих вносятся новорожденные и вновь прибывшие дети. Проводится учет детей в коллективах, которые они посещают (дошкольные учреждения, школы и др.). На каждого ребенка должна быть оформлена медицинская документация: история развития ребенка, карты профилактических прививок, медицинская карта ребенка, посещающего дошкольное учреждение, школу. Сводный план проведения прививок направляется в территориальный центр санэпиднадзора. Основными задачами всех служб, занятых организацией и проведением профилактических прививок, являются жесткий контроль за своевременным проведением

medwedi.ru

прививок каждому ребенку, контроль за соблюдением показаний, противопоказаний и профилактика поствакцинальных осложнений.

Планирование проведения прививок, отчет и отчетность осуществляет прививочный кабинет городской детской поликлиники, центральной республиканской больницы и др. Прививочный кабинет должен иметь два помещения, в одном из них хранится учетная документация, в другом проводятся прививки. В структуру некоторых поликлиник и больниц введен кабинет иммунопрофилактики, который выполняет координационную и консультативную функции по повышению охвата детей профилактическими прививками.

Важной задачей в деле организации и проведения прививок является создание единой федеральной компьютерной системы слежения за планированием и проведением прививок на территории Российской Федерации.

В 1992 г. здравоохранением США утверждены специальные стандарты (Standards for pediatric immunization practices) для педиатрической службы иммунизации. Правила просты и нацелены на оказание помощи врачам и населению в проведении прививок. Согласно этим правилам:

- служба иммунизации должна быть легкодоступной для населения;
- пункты вакцинации в больших поликлиниках должны работать даже во внеурочное время;
- проведение вакцинации должно сопровождаться минимальными предварительными условиями;
- не требуется детального выяснения физического состояния ребенка и измерения температуры;
- решение о вакцинации должно быть основано исключительно на осмотре ребенка и информации, полученной от матери;
- вакцинация должна быть бесплатной или проводиться за минимальную плату;
- любое посещение ребенком поликлиники необходимо использовать для проведения его вакцинации;
- лица, ответственные за вакцинацию, должны постоянно проводить просветительскую работу среди родителей с целью выполнения своевременной и полной вакцинации детей;
- эти лица проводят тщательный опрос родителей, информируют их о мерах, которые необходимо предпринять в случае появления побочных реакций; не проводят вакцинацию только

в том случае, если у детей имеются истинные временные или постоянные противопоказания; вводят все вакцины, регламентированные календарем прививок на момент визита ребенка;
- о каждой вакцинации делается запись в персональной карте иммунизации, которая хранится у родителей прививаемого;
- на каждого ребенка составляется график вакцинации с учетом его посещения других специалистов;
- в медицинскую карту заносятся все клинические реакции, возникающие после вакцинации, а наиболее значимые из них вводятся в систему донесений и отчетов;
- ответственные за вакцинацию должны пользоваться системой слежения за графиком вакцинации, включая вызовы и визиты медицинского персонала, строго соблюдать правила проведения вакцинации, проводить аудиторские проверки документации по иммунизации и степени охвата детей прививками, хранить протоколы вакцинации, обеспечивать высокий уровень сервиса пациентов;
- вакцинацию должны проводить обученные специалисты, которые должны постоянно повышать свою квалификацию.

Эти правила (стандарты) чрезвычайно важны и полезны в организации и проведении профилактических прививок. Официальное издание аналогичных правил в России в значительной степени способствовало бы повышению эффективности вакцинации.

2. Техника проведения вакцинации

Вакцинацию проводит специально подготовленный медицинский персонал. Прививки разрешается проводить только здоровому персоналу, вакцинированному против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В.

В поликлиниках создаются прививочные кабинеты, оснащенные необходимым оборудованием, набором вакцин и лекарственных средств. В сельской местности вакцинацию проводят в лечебно-профилактических учреждениях. В лечебно-профилактических учреждениях, обслуживающих детское население, желательно иметь два прививочных кабинета: один для иммунизации вакциной БЦЖ и постановки туберкулиновых проб, другой для остальных прививок. В противном случае необходимо определить специальные дни и часы для проведения противотуберкулезных прививок и выделить отдельный стол для прививочного материала (БЦЖ, туберкулин) с маркированными емкостями для отработанных шприцев и игл.

medwedi.ru

Для прививки должны использоваться только зарегистрированные в установленном порядке отечественные и зарубежные вакцины. Хранение вакцин в прививочном кабинете должно осуществляться с соблюдением санитарных правил. Нельзя применять вакцины с измененными физическими свойствами, с нарушенной целостностью ампул, флаконов и др., с отсутствием маркировки или неясной маркировкой на контейнере, с истекшим сроком годности, с нарушенным температурным режимом хранения. Длительность хранения запаса вакцин в прививочном кабинете не должна превышать 1 мес. Исходя из этого, следует правильно планировать объем прививочной работы на последующие месяцы.

Перед вакцинацией необходимо выяснить анамнез прививаемых, провести врачебный осмотр и термометрию. Вакцинацию проводят пациенту в положении лежа или сидя во избежание обморочных состояний. Обязательным условием проведения прививки является медицинское наблюдение за привитыми в течение 30 мин после вакцинации, а при вакцинации в организованном коллективе — в течение 1–2 сут.

Следует избегать приема антибиотиков и сульфаниламидов за 1–2 дня до вакцинации и на протяжении 7 нед после вакцинации живыми вакцинами. Вакцинацию аллергических больных проводят под защитой антигистаминных препаратов.

Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии. Категорически запрещается введение вакцин внутривенно, кроме тех случаев, которые предусмотрены инструкциями по применению. Во избежание развития сильных местных реакций и для обеспечения формирования адекватного иммунитета сорбированные препараты в ампулах или флаконах следует тщательно перемешать путем их встряхивания. Сорбированные препараты, подвергшиеся замораживанию, применению не подлежат. Вакцины, содержащиеся в многодозовой упаковке, должны быть использованы в течение рабочего дня при условии их хранения в холодильнике с соблюдением правил асептики.

Прививку детям проводят после получения согласия родителей, которые должны быть проинформированы о пользе вакцинации и возможном риске.

Перед вакцинацией необходимо проверить наличие инструкции в упаковке, маркировку и целостность ампул (флаконов), отсутствие посторонних включений, строго соблюдать правила выполнения инъекций (дезинфекция колпачков ампул, колпачков

флаконов, кожи в участке введения вакцины и др.). Для вакцинации используются одноразовые шприцы, в шприц берется то количество вакцины, которое необходимо только для одного клиента. В случае необходимости применяется безыгольный инъектор БИ-3М с протектором антиинфекционным ППН-2 до 0,5 $см^3$.

При вакцинации особое внимание следует уделять соблюдению правил асептики. Наиболее частыми причинами нарушения асептики являются использование нестерильных инструментов, растворителей и других материалов и длительное нахождение вакцины в открытой емкости (флаконе, ампуле и др.).

Для вакцинации могут быть использованы одноразовые шприцы и иглы, саморазрушающиеся шприцы с прикрепленными иглами и безыгольные инъекторы. Одноразовые шприцы и иглы применяются только при соблюдении условий, гарантирующих невозможность повторного их применения, которое сопряжено с высоким риском передачи инфекций. Так называемые разрушающиеся шприцы, конструкция которых не позволяет применять их повторно, рекомендуется использовать при всех видах иммунизации, особенно при проведении массовых прививок. Для сбора различных видов шприцев, игл и другого остроконечного инструментария применяются особые безопасные непрокалываемые контейнеры, из которых невозможно извлечь помещенный в них материал. Применяются также специальные печи для сжигания контейнеров, обеспечивающие полную деструкцию материала и уменьшающие загрязнение окружающей среды.

Безыгольные инъекторы с насадками многоразового использования могут применяться в тех случаях, когда необходимо в короткие сроки вакцинировать большое количество людей, а использование саморазрушающихся шприцев и игл невозможно по какой-либо причине. Органы здравоохранения считают, что польза от применения безыгольных инъекторов будет превосходить потенциальный риск передачи инфекций. Риск от применения безыгольных инъекторов можно свести к минимуму при соблюдении требований по техническому уходу и правил обработки головок инъектора с помощью ацетона или спирта.

Неиспользованные препараты с истекшим сроком годности и препараты, которые нельзя применять по каким-либо другим причинам, подлежат уничтожению в районных или городских центрах санэпиднадзора.

Инактивированные бактерийные и вирусные вакцины, живая коревая, паротитная и краснушная вакцины, анатоксины, а также

medwedi.ru

иммуноглобулины, гетерологичные сыворотки, аллергены, бактериофаги, эубиотики не требуют какой-либо специальной обработки перед их уничтожением. Неиспользованные остатки других живых бактерийных и вирусных вакцин и инструментарий для их введения подлежат кипячению в течение 1 ч (для сибиреязвенной вакцины — 2 ч), или обработке 3–5% раствором хлорамина в течение 1 ч либо 6% раствором перекиси водорода в течение 1 ч, или автоклавированию.

3. «Холодовая цепь»

Важным компонентом организации мероприятий по вакцинопрофилактике является «холодовая цепь», которая обеспечивает оптимальный температурный режим хранения и транспортировки препаратов на всех этапах их движения от предприятия-изготовителя до потребителя.

При транспортировке и хранении препаратов необходимо соблюдать условия, обеспечивающие их сохранность от механического повреждения, неблагоприятного воздействия температуры окружающей среды и др. Оптимальная температура на всех этапах пути следования вакцины от предприятия до потребителя составляет 2–8 °С.

В «холодовой цепи», обеспечивающей соблюдение температурного режима, имеются 4 уровня: предприятие (1-й уровень); республиканские, краевые, областные склады и склады центров санэпиднадзора (2-й уровень); городские и районные аптечные склады и склады центров санэпиднадзора (3-й уровень); лечебно-профилактические учреждения, участковые больницы, амбулатории, детские поликлиники, родильные дома, фельдшерско-акушерские пункты и др. (4-й уровень). Транспортировка иммунобиологических препаратов должна осуществляться в термоконтейнерах с термоиндикаторами или авторефрижераторным транспортом при температуре 4–8 °С.

Разработаны и широко применяются термоконтейнеры различной конструкции и разной емкости для одноразового и многоразового использования, сумки-холодильники, хладоэлементы, термоиндикаторы.

В некоторых странах применяются не только термоиндикаторы, но и индикаторы на сотрясение (шейкер-индикаторы), которые помещаются в контейнеры с препаратами и проверяются по

месту их доставки. В случае сильного сотрясения контейнера индикатор меняет окраску. Это свидетельствует о возможности разрушения стеклянных емкостей и появления на них микротрещин.

Утраченная однажды активность препарата вследствие нарушения температурного режима необратима, она не восстанавливается при возвращении препарата в регламентируемые температурные условия. Вакцины, содержащиеся с нарушением температурного режима, не должны использоваться независимо от того, сохранили они свою активность или нет. Такие вакцины могут потерять активность ранее установленного срока их годности.

Следует соблюдать следующие правила хранения вакцин:

- нельзя замораживать вакцины, поставляемые в жидком виде;
- не допускается замораживание адсорбированных препаратов (АКДС-, АДС-вакцин и др.);
- лиофилизированные вакцины можно хранить при температуре ниже 0 °С;
- живые сухие вакцины против кори, паротита, краснухи при длительном хранении содержатся при –20 °С;
- нельзя подвергать повторному замораживанию и оттаиванию живые и убитые вакцины;
- нельзя хранить вакцины на полках дверцы холодильника;
- нельзя хранить вакцины вместе с продуктами питания и напитками.

medwedi.ru

29 ГЛАВА ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

1. Общая характеристика иммунологической недостаточности

Иммунологическая недостаточность — врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, выражающийся в неспособности организма развивать гуморальные и/или клеточные реакции иммунитета.

Иммунная система имеет большие компенсаторные возможности, дефекты отдельных клеток и даже отдельных клеточных субпопуляций не всегда проявляются клинически. Существует физиологическая иммунологическая недостаточность, которая проявляется у новорожденных, беременных и при старении. Такая форма иммунологической недостаточности может способствовать развитию инфекционных заболеваний и других форм патологии.

Признаки иммунологической недостаточности при инфекционных заболеваниях:

- хроническое течение инфекционного процесса;
- наличие медленных персистирующих инфекций (герпетическая, цитомегаловирусная и др.);
- рецидивы заболевания;
- устойчивость к традиционной антибактериальной и антивирусной терапии;
- данные иммунного статуса.

Иммунологическая недостаточность характеризуется полиморфизмом механизмов ее развития и разнообразием изменений показателей иммунного статуса. Главными механизмами развития иммунологической недостаточности (как и воспаления) на молекулярном уровне являются чрезмерное образование активных форм кислорода и накопление свободнорадикальных метаболитов кислорода, которые оказывают токсическое действие как на клетки-продуценты этих форм кислорода, так и на клетки ближайшего окружения.

Вторичная иммунологическая недостаточность развивается наиболее часто при хронических инфекциях. С другой стороны,

длительно протекающие инфекционные и воспалительные процессы во многом связаны с предшествующими нарушениями иммунной системы. Антибиотикотерапия нередко выступает в качестве фактора, способствующего развитию иммунологической недостаточности. На фоне инфекции и иммунологической недостаточности иногда развивается инфекционная аллергия и аутоиммунная патология.

При оценке иммунологической недостаточности нельзя ориентироваться только на данные лабораторного анализа. Некоторые практически здоровые лица имеют измененные показатели иммунного статуса, такие лица нуждаются лишь в диспансерном наблюдении. Существуют транзиторные формы иммунологической недостаточности, при которых нет необходимости в проведении какой-либо иммунотерапии. Кроме того, клиническое улучшение после иммунологической недостаточности и даже полное выздоровление не всегда сопровождаются нормализацией показателей иммунного статуса.

С другой стороны, отсутствие изменений в показателях иммунного статуса еще не означает, что у больного нет инфекционного процесса. В отдельных случаях даже при положительном бактериологическом анализе не происходит серьезных нарушений иммунного статуса. Это является частным случаем общего положения, что тесты *in vitro* не всегда отражают состояние пациента *in vivo*.

Для оценки иммунологической активности организма широко применяются исследования его цитокинового статуса. При этом определяются уровень цитокинов не только в крови, но и в других биологических жидкостях (слюна, слеза и др.), а также способность клеток вырабатывать цитокины и реагировать на их действие, что свидетельствует о состоянии рецепторного аппарата клеток.

2. Классификация иммунологической недостаточности

Первичные (врожденные) иммунодефициты

Недостаточность гуморального иммунитета (недостаточность системы В-лимфоцитов)

1. Агаммаглобулинемия. Болезнь Брутона.
2. Дисиммуноглобулинемии:
   - селективный дефицит IgA;
   - гипер-IgM-синдром;
   - дефицит подклассов IgG (дефицит IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 с повышением уровня IgM или без него);
   - общая вариабельная гипогаммаглобулинемия.

medwedi.ru

Недостаточность клеточного иммунитета (недостаточность системы Т-клеток)

1. Лимфоцитарная дисгенезия (синдром Незелофа, французский тип иммунодефицита).
2. Гипоплазия вилочковой железы (синдром Ди Джорджи).

Комбинированные иммунодефициты

1. Наследственный алимфоцитоз (швейцарский тип иммунодефицита).
2. Атаксия-телеангиэктазия.
3. Иммунодефицит с тимомой (синдром Гуда).
4. Синдром Вискотта–Олдрича.
5. Синдром голых лимфоцитов (отсутствие экспрессии HLA-антигенов I и II классов).
6. Ретикулярная дисгенезия.

Недостаточность системы фагоцитов

1. Нарушение хемотаксиса, миграции и дегрануляции клеток:
   - синдром Чедиака–Хигаси;
   - гипер-IgE-синдром;
   - синдром Швахмана.
2. Ферментопатии нейтрофильных гранулоцитов (дефицит миелопероксидазы, НАДН-оксидазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6–фосфатдегидрогеназы).
3. Дефекты адгезии, опсонизации и поглощения микроорганизмов:
   - дефекты опсонизации;
   - дефицит тафтсина;
   - отсутствие мембранных гликопротеинов (LFA-1, Mac-1 и др.).

Недостаточность системы комплемента

Малые (компенсированные) аномалии иммунной системы

Диагноз первичных иммунодефицитов ставится на основании клинического и лабораторного исследования. Клинические проявления иммунологической недостаточности при первичных иммунодефицитах весьма разнообразны, что связано с высокой степенью полиморфизма дефектов генетического аппарата человека. Дети с наиболее тяжелыми формами врожденных дефектов иммунной системы гибнут уже на первом году жизни. Легкие формы иммунодефицита, например селективная недостаточность IgA, могут быть компенсированными и не оказывают существенного влияния на продолжительность жизни больного.

Генетические дефекты иммунной системы встречаются в разных странах с частотой 6–20 случаев на 1 млн. Третья часть таких иммунодефицитов передается по наследству, в большинстве случаев такие дефекты сцеплены с полом. При аутосомно-рецессивном типе наследования болеют мальчики и девочки, а сцепленная с полом рецессивная форма иммунодефицитов поражает только мальчиков и передается им от клинически здоровых матерей.

Среди врожденных иммунодефицитов 50–75% представляют собой дефекты образования иммуноглобулинов, около 10% связаны с дефектами клеточной системы, 10–25% являются комбинированными дефектами, 1–3% — дефектами фагоцитоза и системы комплемента.

В некоторых случаях, например при гипер-IgM-синдроме, дефекты В-клеточного звена связаны с первичным нарушением Т-клеток.

При глубокой степени врожденной клеточной иммунной недостаточности нельзя вводить живые вакцины, а также аллогенные клетки, которые могут вызвать реакцию «трансплантат против хозяина».

Вторичная (приобретенная) иммунологическая недостаточность

Вторичная иммунологическая недостаточность развивается при СПИДе, лучевой болезни, лейкопролиферативных заболеваниях, лечении цитостатиками и др. Существуют спонтанные формы недостаточности, которые характеризуются отсутствием явных причин для ее возникновения. Чаще всего эта форма недостаточности развивается на фоне скрытого инфекционно-воспалительного процесса.

Вторичную иммунологическую недостаточность могут вызывать многочисленные патологические состояния организма и разнообразные неблагоприятные факторы внешней среды. Она может быть классифицирована по причинам возникновения, характеру и формам повреждения.

По классификации ВОЗ, дополненной нами, причинами вторичной иммунной недостаточности могут быть:

- протозойные инфекции;
- бактериальные инфекции;
- вирусные инфекции;
- грибковые заболевания;
- гельминтозы;
- нарушения питания (истощение, кахексия, нарушение всасывания и др.);
- другие патологические состояния (онкологические заболевания, болезни почек, уремия, хроническая почечная недостаточность,

medwedi.ru

болезни обмена веществ, хронические заболевания печени, ожоговая болезнь, стрессовые ситуации и др.);
- недостаточность в системе цитокинов и кооперации клеток в иммунном ответе;
- недостаточность при наследственных аномалиях обмена;
- тяжелые хирургические травмы и послеоперационные осложнения, осложнения после наркоза;
- лекарственные воздействия (рентгеновское облучение, терапия кортикостероидами, цитостатиками, тимэктомия, дренаж грудного протока);
- воздействие физических факторов (ионизирующая радиация, коротковолновое электромагнитное излучение);
- воздействие химических факторов (вещества бензольного и толуолового ряда);
- большинство хронических заболеваний.

Вторичная иммунологическая недостаточность может быть классифицирована также как острая и хроническая, местная и общая (системная), количественная и функциональная, селективная с дефектом отдельных звеньев иммунитета (гуморального, клеточного, системы нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов, комплемента, цитокинового статуса), комбинированная (поражение Т-системы и системы гранулоцитов, В-системы и системы комплемента и др.).

Стрессы и неблагоприятная экологическая обстановка, которые иногда вызывают иммунологическую недостаточность, чаще транзиторную, способствуют развитию инфекционных заболеваний.

Существует иммунологическая недостаточность, возникающая при недостаточности антигенного раздражения, например при длительном нахождении в замкнутом пространстве, и другие виды транзиторной недостаточности, которые исчезают при устранении причин, вызывающих нарушения иммунологической активности организма.

К иммунологической недостаточности относится также анергия. К. Пирке, который в 1911 г. впервые предложил это термин, понимал его как отсутствие клинических проявлений на антигенный стимул в отличие от понятия «аллергия». Предполагаемые клеточные механизмы развития этого феномена (делеция антигенреактивных клеток, конкуренция антигенов, активная супрессия иммунного ответа) носят гипотетический характер. Основными причинами развития анергии являются:
- голодание, дефицит субстрата, необходимого для построения структуры и функционирования иммунной системы (белки, жиры, углеводы, витамины, микроэлементы и др.);

– истощение иммунной системы под влиянием сильного и длительного действия внешних факторов, прежде всего возбудителей инфекционных заболеваний.

Следует подчеркнуть связь иммунологической недостаточности с нарушениями функции других систем (гормональной, нервной и др.). Примером такой связи является иммунологическая недостаточность при сахарном диабете, патологии щитовидной железы и др. Иммунная, нервная и гормональная системы составляют сложную сеть регуляции гомеостаза, обладающую большими компенсаторными возможностями, которые объясняются отчасти сходством структуры отдельных групп биологически активных пептидов всех трех систем.

3. Иммунный статус и методы его оценки

Оценка иммунного статуса необходима для определения количественных и качественных изменений в иммунной системе, анализа развития поствакцинального иммунитета, диагностики первичных и вторичных форм иммунологической недостаточности, для иммунологического мониторинга, диспансерного наблюдения за группами лиц с различными формами иммунологической недостаточности, сбора эпидемиологических данных о распространенности нарушений иммунной системы, выявления неблагоприятных факторов внутренней и внешней среды и проведения мероприятий по прекращению их действия на организм, для выбора методов иммунопрофилактики и иммунотерапии, составления прогнозов течения и исхода заболевания.

Иммунологическая недостаточность оценивается на основании результатов, полученных при сборе анамнеза, клиническом и лабораторном исследовании. Тщательный сбор анамнеза имеет важное значение для оценки состояния иммунной системы.

Метод оценки иммунной системы, включает лабораторные тесты первого и второго уровня (Петров Р.В. и др., 1984, 1997). Большинство тестов применяется для исследования состояния гуморального иммунитета. Для оценки состояния клеточного иммунитета используются кожные пробы на ГЗТ.

Иммунный статус человека исследуют в два этапа.

Первый этап включает определение: относительного и абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови; относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов; концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (G, A, M); фагоцитарной активности лейкоцитов.

medwedi.ru

В случае необходимости проводится второй этап исследования, который включает следующие методы.

- Определение субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов (Т-хелперов).
- Определение спонтанной миграции лейкоцитов и постановка теста торможения миграции лейкоцитов под влиянием фитогемагглютинина (ФГА).
- Постановка кожных проб на повышенную чувствительность замедленного типа с помощью туберкулина, грибковых аллергенов, динитрохлорбензола (ДНХБ).
- Оценка пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов в реакции бласттрансформации на антиген и неспецифические митогены.
- Определение В-лимфоцитов, несущих поверхностные иммуноглобулины разных классов.
- Оценка синтеза иммуноглобулинов в культуре В-лимфоцитов.
- Непрямой тест торможения миграции лейкоцитов.
- Оценка активности клеток-киллеров (К- и ЕК-клетки).
- Тесты для оценки способности клеток вырабатывать наиболее значимые медиаторы иммунной системы.
- Определение различных компонентов комплемента.
- Оценка отдельных этапов фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов.

Р.В. Петров и соавт. (1997) рекомендуют следующий набор тестов для диагностики первичных иммунодефицитов и ВИЧ-инфекции, включающий определение:

- общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов;
- поглотительной и бактерицидной активности лейкоцитов и их способности образовывать активные формы кислорода;
- уровня IgG, IgA, IgM, IgE;
- гемолитической активности комплемента;
- субпопуляций лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD19/20.

В связи с большим полиморфизмом вторичной иммунной недостаточности для ее диагностики и особенно для определения этиологического фактора, вызывающего это состояние, необходим более широкий набор тестов. Для этой цели рекомендуется исследовать (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2001) следующие параметры:

- фагоцитоз (фагоцитарный индекс нейтрофилов и моноцитов, опсонический индекс, бактерицидность и фунгицидность

лейкоцитов, образование активных форм кислорода и азота, хемотаксис, экспрессия молекул адгезии на лейкоцитах);
- гуморальный иммунитет (основные классы — IgG, IgA, IgM, IgE, IgD и подклассы — IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), титры антител к некоторым оппортунистическим микроорганизмам, аффинность антител и уровень гликозилирования иммуноглобулинов, циркулирующие иммунные комплексы;
- систему комплемента (гемолитическая активность комплемента, компоненты комплемента C3, C4, C5, C1-ингибитор и др.);
- иммунофенотипирование лимфоцитов: $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA\text{-}DR^+$, $CD3^+$ $CD16/56^+$, $CD25^+$ и др.;
- функциональную активность лимфоцитов (цитотоксическая активность ЕК-клеток, пролиферативный ответ на Т- и В-митогены, Тх1- и Тх2-клетки, спонтанный и индуцированный синтез цитокинов мононуклеарами периферической крови, апоптоз лимфоцитов при специфической и неспецифической активации и апоптоз нейтрофилов в процессе фагоцитоза);
- интерфероновый статус (уровни ИФ-α и ИФ-γ в сыворотке крови и в супернатантах активированных лейкоцитов, определяемые с помощью биологического теста, ИФА или проточной лазерной цитометрии).

Естественно, не во всех случаях необходимо проводить лабораторные тесты по полной программе, их нужно использовать индивидуально для каждого больного.

Особое значение приобретает оценка цитокинового статуса, прежде всего цитокинов, определяющих направление дифференцировки Т-хелперов в сторону Тх1- и Тх2-клеток, и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, ФНО и др.).

Более глубокие исследования цитокинового статуса включают:
- определение цитокинов в супернатанте активированных культур лимфоцитов или в биологических жидкостях;
- определение цитокинов внутри клетки;
- определение интенсивности экспрессии гена для соответствующего цитокина по уровню мРНК в клетке-продуценте;
- определение экспрессии на поверхности клетки-мишени рецепторов для цитокинов, отвечающих за передачу сигнала с поверхности клетки к ядру;
- идентификацию сигнальных молекул, осуществляющих передачу сигнала от рецепторов цитокинов к ядру, что ведет к активации клетки и повышению ее функциональной активности.

medwedi.ru

Важное значение для оценки иммунного статуса имеют результаты нагрузочных тестов и показатели местного иммунитета (местное образование цитокинов, функциональная активность дендритных клеток и др.).

Оценке состояния иммунной системы помогает исследование обмена веществ с определением таких ферментов, как β-фетопротеин для диагностики атаксии-телеангиэктазии, аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы для диагностики комбинированного иммунодефицита или дефекта клеточного иммунитета. Значительно реже проводят гистологические исследования биоптатов лимфатических узлов для оценки состояния Т-зависимых и Т-независимых зон лимфоидной ткани и костного мозга для исследования стволовых клеток.

У здоровых людей иммунная система находится в спокойном состоянии и показатели иммунного статуса колеблются в пределах физиологических значений. У больных с клинически выраженным или скрытым инфекционным процессом показатели иммунного статуса изменены, однако они не обязательно должны свидетельствовать о наличии у больного иммунной недостаточности, а являются физиологической мерой защиты против патогена. Физиологический иммунный ответ на внедрение патогена нельзя считать патологическим (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 2003). В этом случае назначение иммуномодуляторов может усугубить ситуацию.

С помощью иммунограммы можно получить лишь общую информацию о состоянии иммунной системы, она не всегда помогает установить истинные причины и механизмы развития иммунной недостаточности. Определить точный размах колебаний показателей иммунного статуса у здоровых людей и лиц с инфекционным процессом достаточно трудно, на размеры таких колебаний влияют индивидуальные реакции, биологические ритмы (суточные, годовые, сезонные и др.), физические нагрузки, прием пищи и т.д.

Оценка иммунного статуса должна проводиться с помощью стандартных методов, исключающих ошибки в диагностике иммунологической недостаточности.

4. Иммунологическая недостаточность и инфекционный процесс

4.1. Персистенция возбудителей инфекций

Инфицированность еще не означает развитие болезни. Более того, внедрение даже вирулентного микроба в макроорганизм еще

не означает, что инфекционный процесс обязательно разовьется. Это зависит от многих факторов, связанных с самим возбудителем, его количеством, условиями проникновения и распространения в организме хозяина, генотипическими и фенотипическими особенностями последнего и т.п.

Проникнув в организм, бактерии и вирусы размножаются, формируют первичный очаг или проникают в прилежащие ткани, лимфатические пути, кровеносную систему и ткань отдельных органов, например нервную или железистую ткань. Появление возбудителя в крови определяется как бактериемия или вирусемия.

При иммунологической недостаточности присоединение инфекции становится ведущим фактором в клинической картине заболевания. В некоторых случаях не представляется возможным определить, что является первичным в развивающейся патологии: инфекция или предшествующая недостаточность иммунной системы.

Различают три вида симбиотических отношений между микро- и макроорганизмами. Наиболее примитивным видом отношений является тот, при котором микроорганизмы, например микрофлора кожи человека, используют хозяина в качестве физического окружения и источника питательных средств (комменсализм). Второй вид отношений основан на взаимной выгоде симбионтов, например человека и нормальной микрофлоры его внутренних органов (мутуализм). Третий вид — паразитизм, который приносит выгоду только микроорганизмам. Примером паразитизма является бактерионосительство. На течение симбиотических отношений и исход инфекционного процесса влияют три основных фактора: патогенность микроорганизмов, защитные свойства хозяина и влияние внешней среды.

Одной из форм взаимодействия макро- и микроорганизмов является длительная персистенция бактерий и вирусов в организме хозяина, например персистенция гепатотропных вирусов в печени, цитомегаловирусов в макрофагах и клетках слюнных желез, вируса кори в нейронах головного мозга, вируса простого герпеса и ветряной оспы в нейронах чувствительных нервов и т.д.

Бессимптомное носительство вызывают не только апатогенные или условно-патогенные микробы, но и патогенные возбудители инфекционных болезней. Такая персистенция может протекать на фоне приобретенного иммунитета. Длительная персистенция микробов является необходимым условием формирования вирусо- и бактерионосительства, которое с общебиологической точки зрения

medwedi.ru

представляет собой новый уровень равновесного отношения между микро- и макроорганизмами, а с медицинской является одной из форм инфекционного процесса.

Механизмы, препятствующие действию на микроорганизмы специфических и неспецифических факторов защиты хозяина, следующие:

- способность возбудителей некоторых инфекций к длительной персистенции в тканях мозга, желез и др.;
- перекрестные с макроорганизмом антигены;
- подавление фагоцитоза микробными субстанциями (полисахаридами, белково-липидными комплексами и др.);
- повреждающее действие микроорганизмов на клетки иммунной системы;
- способность микроорганизмов секретировать вещества, препятствующие действию иммунных факторов;
- образование L-форм микробов;
- смена антигенного состава возбудителей благодаря мутации;
- сорбция белков хозяина на поверхности возбудителей и экранизация их антигенности;
- уменьшение экспрессии вирусных белков на поверхности клеток, содержащих вирусы, связанное с появлением молчащих генов, и ослабление чужеродности этих клеток;
- подавление процессинга и представления антигена, активности ЕК-клеток, апоптоза инфицированных клеток, выработки цитокинов и активности комплемента;
- нейтрализация цитокинов и их клеточных рецепторов с помощью микроорганизмов.

В организме хозяина вирусы способны вызывать нейтрализацию цитокинов и их рецепторов. Они образуют вироцепторы, имеющие сходство с клеточными рецепторами для цитокинов, и вирокины, способные взаимодействовать с цитокиными, препятствуя проявлению их активности (табл. 28).

Существует феномен инфекционной антигенемии, при котором наблюдается циркуляция антигена в крови. Обнаружение антигена с помощью ИФА, ПЦР и других методов стало эффективным средством ранней диагностики инфекционных заболеваний и оценки разных стадий инфекционного процесса. Использование таких методов показало, что присутствие в крови растворимых антигенов, эндо- и экзотоксинов, убитых и даже живых возбудителей инфекционных болезней не является редкостью. Весьма информативными оказались способы выявления антигенов в других

Таблица 28. Действие бактерий на цитокины

Действие	Бактерии	Цитокины
Разрушают цитокины с помощью ферментов	*H. aeruginosa*	ИЛ-2, ФНОα, ИФ-γ
	L. pneumophila	ИЛ-2
Связывают цитокины	*E. coli*	ИЛ-1,ИЛ-2,ФНОα, ГМ-КСФ
	S. typhimurium, S. flexneri	ФНОα
	M. tuberculosis	ТРФβ
	M. avium	ИЛ-6
	L. monocytogenes	ИЛ-3, КСФ-1
Подавляют синтез цитокинов	*E. coli*	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИФ-γ
	Y. enterocolitica, B. suis, V. cholerae, B. anthracis	ФНОα
	P. aeruginosa	ФНОα, ИЛ-1, ИФ-γ
	S. typhimurium	ИЛ-2

биологических жидкостях: слюне, мокроте, моче. Антигенемия возникает не только при инфекциях, но и в отдельных случаях после вакцинации.

Гиперантигенемия чревата возникновением интоксикации, развитием иммунокомплексных осложнений, подавлением иммунных реакций избытком антигена и т.п. С другой стороны, наличие инактивированного антигена в организме не всегда является опасным признаком, его присутствие в низкой концентрации в лимфоидной ткани обеспечивает развитие длительного иммунитета.

При ряде инфекций (холера, сальмонеллезы, дизентерия, гепатит В и др.) в крови можно обнаружить одновременно циркулирующий антиген и антитела. Это объясняется недостаточно высокой авидностью таких антител или значительными различиями в концентрации циркулирующих антител и антигена. В условия in vitro иммунный комплекс образуется в эквивалентной зоне его ингредиентов, которые не связываются или диссоциируют в избытке антител или избытке антигена.

Иммунотерапия крайне важна при ряде инфекционных заболеваний, среди которых цитомегаловирусная инфекция, особенно у беременных и родившихся у них детей. Частота передачи заболевания от заболевших матерей плоду составляет 30–50%, в 5% патология, вызванная этим вирусом, наблюдается у новорожденных.

Рекомендуется комбинированное лечение противовирусными и иммунобиологическими препаратами, формирующими активный и пассивный иммунитет.

medwedi.ru

Острая фаза инфекционного процесса является противопоказанием к вакцинации против данной инфекции и против других инфекционных заболеваний. Вакцинировать можно только через 1 мес после затухания острого инфекционного процесса. Сопутствующие хронические инфекции и инфекции, присоединившиеся в поствакцинальный период, замедляют формирование специфического иммунитета. В этом случае происходит более медленное образование антител и клеток, обеспечивающих развитие клеточного иммунитета. Особенно это опасно, когда неспецифический инфекционный процесс поражает входные ворота инфекции и подавляет местный иммунитет к тому возбудителю, против которого проводится вакцинация.

4.2. Причины хронизации инфекционного процесса и формирования лекарственной устойчивости

Факторы, способствующие возникновению хронических форм инфекционных заболеваний:

- генетическая изменчивость микроорганизмов и дрейф их антигенного состава;
- появление антибиотикоустойчивых штаммов и резистентности возбудителей к другим лекарственным препаратам;
- экранизация поступления антигенов в лимфатические узлы и кровеносную систему, изолированность инфицированной ткани от клеток иммунной системы;
- слабость антигенных свойств возбудителей;
- феномен мимикрии;
- способность микроорганизмов и их продуктов подавлять иммунный ответ;
- смена возбудителей в течение инфекции;
- смешанный характер инфекции;
- факторы повышенного риска у пациентов (возраст, сопутствующая патология и др.);
- иммунодефицитные состояния, иммунологическая недостаточность механизмов защиты.

Переход инфекционного процесса в хроническую форму во многом зависит от недостаточной напряженности одного из двух видов иммунитета: гуморального или клеточного. Хронические инфекции, защита от которых зависит прежде всего от клеточного иммунитета, часто протекают на фоне достаточно высокого уровня циркулирующих антител, которые не обеспечивают защиту и не препятствуют формированию бактерионосительства.

Остановить формирование лекарственной резистентности у микробов невозможно, оно основано на естественном биологическом явлении — мутации генов и селекции микробов с измененными генами. Мутации происходят редко, они появляются примерно у 1 из 1 млн микробов, однако микробы с лекарственной устойчивостью быстро размножаются, так как не испытывают сдерживающего влияния лекарственных препаратов. Они передаются окружающим людям, вызывая резистентные формы заболевания. Полностью избежать появления такой резистентности нельзя, однако ее можно значительно ослабить, не допуская неправильного и нерационального использования лекарственных средств.

Иммунологическая недостаточность заключается не только в слабости иммунного ответа. В отдельных случаях наблюдается качественно иной иммунный ответ. Под влиянием возбудителей инфекционных заболеваний могут возникать различные формы аллергии или после срыва естественной иммунологической толерантности к собственным антигенам развиваются аутоиммунные состояния.

4.3. Инфекционная аллергия

Аллергия — иммунологический способ повышенного реагирования, которое сопровождается повреждением ткани и воспалением. Степень сенсибилизации зависит от многих внешних и внутренних факторов организма. Одним из основных внутренних факторов является наследственность. Ее значение особенно велико при атопических формах аллергии.

Способностью вызывать аллергию обладают все виды микробов, вирусы, грибы, простейшие, гельминты. Среди фракций микроорганизмов особое место занимают белки, хотя аллергию вызывают также полисахариды, ЛПС и вещества, обладающие свойствами гаптенов. Отдельные микробные фракции не обладают протективной активностью, но способны вызывать сенсибилизацию.

Любую аллергическую реакцию независимо от механизмов ее развития можно разделить на 3 стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую. В иммунологической стадии происходит взаимодействие аллергена с антителами (свободно циркулирующими или фиксированными на клетках) или специфическими эффекторными Т-клетками. В патохимической стадии из клеток выделяются медиаторы аллергии и происходят биохимические изменения. В патофизиологической стадии возникают

medwedi.ru

изменения функций органов и тканей (нарушение кровообращения, снижение артериального давления вплоть до коллапса, изменение физико-химических свойств крови, спазм гладкой мускулатуры бронхиол и кишечной стенки с развитием приступов удушья и кишечной колики).

Все виды аллергии можно разделить условно на две основные группы (табл. 29): аллергия, вызываемая антителами, — ПЧНТ; аллергия, возникновение которой зависит от образования сенсибилизированных эффекторных лимфоцитов, — ГЗТ. Свойства антигена оказывают влияние на формирование типа аллергии. Корпускулярные аллергены (вирусы, бактерии, грибы) способствуют возникновению ГЗТ, в то время как растворимые аллергены вызывают преимущественно ПЧНТ. Микробные белки легче индуцируют ГЗТ, а полисахариды — ПЧНТ. Дозы аллергена не играют существенной роли, однако отмечено, что малые дозы аллергена способны вызывать ГЗТ, а для возникновения ПЧНТ необходимы более высокие его дозы.

Таблица 29. Характеристика повышенной чувствительности немедленного и замедленного типов

Признаки повышенной чувствительности	Тип повышенной чувствительности	
	немедленный	замедленный
Срок развития местной аллергической реакции	В течение 1 ч	Не ранее 5–6 ч
Макро- и микроскопическая картина местной реакции	Гиперемия, отек, полиморфноядерная инфильтрация	Гиперемия, уплотнение, мононуклеарная инфильтрация
Основные инфекционные аллергены	Белковые и полисахаридные аллергены, гельминты	Микробы, вирусы, грибы и их белковые фракции
Иммунологический механизм эффекторной стадии аллергии	Реакция аллергена с антителами	Реакция аллергена с сенсибилизированными Т-лимфоцитами
Антитела в сыворотке крови и их роль в механизмах развития реакции	Как правило, присутствуют и играют первостепенную роль	Могут присутствовать, но не играют существенной роли
Пассивный перенос	С помощью сыворотки крови	С помощью Т-клеток
Характерные реакции in vitro при действии аллергена	Дегрануляция базофилов, тучных клеток и альтерация нейтрофилов, агглютинация тромбоцитов, сокращение гладкомышечных и миокардиальных клеток	Торможение миграции макрофагов и лейкоцитов, бласттрансформация лимфоцитов, положительный хемотаксис клеток, цитотоксические клеточные реакции

Продолжение табл. 29

Характерные реакции in vivo на введение аллергена	Немедленные реакции кожи и слизистой оболочки, анафилактический шок, феномен Артюса, реакция Овери, отек Квинке	Замедленные реакции кожи и слизистой оболочки, туберкулиновый шок, феномен Коха
Эффекторные медиаторы	Гистамин, серотонин, гепарин, ацетилхолин, медленно реагирующая субстанция и др.	Кожно-реактивный фактор, фактор проницаемости, факторы торможения миграции макрофагов и лейкоцитов, митогенный и хемотаксический факторы, лимфотоксин и др.
Специфическая гипосенсибилизация	Эффективна	Менее эффективна

Более подробная классификация аллергических реакций основана на иммунологических механизмах их возникновения (классификация по Кунсу). Она включает 4 типа аллергических реакций: анафилактические реакции, цитотоксические реакции, реакции, вызываемые иммунными комплексами, и аллергические реакции замедленного типа.

Анафилактические (IgE-опосредованные) аллергические реакции являются типичными реакциями немедленного типа, которые начинаются с взаимодействия аллергена с антителами, фиксированными на поверхности клеток (тучные клетки, базофилы). В результате такого взаимодействия происходит выделение из клеток целого ряда медиаторов, которые и вызывают признаки аллергической реакции.

Антитела, обеспечивающие развитие этого типа чувствительности, получили название реагинов, или кожно-сенсибилизирующих антител, относящихся к IgE. Главной особенностью IgE является его способность фиксироваться на поверхности клетки с помощью Fc-фрагмента. В развитии немедленной анафилактической аллергии принимают участие не только IgE, но и IgG, прежде всего его субкласс IgG4.

IgE-опосредованная аллергия наблюдается при заболеваниях, вызываемых многоклеточными паразитами, при инвазии простейшими паразитами, при вирусных и бактериальных инфекциях. Признаки такой аллергии иногда появляются при дифтерии, крупозной пневмонии, кори, амебиазе, лямблиозе. В большинстве

medwedi.ru

случаев наблюдается сочетание двух основных типов чувствительности с преобладанием ГЗТ. При гельминтозах развивается одна из разновидностей аллергии реагинового типа — кожная базофильная повышенная чувствительность. Высокий уровень IgE, выявляемый при некоторых инфекционных заболеваниях, нередко свидетельствует о сопутствующей аллергии к другим аллергенам, в первую очередь к лекарственным препаратам.

ПЧНТ иногда развивается при введении растворимых вакцин, например анатоксинов. Повышение уровня IgE нередко наблюдается при иммунизации АКДС-вакциной. Примерно у 40% детей с атопическими заболеваниями после введения АКДС-вакцины происходит повышение уровня специфических IgE-антител к столбнячному и дифтерийному анатоксинам. Отмечено также, что АКДС-вакцина усиливает сенсибилизацию к другим немикробным аллергенам, например к пыльце растений.

Механизмы развития IgE-опосредованной аллергии недостаточно ясны. В ее основе лежит атопия, наследственная предрасположенность к усиленному образованию IgE-антител, которое находится под сложным контролем Т-хелперов и многочисленных цитокинов (рис. 12).

При контакте клеток-носителей реагинов с аллергеном происходит выделение медиаторов немедленной аллергии, обеспечивающих развитие аллергических реакций (табл. 30).

Таблица 30. Основные медиаторы аллергии немедленного типа

Медиаторы	Основные источники	Действие
Медиаторы иммунного взаимодействия (ИЛ-1, 3, 4, 5, 6, 8 и др.)	Макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, фибробласты, нейтрофилы	Регулируют функцию, дифференцировку и пролиферацию клеток
Гистамин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Вызывает сокращение гладких мышц, усиливает проницаемость сосудов
Серотонин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Вызывает сокращение гладких мышц
Простагландин E_2	Макрофаги, тучные клетки, базофилы	Стимуляция выделения гистамина, усиление проницаемости сосудов, индукция гиперемии, отека, лихорадка
Лейкотриены C4, D4, E4	Эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги	Вазодилатация, усиление сосудистой проницаемости

Продолжение табл. 30

Лейкотриен В4	Нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги	Хемотаксис нейтрофилов
Фактор активации тромбоцитов	Эозинофилы, базофилы, тучные клетки, макрофаги, эндотелиальные клетки	Эозинофильная инфильтрация, стимуляция выделения гистамина из базофилов
Эозинофильный хемотаксический фактор	Тучные клетки	Вызывает положительный хемотаксис эозинофилов
Кинины, брадикинин	Сыворотка крови, эндотелиальные клетки	Вызывают сокращение гладких мышц, усиливают проницаемость сосудов

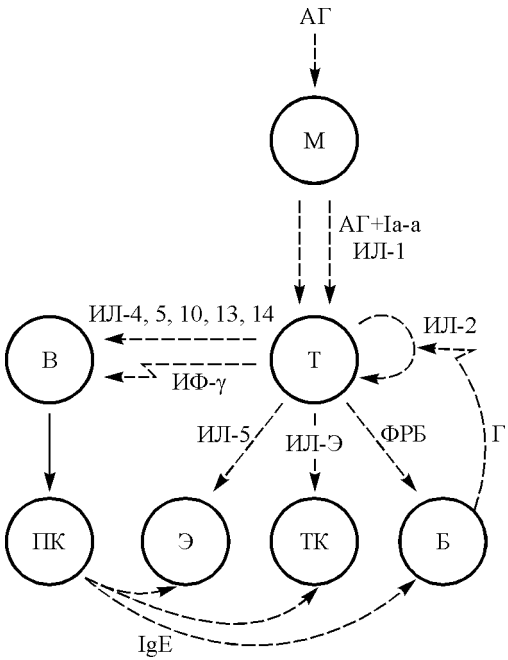


Рис. 12. Цитокиновая регуляция синтеза IgE.
АГ —антиген; АГ+Ia-a — комплекс фрагмента АГ с Ia-a; ИЛ — интерлейкин; ФРБ — фактор роста базофилов; Г — гистамин; М — макрофаг; В — В-клетка; Т — Т-клетка; ПК — плазматическая клетка; Э — эозинофил; ТК — тучная клетка; Б — базофил. Пунктирная линия — действие растворимых факторов; ломаная линия — супрессия; сплошная линия — клеточное превращение.

medwedi.ru

В эффекторной стадии немедленной аллергической реакции важную роль играют белки острой фазы, простагландины и лейкотриены (рис. 13).

Для диагностики немедленной аллергии применяют кожные пробы, реакцию высвобождения гистамина из лейкоцитов крови (реакция Шелли), перенос гиперчувствительности с помощью сыворотки крови (проба Прауснитца–Кюстнера), радиоиммунный и иммуноферментный методы определения уровня общего IgE и специфических антител.

Общая анафилактическая реакция сопровождается понижением артериального давления, лейкопенией, замедленным свертыванием крови, сокращением гладких мышц.

IgE-опосредованная аллергия хорошо поддается иммунотерапии. Считается, что в механизме гипосенсибилизации при такой аллергии основную роль играют блокирующие IgG-антитела, которые конкурируют с IgE за связывание аллергена.

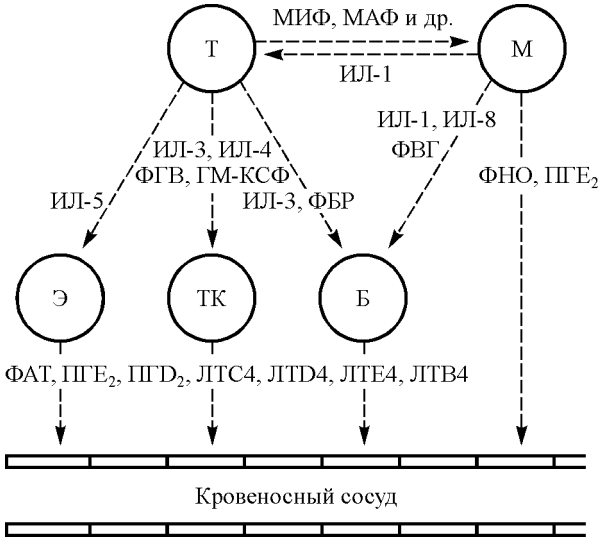


Рис. 13. Участие цитокинов в развитии аллергических реакций.
Т — Т-клетка; М — макрофаг; Э — эозинофил; ТК — тучная клетка; Б — базофил; $ПГЕ_2$, $ПГД_2$ — простагландины; ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4, ЛТВ4 — лейкотриены; ФВГ — фактор выделения гистамина, ФАТ — фактор агрегации тромбоцитов; ФРБ — фактор роста базофилов; МИФ — фактор торможения миграции макрофагов; МАФ — фактор активации макрофагов; ИЛ-1–8 — интерлейкины; ГМ-КСФ — гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор.

Цитотоксические аллергические реакции зависят от IgG- или IgM-антител. Антитела фиксируются на различных клетках, а при встрече с аллергеном и при участии комплемента возникает повреждение этих клеток. При другом виде цитотоксической реакции происходит предварительная фиксация на клетках не антител, а антигена. Многие бактериальные продукты обладают способностью взаимодействовать с поверхностью клетки. Действия соответствующих антител и комплемента приводят к гибели клеток. Таков механизм развития стрептококкового гломерулонефрита. Цитотоксический тип реакции наблюдается также при некоторых видах аутоиммунной патологии, когда микроб, имеющий общие антигены с тканью человека, вызывает образование антител, которые реагируют с соматической клеткой, вызывая ее гибель.

Реакции, вызываемые иммунными комплексами. Третий тип аллергических реакций связан с образованием иммунных комплексов. Комплексы из микробных или вирусных антигенов и циркулирующих IgG- и, реже, IgM-антител способны вызывать аллергические и аутоаллергические поражения. При этом происходят активация системы комплемента, стимуляция протеолитических процессов, выделение гистамина. Мелкие комплексы способны проникать в ткань, откладываются вокруг сосудов, на синовиальной оболочке суставов, базальной мембране почечного эпителия и т.п. Это приводит к развитию аллергического воспаления, выходу белков из крови, появлению кровоизлияний. Комплексы образуются при многих видах вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваниях (гепатит В, туберкулез, лепра, бруцеллез, стрептококковая и пневмококковая инфекции, малярия, трипаносомоз, гельминтозы). Поражения носят местный (типа реакции Артюса) или общий (типа сывороточной болезни) характер.

Феномен Артюса развивается при избыточном содержании антител и большой концентрации антигена. Типичным примером болезни иммунных комплексов является сывороточная болезнь. Она развивается через 7–12 дней после введения антигена. Основными симптомами сывороточной болезни являются повышение температуры, кожные высыпания, лимфаденопатия, припухлость и болезненность в суставах, иногда поражения сердца, почек, легких. В механизме развития сывороточной болезни основную роль играют преципитирующие IgG-антитела, особенно IgG3, хотя не исключается возможность участия других антител, в том числе класса IgE-антител.

medwedi.ru

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). ГЗТ развивается ко всем видам возбудителей инфекционных заболеваний независимо от их патогенности. Живые возбудители вызывают более выраженную ГЗТ. ГЗТ характерна прежде всего для хронических инфекций и инфекций с внутриклеточным паразитированием возбудителя. Особое значение она имеет при туберкулезе, бруцеллезе, лепре, сальмонеллезе, вирусных инфекциях, токсоплазмозе, листериозе, гистоплазмозе, лейшманиозе, кандидамикозе и гельминтозе. ГЗТ вызывают преимущественно белки и гликопротеины. Клеточная стенка микроба обладает более сильной сенсибилизирующей активностью по сравнению с внутриклеточными компонентами.

Основным методом диагностики ГЗТ in vivo в клинике являются внутрикожные пробы. Аллерген в объеме 0,1 мл вводят строго внутрикожно. Реакция начинается не ранее чем через 6 ч после инъекции и достигает максимума через 24–48 ч, сопровождаясь гиперемией, уплотнением, а иногда кровоизлияниями и некрозом кожи. Большую роль в механизмах повреждения ткани играют нарушения кровообращения и проницаемости сосудистой стенки.

В редких случаях при высокой степени ГЗТ и поступлении большого количества антигена в общий кровоток возникает общая реакция, так называемый туберкулиновый шок. Реакция появляется через несколько часов и продолжается не более суток, сопровождается частым поверхностным дыханием, головной болью, ознобом. Появляются тошнота, рвота, иногда крапивница. В печени, селезенке, надпочечниках, кишечнике возникают застой и кровоизлияния, в некоторых случаях наблюдается поражение суставов. Изменение температуры зависит от тяжести шока. При шоке средней тяжести температура повышается на 2–3 °С и остается на таком уровне в течение нескольких часов. В некоторых случаях температура сначала повышается, а затем снижается. При тяжелых шоках происходит только снижение температуры (на несколько градусов), появляются осложнения со стороны почек и центральной нервной системы.

При местных реакциях ГЗТ моноциты крови и макрофаги местного происхождения составляют 10% от общего числа клеток инфильтрата. Макрофаги инактивируют, перерабатывают корпускулярный антиген и представляют его клеткам-эффекторам. Макрофаги являются основными клетками-мишенями для лимфокинов и сами способны продуцировать медиаторы. Кроме лимфоцитов и макрофагов, в состав клеточного инфильтрата входят базофилы, эозинофилы и нейтрофилы.

Для лабораторной диагностики ГЗТ очень часто используют клеточные реакции in vitro, в частности реакцию бласттрансформации лимфоцитов и реакцию торможения миграции лейкоцитов. Реакции возникают под влиянием специфических антигенов (аллергенов), которые могут иметь не только растворимую, но и корпускулярную форму.

Бласттрансформацию лимфоцитов вызывают митогенные факторы, выделяющиеся из эффекторных лимфоцитов при действии аллергена. Реакция носит каскадный характер и зависит от последовательного действия аллергена и митогенных факторов. Следует иметь в виду, что многие микробные продукты (эндотоксины, лизаты микробов) могут быть естественными митогенами для лимфоцитов и вызывают реакцию бласттрансформации клеток без предшествующей сенсибилизации.

Для диагностики ГЗТ в клинике часто используют реакцию торможения миграции лейкоцитов, в эксперименте — реакцию торможения миграции макрофагов. В качестве клеточных реакций, характеризующих ГЗТ, используют также реакцию хемотаксиса различных клеток (фибробластов, нейтрофилов, эозинофилов) и цитотоксические реакции.

Гипосенсибилизация специфическим антигеном на фоне развившейся ГЗТ недостаточно эффективна и вызывает лишь временное ослабление ГЗТ. Снижение интенсивности ГЗТ связано с подавлением клонов Т-клеток, принимающих участие в формировании или проявлениях ГЗТ.

ГЗТ значительно труднее поддается супрессии по сравнению с немедленной аллергией. Несмотря на длинный список биологических препаратов и химических веществ, подавляющих в той или иной мере развитие ГЗТ, достаточно эффективных средств супрессии этого вида чувствительности не существует.

Влияние биологических, химических и физических агентов на развитие ГЗТ

Обеспечивают, усиливают или ускоряют развитие ГЗТ	Подавляют или замедляют развитие ГЗТ
Клетки памяти, хелперы, эффекторы и их медиаторы	Антисыворотки к медиаторам воспаления
Антигены гистосовместимости	Антиидиотипические антитела
Тироксин	Антисыворотки к антигенам гистосовместимости
Инсулин	Антилимфоцитарная сыворотка

medwedi.ru

Адъюванты	Алкилирующие агенты (циклофосфан и др.) Аналоги пурина и пиримидина (6-меркаптопурин, азатиоприн и др.) Аналоги фолиевой кислоты (аминоптерин, метотрексат и др.) Ингибиторы протеаз (ε-аминокапроновая кислота и др.) Гормоны, ферменты, медиаторы (кортизон, АКТГ, гонадотропин, прогестерон, гормон роста, эстроген, протеазы, гистамин) Облучение, онкологические заболевания, тимэктомия и др.

Специфичность ГЗТ и специфичность ПЧНТ различаются. Т-клетки при ГЗТ и В-клетки при образовании антител распознают не одни и те же антигенные детерминанты. Предполагается, что специфичность ГЗТ шире, чем специфичность процесса образования антител.

Основными клетками-регуляторами ГЗТ, как и клеточного иммунитета, являются Тх1 (рис. 14). Генетическая регуляция ГЗТ

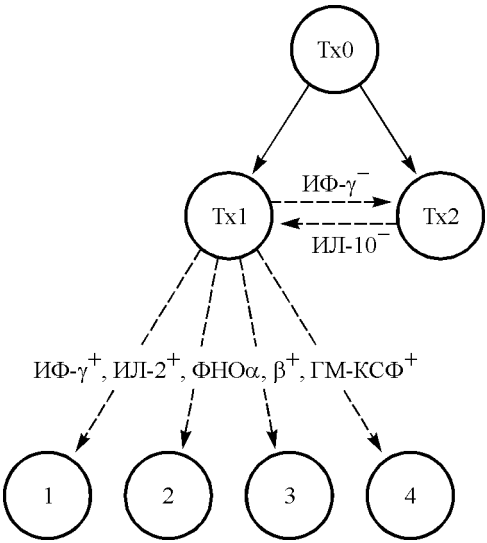


Рис. 14. Регуляция ГЗТ и клеточного иммунитета с помощью Тх1.
Сплошная линия — клеточные превращения; пунктирная линия — действие цитокинов. Знак минус — ингибирующее действие; знак плюс — стимулирующее действие. 1 — макрофаг; 2 — лимфоцит; 3 — гранулоцит; 4 — гемопоэтическая клетка.

может осуществляться на уровне отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток (Т-эффекторов, Е-хелперов, клеток памяти, макрофагов). В связи с этим генетический дефект развития ГЗТ может проявляться на любой стадии иммунного ответа (стадии антигенного распознавания, стадии образования регуляторных факторов и их действия на клетки-мишени, эффекторной стадии и др.). Конкретным материалом, обеспечивающим генетическую рестрикцию клеточного взаимодействия при ГЗТ, являются продукты генов гистосовместимости I и II классов.

В заключение следует отметить, что аллергия в своей общебиологической основе — явление защитного характера, однако во многих случаях гиперергические реакции сопровождаются значительным повреждением ткани и являются крайне нежелательными для организма. Аллергия является одной из основных причин возникновения поствакцинальных осложнений, в механизмах развития которых принимают участие все типы повышенной чувствительности.

4.4. Аутоиммунные заболевания инфекционной природы

Аутоиммунный процесс связан с образованием антител или специфических Т-лимфоцитов, реагирующих с антигенами собственной для организма ткани. В отдельных случаях такой процесс приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, таких, как системная красная волчанка, пернициозная анемия, злокачественная миастения, ревматоидный артрит и др. Аутоиммунные заболевания могут быть системными или органоспецифическими.

По критериям Е. Витебского, для доказательства аутоиммунной природы заболевания необходимо, чтобы было показано наличие аутоантител или сенсибилизированных лимфоцитов, присутствие аутоантигена, против которого направлен иммунный ответ, осуществлен перенос аутоиммунного процесса с помощью сыворотки или специфических лимфоцитов и получена экспериментальная модель этого вида патологиии. На практике ни одно аутоиммунное заболевание не соответствует полностью этим критериям. В большинстве случаев не удается смоделировать патологический процесс в эксперименте на животных.

Считается, что в нормальных условиях аутоиммунные реакции не развиваются, так как в процессе эмбрионального развития происходит элиминация клонов клеток, которые способны реагировать на собственные антигены (теория «запрещенных клонов» Бернета).

medwedi.ru

В результате этого развивается физиологическая иммунологическая толерантность к собственным антигенам. Такая толерантность сдерживает развитие аутоиммунных процессов. Иммунологическая недостаточность может привести к отмене иммунологической толерантности.

Существует несколько путей формирования аутоиммунной патологии.

- Высвобождение антигенов, которые в физиологических условиях изолированы от окружающей ткани (хрусталик, кора головного мозга, семенники, коллоидное вещество щитовидной железы). Иммунологической толерантности к таким антигенам нет и организм отвечает иммунной реакцией на поступающие из забарьерных органов антигены.
- Появление новых физиологических антигенов в организме в постэмбриональный период, когда формирование иммунологической толерантности к остальным антигенам уже закончено.
- Увеличение количества несвязанных антигенных детерминант в организме. Такой механизм характерен для образования ревматоидного фактора.
- Участие в развитии аутоиммунных расстройств системы идиотип-антиидиотипов и генетических факторов.
- Появление новых антигенных детерминант в результате патологических процессов (травма, инфаркт, инсульт, действие токсинов, облучение и др.). Особую роль в этих процессах играют возбудители инфекционных болезней.
- Наличие перекрестных реакций между микроорганизмами и соматической тканью, например между некоторыми штаммами *E. coli* и слизистой оболочки толстой кишки или между гемолитическим стрептококком А12 и почками и т.д.
- Соматические мутации клеток лимфоидной ткани, которые сопровождаются развитием иммунного ответа на собственные антигены. Количество таких мутаций увеличивается с возрастом.

Во многих случаях инфекции являются основой развития аутоиммунных заболеваний или служат благоприятным фоном для их развития. Под влиянием инфекций может происходить выход «запрещенных» антигенов из тканей, изолированных от иммунной системы, а с другой стороны, микроорганизмы, прежде всего вирусы, могут модифицировать клеточные белки, превращая их в аутоантигены. Как правило, при аутоиммунной патологии наблюдается

нарушение соотношения между Тх1 и Тх2, это выражается в преобладании реакций ГЗТ и недостаточности ингибиторного влияния со стороны Тх2.

У практически здоровых людей также появляются аутоантитела, получившие название физиологических аутоантител. Они относятся преимущественно к IgM и реагируют с ДНК, IgG, тиреоглобулином, а также с антигенами мозга, сердца, печени. Значение физиологических аутоантител изучено недостаточно. Предполагают, что в низких концентрациях они выполняют функцию мусорщиков, инактивируя продукты обмена и способствуя их выведению из организма. Повышение уровня таких антител может свидетельствовать о развитии аутоиммунной патологии.

medwedi.ru

30 ГЛАВА ИММУНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

1. Особенности и общие принципы иммунотерапии

Иммунотерапия проводится с целью исправления нарушенных механизмов иммунитета и лечения возникших заболеваний, в отличие от иммунопрофилактики, которая, как правило, проводится здоровым людям на фоне нормальных показателей иммунитета с целью предупреждения заболеваний. Иммунотерапия может быть специфической и неспецифической, заместительной, стимулирующей и супрессирующей. Стимулирующая терапия рассчитана прежде всего на создание активного иммунитета. Средства для создания пассивного иммунитета применяются преимущественно в острой фазе заболевания в качестве срочной помощи больному и в качестве заместительной терапии.

Иммунотерапия применяется в разных областях медицины: инфектологии, хирургии, гематологии, онкологии, нефрологии, урологии, неонатологии и др. В каждой из этих областей существуют свои особенности в проведении иммунотропного лечения.

Иммунотерапия применяется для лечения:

- инфекционных и паразитарных болезней;
- врожденной и приобретенной иммунологической недостаточности;
- онкологических и лимфопролиферативных заболеваний;
- аутоиммунных и аллергических болезней;
- кризов отторжения пересаженных органов и тканей.

Хронические инфекционные заболевания, как правило, сопровождаются иммунологической недостаточностью. Выяснить, что является первичным (инфекция или недостаточность иммунной системы) иногда не представляется возможным. Во многих случаях правильно проведенная антибиотикотерапия приводит к исчезновению самой инфекционной болезни и иммунологической недостаточности.

Иммунотерапия наиболее часто применяется при:

- острых и хронических инфекциях;
- бактерионосительстве и персистенции вирусов;

– инфекционной аллергии;
– аутоиммунных заболеваниях инфекционного происхождения;
– травмах, оперативном вмешательстве, которые нередко приводят к инфекционным осложнениям.

Медицинская практика располагает большим ассортиментом иммунотропных препаратов, которые разделены на две группы: эндогенные (естественные), присущие самому организму (антитела, цитокины, естественные интерфероны и др.), и экзогенные, полученные из экзогенного материала (вакцины, синтетические препараты и др.).

Основные средства иммунотерапии следующие:
– вакцины, микробные, синтетические и другие иммуномодуляторы;
– препараты нормального иммуноглобулина, специфических иммуноглобулинов и сывороток;
– цитокины, лейкоцитарные экстракты, естественные и синтетические пептиды;
– клеточные технологии (экстракорпоральная иммунотерапия, введение стволовых клеток и др.);
– средства генно-инженерной технологии;
– трансплантация тимуса и костного мозга;
– нетрадиционные способы иммунотерапии.

К показателям эффективности иммунотерапии инфекционных заболеваний относятся:
– улучшение клинической картины болезни;
– инактивация и элиминация патогенных микроорганизмов;
– снижение дозы и длительности этиотропного лечения;
– сокращение числа рецидивов и длительности заболевания в целом;
– снижение летальности и предотвращение формирования устойчивых хронических форм заболевания;
– исчезновение или уменьшение иммунологической недостаточности.

Иммунная система является высокоразвитой, многоярусной и высокоспециализированной системой. Она имеет несколько уровней, на которых осуществляется регуляция иммунного ответа: молекулярный, клеточный, органный, системный. К системным иммунотропным препаратам относятся препараты тимуса и костного мозга, которые обеспечивают созревание и дифференцировку клеток иммунной системы, что, естественно, влияет на все уровни

medwedi.ru

регуляции иммунного ответа. У каждого иммуностимулятора и иммунодепрессанта могут быть свои механизмы воздействия на иммунную систему, влияющие на разные стадии и разные звенья иммунного ответа.

Для лечебных целей в практическом здравоохранении имеются, но применяются достаточно редко классические вакцины (БЦЖ, бруцеллезная, гонококковая вакцины и др.). Кроме того, на рынке появилось огромное количество лечебных иммуномодуляторов, состоящих из условно-патогенных микроорганизмов или их лизатов (ВП-4, ИРС-19, бронхомунал, имудон, солкоуровак и др.). Такие препараты содержат антигены из многочисленных штаммов и имеют самые разнообразные лекарственные формы (таблетки, капсулы, аэрозоль, мази, свечи и др.). Разработаны препараты из антител к цитокинам и клеточным рецепторам для цитокинов, эндогенные иммунорегуляторные пептиды (препараты тимуса, костного мозга и др.) и синтетические иммунорегуляторы (полиоксидоний, ликопид, имунофан и др.).

В области создания пассивного иммунитета по-прежнему широко применяются нормальные, специфические иммуноглобулины и иммунные сыворотки. Вместе с тем разрабатываются и внедряются в практику новые препараты: моноклональные, гуманизированные, химерные антитела, рекомбинантные и мутантные цитокины.

Тактика проведения иммунотерапии, особенно неспецифической, превратилась в острейшую проблему. Почти на каждом научном форуме и в научной печати идут дискуссии о целесообразности, средствах и путях использования такой терапии. Практическому врачу трудно ориентироваться в океане предлагаемых иммуномодуляторов. Сегодня любая пищевая добавка рекламируется как универсальный лечебный иммуностимулятор, как панацея от всех иммунологических нарушений.

Применение конкретных средств иммунотерапии должно быть хорошо обосновано. Неправильный выбор препарата или схемы его применения могут привести к нежелательным эффектам. Например, длительное использование сильного иммуностимулятора может не дать желаемый результат, а наоборот, может сопровождаться появлением аллергии или аутоиммунной патологии, а длительное применение депрессантов — чрезмерным ослаблением иммунитета и появлением или обострением инфекционных заболеваний.

Сформулированы основные принципы специфической и неспецифической иммунотерапии инфекционных болезней.

- Оптимальное сочетание методов этиотропного лечения и иммунотерапии.
- Правильный выбор препарата, который должен действовать на пораженное звено иммунной системы и не вызывать побочных эффектов.
- Не рекомендуется одновременно использовать иммуномодуляторы с одинаковым механизмом действия.
- Применение коротких и, если необходимо, периодических курсов лечения умеренными дозами иммуномодуляторов.
- Оценка иммунного статуса и проведение иммунологического мониторинга.
- Иммуномодуляторы могут быть использованы независимо от того, есть ли у больного признаки нарушения иммунного статуса.
- Снижение какого-либо показателя иммунного статуса у больного не является обязательным показанием к назначению иммуномодулятора.
- Основным ориентиром для назначения иммунотерапии является клиническая картина заболевания.
- Строгое соблюдение инструкций по применению препаратов (доз, схем, противопоказаний и др.).
- Иммуномодуляторы целесообразно назначать на ранних стадиях развития иммунологической недостаточности или в фазе ее ремиссии.
- Возможность применения иммуномодуляторов в качестве единственного средства лечения.
- Проведение микробиологического анализа для идентификации возбудителя инфекции и определения его устойчивости к антибиотикам.
- Специфические иммуномодуляторы предпочтительнее неспецифических.
- Целесообразно сочетать иммунотерапию с детоксицирующими, общеукрепляющими и хирургическими (санирующими) средствами лечения.

Крайне важно, чтобы каждый препарат, оказывающий иммунотропное действие, прошел государственные контролируемые испытания при конкретных видах патологии, указанных в инструкции по его применению. Для выбора наиболее безопасных и эффективных препаратов следует проводить испытания по сравнительному

medwedi.ru

изучению иммуномодуляторов, имеющих сходные или разные механизмы действия на иммунную систему.

Необходимо строго регламентировать применение иммунотропных препаратов. Еще раз следует подчеркнуть, что правильно проведенные антибиотикотерапия и дезинтоксикация организма приводят к усилению функций иммунной системы и выздоровлению без применения каких-либо сильнодействующих иммуномодулирующих средств.

Можно предложить 4-этапную схему поэтапной иммунотерапии для восстановления функций иммунной системы. В тяжелых случаях приобретенного иммунодефицита, когда имеется недостаточность рецепторного аппарата клеток, когда иммунная система не отвечает на антигены и даже на готовые цитокины, необходима срочная помощь с использованием иммунных сывороток и иммуноглобулинов, препаратов типа фактора переноса, восстанавливающих рецепторный аппарат клеток, и препаратов с дезинтоксицирующими свойствами. Такая терапия может проводиться на фоне медикаментозного, в том числе антибактериального, лечения.

После восстановления рецепторов клеток можно применять различные виды цитокинов, а после восстановления способности клеток вырабатывать медиаторы иммунного ответа — препараты, рассчитанные на активное участие самого организма в формировании иммунитета.

Схема поэтапной иммунотерапии

Состояние иммунной системы	Рекомендуемые иммунобиологические препараты
Стадия глубокой иммуносупрессии, недостаточности рецепторного аппарата клеток	Иммуноглобулины, иммунные сыворотки, препараты, восстанавливающие рецепторный аппарат клеток и обладающие дезинтоксицирующими свойствами, факторы тимуса, костного мозга
Стадия восстановления рецепторов клеток и способности реагировать на цитокины	Те же и интерлейкины, ФНО, интерфероны и другие цитокины, иммуномодулирующие пептиды
Стадия восстановления способности клеток вырабатывать цитокины	Те же и интерфероногены
Стадия восстановления способности реагировать на антигены, вырабатывать антитела и формировать клеточный иммунитет	Те же и микробные иммуномодуляторы и лечебные вакцины

Естественно, деление процесса восстановления функции иммунной системы на отдельные стадии весьма условно. Все препараты, рекомендованные на предшествующих первых стадиях иммунотерапии, могут приниматься на последующих стадиях. Однако нецелесообразно, а иногда опасно принимать сильные иммуностимуляторы, например микробные препараты, в фазу иммунологического паралича. Оправдана разработка комплексных препаратов, составные части которых действуют на разные звенья развития иммунологической защиты.

2. Иммунотерапия и иммунологическая толерантность

Иммунологическая толерантность — подавление иммунного ответа на конкретный антиген при сохранении иммунных реакций на другие антигены. Толерантность может быть естественной или приобретенной, полной или частичной. Она может приобретать форму иммунного отклонения, когда происходит супрессия повышенной чувствительности замедленного типа и образования IgG2-антител без значительного нарушения синтеза IgG1-антител. Существует толерантность, вызванная только одним эпитопом антигенной молекулы с сохранением иммунного ответа к другим эпитопам.

При толерантности синтез IgG подавляется сильнее, чем образование IgM. Высокоаффинные антитела более чувствительны к толерогенному действию антигена. Оно усиливается по мере уменьшения молекулярной массы антигена. Толерантность легче возникает в раннем возрасте, этому способствуют недостаточная функциональная активность и незрелость клеток основных классов: макрофагов, Т- и В-клеток. Примером этого является иммунологическая толерантность, возникающая при трансплацентарном заражении плода вирусом гепатита В. Происходит негативная селекция (элиминация) незрелых Т-лимфоцитов, чувствительных к антигенам вируса гепатита В. В 90% случаев наблюдаются персистенция вируса в организме хозяина и хроническое носительство. У взрослых персистенция вируса регистрируется в 10% случаев. Носительство представляет собой латентную форму заболевания, вирус не способен поддерживать инфекционный процесс, а макроорганизм не в состоянии его элиминировать.

Толерантность можно получать у примированного организма, для этого требуются более высокие дозы антигена. Любые способы

medwedi.ru

неспецифической иммуносупрессии способствуют возникновению толерантности. Даже антитела, образующиеся при введении толерогенной дозы антигена, облегчают развитие толерантности. Это, вероятно, связано с тем, что образующиеся комплексы антиген–антитело обладают выраженной способностью подавлять иммунный ответ. Толерантность возникает быстро (от нескольких часов до нескольких дней) и может продолжаться длительное время, особенно у взрослых.

Возникновение толерантности зависит от свойств самого антигена, его дозы, способа введения и физиологического состояния организма. Для белковых антигенов в зависимости от вводимой дозы существует два вида толерантности (высоко- и низкозонная толерантность), которые реализуются на уровне Т-хелперов и В-клеток. У Т-независимых антигенов нет низкозонной толерантности. Иммунологическая толерантность зависит от активности Т-клеток, обладает такой же специфичностью, как и иммунный ответ, не устраняет токсический эффект, возникающий при введении антигена с токсическими свойствами.

Существует несколько видов иммунологической толерантности. Механизмы их развития достаточно разнообразны: делеция отдельных клонов иммунокомпетентных клеток, блокада клеточных рецепторов, нарушение конечной дифференцировки клеток без образования клеток памяти, блокада эффекторных клеток, усиленный синтез антиидиотипических антител и др.

Возможность появления иммунологической толерантности необходимо учитывать при разработке новых вакцин и подборе оптимальных доз препарата. Любая белковая и полисахаридная вакцина способна индуцировать определенную степень иммунологической толерантности при введении больших доз антигена и частого его введения, т.е. при условии антигенной перегрузки.

Иммунодефициты и инфекционный процесс в тимусе способствуют возникновению иммунологической толерантности. Развитие толерантности можно предупредить своевременной иммунотерапией, иммунизацией перекрестно реагирующими антигенами или применением адъювантов. Искусственно вызванную толерантность можно ослабить введением нормальных лимфоидных клеток от сингенных реципиентов, введением антител, облучением, инъекцией циклофосфамида и др.

Стойкая толерантность возникает при внутривенном введении больших доз антигена. Особенно легко толерантность возникает у

экспериментальных животных при введении им через рот гаптенов. Например, введенный таким способом ДНХБ подавляет развитие контактной аллергии у животных.

Индукцию иммунологической толерантности можно рассматривать как метод иммунотерапии и иммунопрофилакитики, как метод индукции специфической нечувствительности. Иммунная система толерантна к антигенам собственной ткани, за исключением антигенов, физиологически изолированных от действия гуморальных и клеточных факторов иммунного ответа. При нарушении физиологического барьера развиваются аутоиммунные расстройства. Таким образом, иммунологическая толерантность является естественной преградой для возникновения аутоиммунной агрессии.

Иммунотерапия аутоиммунных состояний крайне трудна, это связано с недостаточностью знаний о механизмах развития этого вида патологии в каждом конкретном случае. Для компенсации функции органов, пораженных аутоиммунным процессом, применяется заместительная терапия. При системных и органоспецифических поражениях используются противовоспалительные, иммунокорригирующие и иммуносупрессивные препараты.

Для усиления естественной толерантности к собственным антигенам назначаются препараты тимуса, костного мозга, низкомолекулярные экстракты лейкоцитов (фактор переноса). Из средств неспецифической иммунотерапии применяется плазмаферез для элиминации аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Показана высокая эффективность введения больших доз IgG и IgM за счет, вероятно, блокады клеточных Fc-рецепторов и других механизмов иммунокоррекции.

При аутоиммунной патологии используется преимущественно симптоматическое лечение. Возможности применения иммунобиологических препаратов для лечения аутоиммунных расстройств далеко не исчерпаны. Именно они, учитывая иммунологический характер патологии, могут оказаться наиболее эффективным средством терапии в недалеком будущем.

medwedi.ru

31 ГЛАВА

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПАССИВНОГО ИММУНИТЕТА

1. Особенности профилактики и терапии с помощью иммуноглобулинов и специфических сывороток

Мощным средством экстренной профилактики и лечения многих заболеваний, прежде всего инфекционных, являются нормальные и специфические иммуноглобулины, сыворотки, плазма и моноклональные антитела. В практике здравоохранения применяются гомологичные (человеческие) и гетерологичные (лошадиные и др.) иммуноглобулины и сыворотки.

Пассивная иммунизация дает быстрый и хороший эффект, особенно в сочетании с антибиотикотерапией. Такой способ иммунопрофилактики используется в качестве превентивной меры при опасности заражения в эпидемические сезоны и в стрессовых ситуациях, а также при сепсисе, токсических состояниях и др. Сывороточные препараты применяются для профилактики и лечения вирусных и бактериальных инфекций, лечения первичных и вторичных иммунодефицитов, аутоиммунных, аллергических, дерматологических заболеваний, подавления реакции отторжения пересаженных органов и тканей. В зависимости от вида и тяжести инфекции сывороточные препараты вводят внутримышечно, внутривенно или через рот.

К сожалению, сывороточные препараты создают непродолжительный пассивный иммунитет, он возникает сразу же после внутривенного введения препаратов, при местном их введении антитела в крови достигают защитного уровня через 12–44 ч после инъекции. Гомологичный иммуноглобулин создает иммунитет на 4–5-й нед и не вызывает сильных побочных реакций.

Специфические иммуноглобулины оказывают не только прямое действие на возбудителя инфекции, они обладают выраженным неспецифическим иммуномодулирующим свойством. Оно зависит прежде всего от присутствия в препаратах биологически активных веществ (лизоцим, компоненты системы комплемента, цитокины и др.)

Гетерологичные препараты имеют ряд недостатков, они быстро исчезают из циркуляции, иммунитет, созданный ими, сохраняется не более 2 нед. Препараты обладают сильными аллергенными свойствами, перед их введением необходимо ставить кожные пробы для выявления повышенной чувствительности к гетерологичному белку.

До недавнего времени некоторые зарубежные фирмы получали иммуноглобулин из **плацент женщин**, а в России выпускались препараты иммуноглобулина, приготовленные из плацентарной и даже абортной крови. Такие препараты содержали большое количество гонадотропинов, трансплантационных антигенов и других нежелательных примесей. В настоящее время выпуск таких препаратов прекращен.

Наиболее часто для получения препаратов иммуноглобулина применяют метод Кона, метод фракционирования белков этиловым спиртом. Используются различные модификации этого метода, фракционирование проводится при низкой температуре. Используются дополнительные способы фракционирования с целью освобождения препаратов от пигментов, гонадотропных гормонов, групповых веществ крови и других антигенов. Для гарантии исключения вирусной контаминации в современном производстве применяются дополнительные методы обезвреживания сывороточных препаратов: пастеризацию (термическую обработку материала при 60 °С в течение 10 ч), обработку хлороформом, полиэтиленгликолем, β-пропиолактоном, ультрафиолетовое облучение и др.

Препараты иммуноглобулинов контролируются по физико-химическим свойствам на содержание общего белка, фрагментированных и агрегированных молекул, на электрофоретическую однородность, степень очистки от балластных сывороточных белков, на стерильность, токсичность, пирогенность, способность к хлопкованию, наличие HBsAg и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. По российским требованиям количество фрагментов и агрегатов иммуноглобулина в коммерческих препаратах не должно превышать 3%, хотя по европейской фармакопее этот процент измененных молекул в препаратах иммуноглобулина может достигать 10.

Нормальный иммуноглобулин, полученный по методу Кона, состоит в основном из IgG. IgM и IgA остаются в балластных фракциях, хотя они содержат антитела, играющие важную роль в развитии иммунитета против бактериальных и вирусных инфекций. Следует отметить, что при производстве сывороточных препаратов огромное количество антител идет на выброс, используется лишь небольшая часть иммунологически активного материала. При

medwedi.ru

использовании метода Кона IgM и IgA попадают в осадок В, наиболее опасный в отношении возможной контаминации ретровирусами. В связи с этим для получения обогащенных препаратов применяются дополнительные методы фракционирования и очистки иммуноглобулинов с помощью методов ионообменной хроматографии, адсорбционной хроматографии, ультрафильтрации и др., а также дополнительные методы их обезвреживания. В России выпускаются комплексные препараты иммуноглобулина, предназначенные для разных способов введения. Россия располагает широким набором сывороточных препаратов, их производством занято более 20 предприятий и около 50 станций переливания крови (табл. 31)

Таблица 31. Отечественные сывороточные препараты, применяемые для профилактики и лечения инфекционных болезней

Инфекции	Гомологичные			Гетерологичные специфические сыворотки и иммуноглобулины
	нормальный иммуноглобулин	специфический иммуноглобулин	иммунная плазма	
Бешенство				+
Ботулизм		+		+
Гангрена				+
Гепатит А	+			
Гепатит В		+		
Грипп	+	+		
Дифтерия				+
Бактериальные кишечные инфекции	+			
Клещевой энцефалит		+		+
Коклюш		+		
Корь	+			
Лептоспироз				+
Лихорадка Эбола		+		
Менингококковая инфекция	+			
Полиомиелит	+			
Протейная инфекция			+	
Ротавирусная инфекция		+		
Сибирская язва				+
Синегнойная инфекция			+	
Стафилококковая инфекция		+	+	
Столбняк		+		+
Японский энцефалит				+

Иммуноглобулины являются ценным средством профилактики и лечения всех инфекционных заболеваний, при которых развитие иммунитета зависит от циркулирующих антител. За рубежом и у нас в стране разрабатываются новые препараты иммуноглобулинов против вирусов краснухи, герпеса, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, цитомегаловирусной инфекции и др. Тормозит производство таких препаратов отсутствие надежных коммерческих диагностикумов, необходимых для отбора донорских сывороток по титрам антител. Перспективным источником создания специфических иммуноглобулиновых препаратов являются моноклональные антитела, они обладают узкой специфичностью и могут быть получены в большом количестве.

2. Иммуноглобулины человека нормальные

В нормальном иммуноглобулине присутствуют антитела к вирусам гриппа, кори, гепатитов А и В, ветряной оспы, краснухи, полиомиелита, возбудителям дифтерии, столбняка, антитела к стрептококку, стафилококку, пневмококку, менингококку, многим представителям энтеробактерий и другим микроорганизмам и их токсинам. Уровень антител в препаратах колеблется в зависимости от эпидемиологической ситуации в регионах, где происходит сбор материала для производства препаратов. Пригодность препаратов нормального имммуноглобулина для профилактики и лечения инфекционных болезней контролируется по уровню нормальных антител, при этом учитывается один вид антивирусных и один вид антибактериальных антител.

Благодаря наличию в препаратах иммуноглобулина факторов неспецифического иммунитета (факторов системы комплемента, цитокинов и др.) применение иммуноглобулина может усиливать неспецифическую резистентность организма.

Нормальный иммуноглобулин извлекают из пула плазмы крови, полученной не менее чем от 1000 здоровых людей. В состав нормального иммуноглобулина входит до 95% IgG. Антитела к ВИЧ, вирусу гепатита С и HBs-антигену должны отсутствовать. Отечественные препараты не содержат мертиолата, антибиотиков и других консервантов.

2.1. Иммуноглобулины для внутримышечного введения

Препараты из нормального иммуноглобулина применяют для экстренной специфической профилактики многих инфекций и для повышения неспецифической резистентности организма.

medwedi.ru

Для профилактики кори препарат назначают детям с 3-месячного возраста, не болевшим корью и невакцинированным. Препарат вводят не позднее 4 сут после контакта с больным однократно: детям 1,5 или 3 мл (в зависимости от состояния здоровья и времени с момента контакта), взрослым 3 мл.

Для профилактики полиомиелита вводят 3–6 мл препарата однократно непривитым или не прошедшим полный курс вакцинации детям как можно раньше после контакта с больными с паралитической формой полиомиелита.

Для профилактики гепатита А препарат назначают детям 1–6 лет по 0,75 мл, 7–10 лет 1,5 мл, старше 10 лет и взрослым 3 мл однократно. Повторно препарат вводят по показаниям не ранее чем через 2 мес.

Для профилактики и лечения гриппа иммуноглобулин вводят детям до 2 лет по 1,5 мл, 2–7 лет 3 мл, старше 7 лет и взрослым 4,5–6 мл однократно. При тяжелых формах гриппа показано повторное введение той же дозы через 24–48 ч.

Для профилактики коклюша препарат назначают не болевшим коклюшем детям по 3 мл двукратно с интервалом 24 ч.

Для профилактики менингококковой инфекции иммуноглобулин вводят детям от 6 мес до 7 лет не позднее 7 сут после контакта с больным с генерализованной формой инфекции, детям в возрасте до 3 лет включительно по 1 мл, детям старше 3 лет по 3 мл.

Для лечения гипо- и агаммаглобулинемии препарат вводят детям в дозе 2 мл на 1 кг массы 2–3 раза с интервалом 24 ч. Последующие ежемесячные введения гаммаглобулина проводят в зависимости от уровня IgG в крови. Для повышения общей резистентности организма, находящегося в период реконвалесценции после тяжелых заболеваний, препарат вводят в дозе 0,15–0,2 мл/кг массы 1–4 раза с интервалом 2–3 сут.

Противопоказанием к введению нормального иммуноглобулина являются тяжелые формы аллергических реакций на введение препаратов крови человека в анамнезе. Иногда отмечают гиперемию кожи в месте введения препарата, повышение температуры тела до 37,5 °С в течение 1-х суток, озноб, редко аллергические реакции. Иммуноглобулин для внутримышечного введения категорически запрещено вводить внутривенно. После инъекции препарата следует наблюдать за состоянием пациента не менее 30 мин. Лицам, страдающим системными заболеваниями и заболеваниями иммунной системы, иммуноглобулин следует вводить на фоне

соответствующей терапии. При введении иммуноглобулина в первые 2 нед после вакцинации против кори, паротита и краснухи прививки указанными вакцинами следует повторить, но не ранее чем через 3 мес после внутримышечного и 6 мес после внутривенного введения иммуноглобулина. Препараты иммуноглобулина выпускаются в ампулах по 1,5 и 3 мл.

2.2. Иммуноглобулины для внутривенного введения

Коммерческие препараты иммуноглобулина для местного введения обладают антикомплементарной активностью в связи с присутствием в них белковых агрегатов, имеющих константу седиментации 9–14S. Такие препараты не используют для внутривенного введения, так как белковые агрегаты связывают большое количество сывороточного комплемента. Фиксируясь на клеточной мембране с помощью Fc-фрагментов иммуноглобулина, они разрушают клетки с высвобождением биологически активных веществ.

Для снижения антикомплементарной активности применяют различные способы предотвращения образования белковых агрегатов и их удаления, а также методы ферментативного расщепления или изменения структуры Fc-фрагментов, ответственных за побочное действие иммуноглобулинов. Для предупреждения агрегирования используют различного рода стабилизаторы, пригодные для внутривенного введения (полиэтиленгликоль, человеческий сывороточный альбумин, химически модифицированный желатин, сахара и др.).

Иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения (Россия) содержит 4,5–5,5% белка, электрофоретически однороден, в нем нет IgA, он содержит свыше 95% мономеров IgG, 0–5% димеров и не более 0,5% полимеров. В качестве стабилизатора используют мальтозу (9–10%). Концентрация антител выше, чем в плазме, в 8 раз и более. Минимально допустимый уровень антител к α-стафилолизину составляет 2 МЕ/мл, к вирусу кори — 25 МЕ/мл, к HBsAg — 1 МЕ/мл. Препарат стерилен, безвреден, апирогенен и нетоксичен.

Нормальный иммуноглобулин для внутривенного введения применяют для лечения тяжелых форм бактериально-токсических и вирусных инфекций, послеоперационных осложнений, сопровождающихся септицемией. Детям препарат вводят по 3–4 мл/кг (не более 25 мл) внутривенно капельно со скоростью 8–10 капель в 1 мин ежедневно в течение 3–5 сут. Непосредственно перед введением

medwedi.ru

иммуноглобулин разводят 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (из расчета 1:4). Взрослым вводят по 25–50 мл внутривенно капельно со скоростью до 40 капель в 1 мин в течение 1–3 сут. Препарат перед введением не разводят. Нельзя превышать скорость введения препарата ввиду угрозы развития коллапса. Препарат совместим с другими лекарственными средствами. Выпускается во флаконах по 25 и 50 мл.

Наряду с методами, применяемыми для контроля иммуноглобулина для внутримышечного введения, ВОЗ рекомендует контролировать препараты для внутривенного введения на гипотензивную активность (определение содержания активатора прекалликреина), антикомплементарную активность и содержание гемагглютининов.

Крайне редкими осложнениями, возникающими при внутривенном введении иммуноглобулина, могут быть сосудистые и анафилактические реакции, анемия, гипербилирубинемия, ретикулоцитоз, лихорадка, острая почечная недостаточность, асептический менингит.

В России зарегистрированы препараты иммуноглобулина для внутривенного введения: **Биавен ВИ** (Италия), **Веноглобулин** (Франция), **Вигам-ликвид** (Великобритания), **Интраглобин** (Германия), **Октагам** и **Сандоглобулин** (Швейцария), **Пентаглобин** (Германия), **Хумаглобин** (Венгрия). Последний препарат отличается от других иммуноглобулинов для внутривенного введения высоким содержанием IgM.

2.3. Иммуноглобулины для перорального введения

Иммуноглобулин, обогащенный IgM, человеческий для перорального применения сухой (Россия) применяют для лечения диареи, энтероколитов, дисбактериозов, вызванных патогенными и условно-патогенными бактериями. Представляет собой белковую фракцию сыворотки или плазмы крови человека, содержащую иммуноглобулины классов M, G и A в смеси с пектином. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия, особенно в отношении грамотрицательных бактерий (шигелл, сальмонелл, патогенных кишечных палочек, синегнойной палочки, клебсиелл и др.).

Применяют перорально за 30 мин до еды 2–3 раза в сут в течение 5 дней. Разовая доза для новорожденных составляет 40 мг, для детей первого года жизни — 80–120 мг, для детей старшего возраста — 120 мг. Выпускается в ампулах (40 мг) и во флаконах (120 мг).

Иммуноглобулиновый комплексный препарат для энтерального применения сухой (Россия) применяют с одномесячного возраста для лечения острых кишечных инфекций, вызванных энтеробактериями. Препарат представляет собой комплекс иммуноглобулинов классов G, A и M, выделенных из плазмы крови доноров (КИП).

Антитела, содержащиеся в препарате, оказывают антибактериальное действие в отношении энтеробактерий. Препарат применяется перорально по 1 дозе (для любого возраста) 1–2 раза в сутки в течение 5 дней. В очень редких случаях после введения препарата появляются полиморфные высыпания на коже.

3. Специфические иммуноглобулины человека

В практике российского здравоохранения используются два десятка сывороточных препаратов, полученных от людей-доноров или лиц, переболевших инфекционными заболеваниями или иммунизированных соответствующими вакцинами, а также от иммунизированных животных.

Для получения специфического иммуноглобулина от лиц, отобранных путем скрининга индивидуальных образцов сыворотки крови по титрам антител, применяют плазмаферез. Уровень антител в препаратах специфического иммуноглобулина должен быть в 6–10 раз выше по сравнению с концентрацией антител в нормальном иммуноглобулине.

В России производятся несколько видов специфических иммуноглобулинов человека для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Иммуноглобулин против гепатита В применяют для профилактики гепатита В в группах высокого риска заражения. К таким группам относятся лица, получившие повреждение предметами, инфицированными кровью больных; новорожденные дети от матерей-носителей HBsAg или перенесших острый гепатит В в III триместре беременности; лица, имевшие половой контакт с больными гепатитом В и др.

Препарат представляет собой 10–16% раствор иммуноглобулина, выделенного из плазмы крови доноров, содержащий антитела к HBsAg. Препарат вводят внутримышечно. Доза иммуноглобулина для новорожденных составляет 1 мл, для лиц, инфицированных при повреждениях, — 5 мл. Последним рекомендуется через 1 мес повторное введение препарата в той же дозе. Новорожденным,

medwedi.ru

матери которых перенесли острый гепатит В в III триместре беременности, а также не привитым ранее лицам одновременно с введением препарата должна быть сделана первая прививка вакциной против гепатита В. Препарат выпускается в ампулах по 1 и 5 мл.

Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита жидкий применяют для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита у детей и взрослых. Препарат содержит 10–16% иммуноглобулина, выделенного из плазмы крови доноров. Титр гемагглютинирующих антител к вирусу клещевого энцефалита составляет не менее 1:80. Стабилизатор — глицин. Выпускается без консерванта.

С профилактической целью и после укуса клеща препарат вводят внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг. После укуса клеща его следует вводить в наиболее ранние сроки с момента предполагаемого заражения, но не позднее 4 сут после укуса. Для лечения клещевого энцефалита препарат вводят в возможно более ранние сроки после начала заболевания. При стертой и абортивной формах заболевания препарат вводят по 0,1 мл/кг ежедневно в течение 3–5 сут, курсовая доза составляет не менее 21 мл. При менингеальной форме применяют из расчета 0,1 мл/кг 2 раза в сутки в течение не менее 5 сут, курсовая доза составляет не менее 70 мл. При очаговой форме вводят 0,1 мл/кг 2–3 раза в сутки в течение 5–6 сут до снижения температуры и стабилизации неврологических симптомов, курсовая доза 80–130 мл. При крайне тяжелом течении болезни разовая доза может быть увеличена до 0,15 мл/кг. Выпускается в ампулах по 1 и 3 мл.

Иммуноглобулин антистафилококковый жидкий применяют для лечения заболеваний стафилококковой этиологии у детей и взрослых. Иммуноглобулин выделен из плазмы крови доноров, содержащих антитела к стафилококковому экзотоксину. Препарат вводят в/м. При генерализованной инфекции разовая доза составляет 5 МЕ антиальфастафилолизина на 1 кг массы тела, но не менее 100 МЕ. Курс лечения — 3–5 ежедневных (через день) инъекций. Выпускается в ампулах по 100 МЕ.

Иммуноглобулин противостолбнячный применяют для экстренной профилактики и лечения столбняка. Препарат, полученный из плазмы крови доноров, содержит не менее 50 МЕ столбнячного антитоксина в 1 мл. Для профилактики столбняка препарат вводят внутримышечно однократно в дозе не менее 250 МЕ (содержимое ампулы).

За 2 ч до инъекции ампулы с препаратом выдерживают при температуре 20±2 °С.

Реакция на введение препарата, как правило, отсутствует. В редких случаях могут развиться местные реакции в виде гиперемии и повышения температуры до 37,5 °С. В течение 1-х суток после инъекции иммуноглобулина у лиц с измененной реактивностью могут развиться аллергические реакции, а в исключительно редких случаях — анафилактический шок. В связи с этим лица, получившие препарат, должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

Противопоказано введение иммуноглобулина лицам, имевшим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на введение препаратов крови человека.

Лицам, страдающим аллергическими заболеваниями или имеющим в анамнезе клинически выраженные аллергические реакции, в день введения иммуноглобулина и в течение последующих 8 дней рекомендуется назначение антигистаминных препаратов. Лицам, страдающим иммунопатологическими заболеваниями (болезни крови, соединительной ткани, гломерулонефрит и т.п.) иммуноглобулин следует вводить на фоне соответствующей терапии. Выпускается в ампулах по 250 МЕ (в объеме от 2 до 5 мл).

Иммуноглобулин противококлюшный антитоксический применяют для лечения коклюша. Представляет собой фракцию, выделенную из плазмы крови доноров, которая содержит антитела к экзотоксину коклюшного микроба. Детям до 3 лет вводят 2000 ЕД, старше 3 лет — 4000 ЕД. При тяжелом течении коклюша показано повторное введение через 12–24 ч. Выпускается в ампулах по 2000 ЕД.

Иммуноглобулин человека антиротавирусный для энтерального применения назначают при ротавирусной инфекции детям до 3 лет. Представляет собой фракцию, выделенную из плазмы крови доноров. Препарат вводят через рот в разовой дозе 1,5–3 мл за 30 мин до еды 2 раза в сутки в течение 4–5 сут. Выпускается во флаконах по 0,5 и 3 мл.

Иммуноглобулин противогриппозный предназначен для профилактики и лечения гриппа. Вводят однократно: детям до 2-летнего возраста в дозе 1 мл (содержимое 1 ампулы), 2–7 лет — 2 мл, старше 7 лет — 3 мл. При тяжелых формах заболевания показано повторное введение той же дозы. Вместо противогриппозного иммуноглобулина с целью профилактики можно вводить нормальный иммуноглобулин.

medwedi.ru

Иммуноглобулины противоботулинические. Существует два вида препарата, предназначенных для внутримышечного и внутривенного введения. Первый выпускается в ампулах, содержащих по 1 дозе в объеме 3–4 мл (100 МЕ антитоксина к токсину типа А, 70 МЕ — типа В и столько же типа Е). Препарат предназначен для лечения ботулизма и экстренной профилактики заболевания у лиц, употреблявших тот же продукт, который вызвал заболевание ботулизмом. С профилактической целью препарат вводят однократно по 1 дозе независимо от возраста. Больным с тяжелыми формами ботулизма на курс лечения необходимо 5–6 доз препарата, который вводят через каждые 8 ч по 2 дозы. При среднем и тяжелом течении процесса вводят по 1–2 дозы с интервалом 8–12 ч (всего 2–3 дозы). Иммуноглобулин противоботулинический для внутривенного введения предназначен для лечения ботулизма. Лечебная доза составляет 25 мл. Препарат вводят однократно внутривенно капельно со скоростью не более 40 капель в 1 мин. Выпускается в флаконах, содержащих не менее 450 МЕ антитоксина к токсину типа А, 300 МЕ — типа В и 250 МЕ — типа Е.

С лечебной целью применяют также **антистафилококковую, антипротейную и антисинегнойную специфическую иммунную плазму человека.**

В России зарегистрированы следующие зарубежные препараты: **Имогам Раж** — человеческий иммуноглобулин для профилактики бешенства (Франция); **ФСМЕ-Булин** — человеческий иммуноглобулин против клещевого энцефалита (Австрия); **Гепатект** — человеческий иммуноглобулин против гепатита В (Германия).

4. Гетерологичные сывороточные препараты

Специфические гетерологичные препараты получают из сыворотки крови животных, чаще лошадей, иммунизированных соответствующей вакциной или специальным антигеном. Препараты содержат антитела, губительно действующие на возбудителя заболевания и нейтрализующие его токсины. Гетерологичные препараты максимально очищены от балластных белков и подвергнуты концентрации.

При производстве гетерологичных препаратов можно достичь высоких титров специфических антител. Однако, будучи чужеродным белком, гетерологичные препараты индуцируют образование антител, которые взаимодействуют с введенными антителами,

направленными против возбудителей инфекций. Это ведет к быстрому выведению специфических антител из организма человека (период полувыведения гетерологичного иммуноглобулина составляет около 14 дней) и снижению эффективности лечения. Кроме того, на 7–10-й день после введения гетерологичных препаратов в 15–20% случаев развивается сывороточная болезнь. Особенно опасно вводить гетерологичные препараты лицам, ранее получавшим их, что может привести к развитию анафилактического шока. В связи с этим необходимо обеспечить медицинское наблюдение за больными в течение не менее 1 ч после введения гетерологичного препарата, а также иметь наготове средства противошоковой терапии, в первую очередь адреналин.

С целью выявления состояния сенсибилизации к гетерологичным белкам, например белкам лошадиной сыворотки, перед пассивной иммунизацией в обязательном порядке ставят кожную пробу с гетерологичной, например лошадиной, сывороткой. Разведенную в 100 раз сыворотку в объеме 0,1 мл вводят внутрикожно в сгибательную поверхность предплечья. Через 20 мин учитывают реакцию. Она считается отрицательной, если в участке введения сыворотки нет какой-либо реакции или появляется отек и/или гиперемия диаметром менее 1 см. Если размер реакции более 1 см, пробу считают положительной. При отрицательной кожной пробе подкожно в область средней трети плеча вводят 0,1 мл неразведенной сыворотки, а при отсутствии местных и общих реакций в течение 30–45 мин вводят внутримышечно всю назначенную дозу препарата, подогретую до температуры 36±1 °С. Максимальный объем препарата, вводимого в одно место, не должен превышать 10 мл.

При положительных пробах на внутрикожное и подкожное введение препарата его применяют с лечебной целью только по жизненным показаниям. В этом случае для гипосенсибилизации организма предварительно вводят подкожно препарат в разведении 1:100 в объеме 0,5, 2 и 5 мл с интервалом 15–20 мин, затем с такими же интервалами вводят подкожно 0,1 и 1 мл неразведенной сыворотки, а при отсутствии реакции — всю назначенную дозу на фоне средств противошоковой терапии. При появлении симптомов анафилактического шока на одну из вышеуказанных доз введение препарата проводят под наркозом. При очень тяжелом состоянии больного допустимо, как это предусмотрено инструкцией по применению противоботулинической сыворотки, введение препарата без постановки кожной пробы на фоне предварительной внутривенной инъекции преднизолона: 60–90 мг взрослым и 2–3 мг/кг массы тела детям.

medwedi.ru

Одной из важнейших задач совершенствования сывороточных препаратов является замена гетерологичных препаратов гомологичными с целью полного отказа от применения гетерологичных препаратов. Отечественное производство выпускает около 10 гетерологичных препаратов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Все они выпускаются в жидком виде, в качестве консерванта содержат хлороформ (0,5%), имеют сроки годности 2 года (у противостолбнячной сыворотки 3 года).

Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная жидкая представляет собой белковую фракцию сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных дифтерийным анатоксином. 1 мл препарата содержит не менее 1500 МЕ. Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость. При локализованных формах дифтерии зева сыворотку вводят по 10 000–20 000 МЕ (разовая доза), при субтоксической — по 40 000–50 000 МЕ, токсической I степени — по 50 000–70 000 МЕ, токсической II степени — по 60 000–80 000 МЕ, токсической III степени и геморрагической — по 100 000–120 000 МЕ. При отсутствии эффекта введение сыворотки можно повторить через 1 сут. При токсических формах дифтерии в течение первых 2 сут сыворотку вводят повторно через 12 ч. Препарат вводят внутримышечно в область верхней трети передненаружной поверхности бедра или ягодицу.

В 1995 г. Минздрав РФ рекомендовал следующие дозы противодифтерийной сыворотки (табл. 32).

Таблица 32. Дозы противодифтерийной сыворотки

Форма заболевания	Доза, тыс. МЕ	Способ введения
Локализованная форма дифтерии ротоглотки, носа, половых органов, глаз, кожи	15–30	Внутримышечно
Распространенная форма дифтерии ротоглотки	30–40	Внутримышечно
Субтоксическая форма дифтерии	50–60	Внутримышечно
Токсическая форма дифтерии:		
1 степень	60–80	Внутримышечно
11 степень	80–100	Внутривенно или внутримышечно
111 степень	100–120	Внутривенно или внутримышечно
Гипертоксическая форма	120–150	Внутримышечно
Круп локализованный	15–20	Внутримышечно

Перед первым введением сыворотки в обязательном порядке ставят кожную пробу с лошадиной сывороткой, разведенной 1:100, для определения чувствительности к белкам сыворотки лошади (см. выше). Сыворотка выпускается в ампулах по 10 000 МЕ (2 дозы). В коробке 5 ампул сыворотки (синяя маркировка) и 5 ампул сыворотки в разведении 1:100 (красная маркировка).

Сыворотки противоботулинические типов А, В, Е очищенные концентрированные лошадиные выпускаются в виде монопрепаратов в ампулах, содержащих одну лечебную дозу: тип А — 10 000 МЕ, тип В — 5000 МЕ, тип Е — 10 000 МЕ. Упаковка содержит 5 ампул. Препарат предназначен для лечения и экстренной профилактики ботулизма. При использовании с лечебной целью препарат предпочтительнее вводить внутривенно капельно (60 капель в 1 мин), разведя его в 200 мл стерильного изотоническго раствора натрия хлорида. Профилактическая доза составляет половину лечебной. В том случае, если тип токсина неизвестен, вводят равную по объему смесь моновалентных сывороток.

Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная выпускается в ампулах по 3000 МЕ (для профилактики), 10 000, 20 000, 50 000 МЕ (для лечения). Упаковка содержит 5 ампул. Препарат предназначен для экстренной профилактики столбняка (вместе с АДС-М- или АС-анатоксином). Профилактическая доза составляет 3000 МЕ, лечебная — 100 000–200 000 МЕ, препарат вводят внутривенно медленно. Перед первым введением противостолбнячной сыворотки для выявления чувствительности к чужеродному белку ставят внутрикожную пробу с разведенной 1:100 сывороткой.

Сыворотка противогангренозная лошадиная очищенная концентрированная выпускается в ампулах. Упаковка содержит 5 ампул. Препарат предназначен для лечения и экстренной профилактики газовой гангрены и содержит по 10 000 МЕ антитоксина *Cl. perfringens, Cl. oedematiens, Cl. septicum* (всего 30 000 МЕ). С лечебной целью вводят внутривенно капельно (60 капель в 1 мин), разведя содержимое 5 ампул препарата в 200 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Профилактическая доза препарата соответствует содержимому 1 ампулы.

Иммуноглобулин против клещевого энцефалита лошадиный выпускается в ампулах по 3 и 6 мл. Упаковка содержит 5 ампул. Назначение — экстренная профилактика клещевого энцефалита у взрослых при отсутствии иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита. Препарат вводят однократно в дозе 3 мл.

medwedi.ru

Иммуноглобулин против лихорадки Эбола лошадиный жидкий представляет собой 10% раствор иммуноглобулина с титром антител не менее 1:4096. Применяется по жизненным показаниям для экстренной профилактики лихорадки Эбола у людей. Вводят внутримышечно не позднее 1 ч после подозреваемого заражения. Перед введением ставится кожная проба на повышенную чувствительность к белкам лошадиной сыворотки. Выпускается в ампулах по 3 и 6 мл.

Иммуноглобулин против японского энцефалита лошадиный выпускается в ампулах. Упаковка содержит 5 ампул. Препарат предназначен для лечения и профилактики заболевания в случаях множественных укусов комаров в очагах японского энцефалита при неблагополучной эпидемиологической ситуации. Доза препарата для детей до 12 лет 1,5 мл, 12–16 лет 2 мл, старше 16 лет 3 мл.

Иммуноглобулин противосибиреязвенный лошадиный жидкий оказывает специфическое антибактериальное и антитоксическое действие, используется для экстренной профилактики и лечения сибирской язвы. Глобулин вводят внутримышечно только при отрицательной внутрикожной пробе, с профилактической целью однократно в возможно короткие сроки после подозреваемого заражения, с лечебной — немедленно по установлении диагноза сибирской язвы. Профилактическая доза для взрослых 20–25 мл, для подростков 14–17 лет 12 мл, для детей до 14 лет 5–8 мл. Лечебная суточная доза 30–50 мл при среднетяжелом и тяжелом течении болезни и 75–100 мл при крайне тяжелом течении и сепсисе. Препарат вводят дробно 2–3 раза с интервалом 10–15 мин. Выпускается в ампулах по 10 мл.

Иммуноглобулин противолептоспирозный из сыворотки крови волов выпускается в ампулах по 5 мл. Упаковка содержит 5 ампул. Препарат, предназначенный для лечения больных лептоспирозом с 8-летнего возраста, содержит антитела к лептоспирам 6 серогрупп: *L. icterohaemorragie, pomona, hebdomadis, grirppotyphosa, canicola, tarasovi.* Разовая доза для детей 8–13 лет 3 мл, для подростков и взрослых 5–10 мл, на курс лечения соответственно 5–10 и 20–30 мл.

Лактоглобулин противоколипротейный коровий для перорального применения сухой представляет собой очищенную фракцию глобулинов иммунного молозива коров. Действующим началом являются антитела к патогенным *E. coli* серогрупп O26, O55, O111, O115, *Proteus vulgaris* серогруппы O43 и *Proteus mirabilis* серогруппы O35. Применяется для лечения коли-инфекции, дисбактериоза кишечника,

сопровождающегося массивным выделением *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*, у детей в возрасте от 1 мес до 2 лет. Противопоказанием является непереносимость коровьего молока. Препарат разводят кипяченой водой комнатной температуры из расчета 10 мл на 1 дозу, применяют внутрь за 20–30 мин до кормления. Детям в возрасте до 6 мес назначают по 2 дозы 2 раза в сутки. Лечение проводят в течение 7–14 сут. В тяжелых случаях можно увеличить кратность введения препарата до 3 раз в сутки, курс лечения продлить до 21 дня. Выпускается во флаконах по 1 и 2 дозы.

Лактоглобулин против условно-патогенных бактерий и сальмонелл коровий для перорального применения сухой представляет собой очищенную фракцию глобулинов иммунного молозива коров. Действующим началом являются антитела к сальмонеллам группы В (*S. typhimurium*) и группы Д (*S. enteritidis* и *S. dublin*), к протею (*P. mirabilis* и *P. vulgaris*), клебсиелле пневмонии и синегнойной палочке. Применяется для лечения диарейных заболеваний и дисбактериозов, а также гнойно-воспалительных заболеваний соответствующей этиологии у детей.

Противопоказанием является непереносимость коровьего молока. Препарат разводят кипяченой водой комнатной температуры из расчета 10 мл на 1 дозу, применяют внутрь за 20–30 мин до кормления ребенка. Препарат назначают в наиболее ранние сроки с момента установления диагноза: новорожденным по 1 дозе 1–2 раза в сутки, детям от 1 до 6 мес по 1 дозе 2 раза в сутки, детям от 6 мес до 1 года по 2 дозы 2 раза в сутки, детям старше 1 года по 2 дозы 2–3 раза в сутки. Курс лечения 7–14 сут, но в тяжелых случаях его можно продлить до 21 дня. Выпускается во флаконах по 2 дозы.

Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий (Украина) представляет собой белковую фракцию иммунной сыворотки крови лошади с титром специфических антител не менее 150 МЕ/мл. Препарат применяют в комбинации с антирабической вакциной для предупреждения заболевания людей гидрофобией при тяжелом укусе бешеным или подозрительным на бешенство животным. Иммуноглобулин вводят в дозе 40 МЕ/кг однократно. При отрицательной внутрикожной пробе вводят подкожно 0,7 мл разведенного 1:100 препарата. При отсутствии реакции через 30 мин дробно и в 3 приема с интервалом 10–15 мин вводят всю дозу иммуноглобулина, подогретого до 37±0,5 °С, набирая препарат для каждой порции из не вскрытых ранее ампул. Рассчитанную дозу иммуноглобулина необходимо ввести вокруг

medwedi.ru

ран и в глубину раны. Если анатомическое расположение повреждения (кончики пальцев и т.д.) не позволяют вводить всю дозу вокруг ран, то остаток иммуноглобулина вводят внутримышечно в те места, куда не вводили вакцину (мышцы ягодицы, верхняя часть бедра, предплечье). Всю дозу антирабического иммуноглобулина вводят в течение 1 ч. Наиболее эффективно введение препарата в 1-е сутки после укуса. При положительной аллергической реакции иммуноглобулин вводят с соблюдением особых предосторожностей. Перед первой инъекцией рекомендуют парентеральное введение адреналина и антигистаминного препарата. После введения антирабического иммуноглобулина пациент должен находиться под медицинским наблюдением не менее 1 ч. Препарат выпускается в ампулах по 5 и 10 мл.

5. Моноклональные антитела

В основе технологии получения моноклональных антител лежат два метода: получение линий миеломных клеток и метод гибридизации соматических клеток, в том числе метод слияния миеломных и нормальных антителообразующих клеток. Это позволило получать гибридомы, которые наследуют от миеломных клеток способность к неограниченному росту, а от антителообразующих клеток — секрецию специфических антител. Для слияния клеток используют раствор полиэтиленгликоля, гибридомы сначала выращивают в селективной среде, затем проводят клонирование гибридом, тестируя их на способность вырабатывать моноклональные антитела. Отобранный клон клеток выращивают в больших объемах, моноклональные антитела получают из надосадочной жидкости культуры гибридом in vitro или из экссудата сингенных мышей, которым предварительно была введена гибридома.

В силу гетерологичности мышиных моноклональных антител они редко используются для иммунотерапии заболеваний человека. К сожалению, пока не удается разработать технологию получения гибридом на основе клеток человека. Проблема решается с помощью метода «гуманизации» мышиных антител. Суть метода заключается в создании генетических структур, которые объединяют V-гены мышиных моноклональных антител с С-генами иммуноглобулина человека необходимого изотипа. В результате специфичность образующихся гибридных антител определяется генами мыши, а их антигенные свойства — преимущественно генами

человека. Более сложный, но радикальный способ заключается в объединении гипервариабельных частей V-генов мыши с человеческими С-генами и генами, кодирующими каркасную последовательность V-гена.

Моноклональные антитела широко используются в качестве инструмента для молекулярного анализа антигенного состава различных биологических субстанций и решения фундаментальных проблем иммунологии. Они применяются для диагностических целей, создания сложных диагностических систем. Методы «гуманизации» моноклональных антител открывают перспективу получения больших объемов моноклональных антител, которые могут использоваться для иммунотерапии самых разнообразных патологических состояний человека. В современном производстве имеются примеры, когда для синтеза моноклональных антител используют многотонные культиваторы, что позволяет получать килограммы моноклональных антител.

Можно получить моноклональные антитела всех основных классов с разнообразной специфичностью. Для усиления действия моноклональных антител используют смесь антител с разной специфичностью к одной и той же белковой молекуле. Это многократно усиливает действие антител. В области антиинфекционной иммунотерапии моноклональные антитела испытаны на людях при бактериемии и сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями. У нас в стране пока нет производства лечебных моноклональных антител. В России зарегистрированы препараты, применяемые для иммунотерапии онкологических заболеваний (США) и профилактики кризов отторжения пересаженных органов (Великобритания, Куба).

6. Совместимость вакцин, иммуноглобулинов и других сывороточных препаратов

При одновременном парентеральном применении вакцин их смешивание не допускается и вакцины нужно вводить разными шприцами в разные участки тела в дозах, предусмотренных инструкциями по применению.

По эпидемиологическим показаниям допускается одновременная иммунизация:

- вакцинами против дифтерии и менингококковой инфекции;
- вакциной брюшнотифозной полисахаридной из Vi-антигена и АДС-М (АД-М, АС)-анатоксином;

medwedi.ru

– вакциной туляремийной живой и вакциной чумной живой;
– вакциной туляремийной живой и вакциной бруцеллезной живой;
– вакциной Ку-лихорадки живой и вакциной бруцеллезной живой.

Возможность одновременной иммунизации зарубежными вакцинами, зарегистрированными в России, определяется инструкциями по их применению.

В табл. 33 указаны интервалы между введением препаратов крови и иммунизацией живыми вакцинами против кори, паротита и краснухи.

Таблица 33. Сроки введения живых вакцин после применения препаратов крови

Препараты крови	Доза	Интервал (до введения вакцин)
Иммуноглобулин для профилактики:		
гепатитов А и В, столбняка	1 доза	3 мес
кори (3 мл)	2 дозы	5 мес
бешенства	12,5 ЕД/кг	6 мес
Отмытые эритроциты:		
эритроцитная масса	10 мл/кг	3–5 мес
цельная кровь	10 мл/кг	6 мес
плазма, тромбоцитная масса	10 мл/кг	7 мес
Иммуноглобулин для внутривенного введения	300–400 мг/кг	8 мес
	750 мг/кг	9 мес
	1000 мг/кг	10 мес
	>1500 мг/кг	11 мес

После вакцинации против кори и паротита иммуноглобулин следует вводить не ранее чем через 2 нед; в случае необходимости применение иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против кори и эпидемического паротита следует повторить, но не ранее чем через 2 мес. Указанные выше положения не распространяются на вакцину живую полиомиелитную (антитела не подавляют ее размножение в кишечнике) и против желтой лихорадки (антитела к вирусу у населения Российской Федерации отсутствуют), инактивированные вирусные, а также бактериальные вакцины. Все эти препараты могут быть применены в любые временны́е интервалы до и после инъекции иммуноглобулина, в том числе одновременно с ним. В определенных случаях иммуноглобулин показано вводить вместе с вакцинами против бешенства, столбняка и гепатита В.

32 ГЛАВА

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ АКТИВНОГО ИММУНИТЕТА

При активной специфической иммунотерапии применяются вакцины, антигены, аллергены, обладающие высокой степенью специфичности действия. Следует, однако, иметь в виду, что любой вид специфической иммунотерапии сопровождается повышением неспецифического иммунитета.

1. Лечебные вакцины и препараты микробного происхождения

К лечебным вакцинам, применяемым в медицинской практике, относятся вакцины для иммунотерапии инфекционных, онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний. Необходимость применения лечебных вакцин для лечения инфекционных заболеваний продиктована недостаточной эффективностью антибактериальной терапии и частым формированием лекарственной устойчивости у возбудителей. Мероприятия по предотвращению и лечению хронических инфекций должны быть направлены на устранение этиологического фактора (возбудителя заболевания) и повышение иммунологической активности макроорганизма. Лечебные вакцины направлены на стимуляцию иммунной системы, усиление специфических и неспецифических факторов иммунитета, способных подавлять размножение микроорганизмов, нейтрализовать и элиминировать токсические продукты. Лечебные вакцины применяются при длительном торпидном течении инфекции, при бактерио- и вирусоносительстве в случаях безуспешной антибиотикотерапии (табл. 34).

Механизмы действия лечебных вакцин изучены недостаточно. При хронических инфекциях всегда есть источник поступления антигена. Целесообразность введения вакцин на фоне специфической антигенной перегрузки не всегда поддается обоснованию. Лечебные моновакцины усиливают не только специфический иммунитет. Происходит стимуляция неспецифических факторов иммунитета, наблюдаются увеличение числа и нормализация функциональной активности

medwedi.ru

субпопуляций Т-клеток, фагоцитов, повышается уровень общего и специфического иммуноглобулина. Решающими факторами действия таких вакцин являются стимуляция функции вспомогательных клеток (макрофагов, дендритных клеток, клеток Лангерганса и др.) и усиление фагоцитоза, процессинга, представления антигена и секреции цитокинов.

Таблица 34. Лечебные вакцины и препараты микробного происхождения, применяемые для специфической иммунотерапии инфекционных болезней

Вид вакцин и препаратов	Характеристика вакцин и препаратов		Название вакцин и препаратов
Моновакцины для лечения хронических инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами	Живая		Вакцина БЦЖ
	Корпускулярные		Бруцеллезная вакцина
	инактивированные		Герпетическая вакцина
			Гонококковая вакцина
	Ультразвуковой дезинтеграт		Дифтерийная вакцина
Вакцины и иммуностимуляторы из условно-патогенных микроорганизмов	Корпускулярная инактивированная		Стафилококковая вакцина
	Лизаты и растворимые антигены	Моновакцины	Протейная вакцина
			Стафилококковый антифагин
			Стафилококковый анатоксин
		Комплексные препараты	ВП-4
			ИРС-19
			Бронхомунал
			Бронховаксом
			Имудон
			Рибомунил
			Солкоуровак
			Уроваксом
			Супреум
			Пастеризан и др.
Инфекционные аллергены	Белковые фракции супернатантов культур микроорганизмов		Бактериальные аллергены
	Белковый экстракт из мицелия грибов		Грибковые аллергены

2. Моновакцины для иммунотерапии инфекционных болезней, вызываемых патогенной флорой

Для лечения хронических форм инфекционных заболеваний, вызванных патогенной флорой, используют лечебные моновакцины, по своему составу являющиеся классическими вакцинами, которые применяются для профилактики этих же инфекций. Лечебные вакцины готовят из живых инактивированных возбудителей или поверхностных антигенов бактериальной клетки. Ранее популярную терапию убитыми вакцинами в настоящее время проводят весьма ограниченно в связи с низкой терапевтической эффективностью, возможностью развития побочных реакций, в том числе аутоиммунных и иммуносупрессивных состояний, вплоть до учащения рецидивов заболеваний.

Вакцина бруцеллезная лечебная. 1 мл вакцины содержит 1 млрд убитых нагреванием бруцелл *B. abortus* и *B. melitensis* в соотношении 2:1. Консервант — фенол. Вакцина применяется для лечения острого, подострого и хронического бруцеллеза в стадии декомпенсации и субкомпенсации. Вакцина стимулирует развитие специфического иммунитета.

Противопоказаниями к применению вакцины являются заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, заболевания крови, печени, почек, органические поражения центральной нервной системы, неврит слухового и зрительного нервов, активные формы туберкулеза и ревматизма, беременность. Относительные противопоказания: компенсированные пороки сердца, гипертоническая болезнь I-II стадии, возраст старше 60 лет.

Вакцину вводят внутрикожно в возрастающих дозах в разные точки, отстоящие друг от друга на расстоянии 40–60 мм (в область суставов, плеча или бедра) в дозе 0,1 мл, минимальная доза 200 тыс., максимальная — 300 млн микробных клеток. При нормальной реактивности вводят по 1, 5, 10, 15, 25 и 50 млн микробных тел с интервалами 3–5 сут. При гипореактивности дозу можно увеличить в 2–2,5 раза. При гиперреактивности интервал между введениями увеличивают до 5–6 сут, а дозы снижают. Повторные курсы внутрикожного введения препарата можно проводить через 2–3 мес.

Вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая представляет собой инактивированные формалином вирусы простого герпеса типа 1 и 2, выращенные на культуре клеток ткани фибробластов куриных эмбрионов. Вакцина стимулирует клеточные

medwedi.ru

механизмы резистентности организма человека к вирусу герпеса и применяется для лечения больных с герпетическими поражениями кожи и слизистой оболочки в стадию ремиссии. Препарат вводят внутрикожно в дозе 0,2 мл 5 раз с интервалом 3–4 дня и повторными циклами. Возможны местные (гиперемия до 2 см) и общие (незначительное повышение температуры) реакции. Противопоказания: активная стадия герпетической инфекции, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические болезни в стадии обострения или декомпенсации, злокачественные новообразования, беременность, аллергия к гентамицину и куриному белку.

Гонококковая вакцина представляет собой взвесь инактивированной культуры гонококков. Консервант — фенол. Вакцина усиливает специфическую резистентность организма к гонококку. Применяется как вспомогательное средство лечения больных после безуспешной антибиотикотерапии при вялотекущих рецидивах, при свежих торпидных и хронических формах заболевания, у мужчин с осложненной, у женщин с восходящей гонореей. При торпидной и хронической формах гонореи используют начальную дозу вакцины 0,3–0,4 мл 6–8 раз с интервалом 1–2 сут, увеличивая дозу препарата на 0,15–0,3 мл. У детей начальная доза не должна превышать 0,1 мл, максимальная доза — 0,5 мл. Реакции на введение вакцин могут быть общие (повышение температуры, головная боль), местные (болезненность в участке инъекции) и очаговые (усиление выделений, помутнение мочи и др.). Противопоказаниями к иммунотерапии являются активный туберкулез, органические поражения сердечно-сосудистой системы, гипертоническая болезнь, тяжелые заболевания печени, почек, аллергические заболевания, менструация, истощение, тяжелая анемия.

Вакцина БЦЖ иногда применяется в комплексном лечении туберкулеза. Она показана при торпидном течении инфильтративного, очагового, диссеминированного и кавернозного туберкулеза легких. Терапия с помощью БЦЖ противопоказана при всех формах туберкулезного процесса, сопровождающихся обширными деструктивными изменениями. Вакцину вводят внутрикожно 3–4 раза на курс с интервалом 3–4 нед. На 3–5-й день на месте инъекции образуется пустула с последующим формированием рубца. Возникновение местной и нетяжелой общей реакции не является препятствием для продолжения лечения.

Для терапии туберкулеза применяется также **сухой очищенный туберкулин**, который показан при замедленной инволюции специфических изменений в легких, склонности к осумкованию при очаговых, инфильтративных, диссеминированных процессах и при небольших туберкулемах.

3. Лечебные вакцины из условно-патогенных микроорганизмов

Важнейшей проблемой практической медицины являются хронические гнойно-воспалительные заболевания, имеющие разнообразные клинические проявления. Большую часть таких инфекционных заболеваний вызывают персистирующие в организме условно-патогенные микроорганизмы. Они играют роль этиологического фактора, однако первостепенное значение при этих инфекциях приобретают местные и общие нарушения функций иммунной системы и недостаточность естественной антиинфекционной резистентности.

Ведущее значение в этиологии этих заболеваний имеют грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы (*E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus, Serratia, P. aerogenes, Staphilococcus, Streptococcus* и др.), которые в обычных условиях обитают на коже, слизистых оболочках, в кишечнике и дыхательных путях человека. Они являются основными возбудителями внутрибольничных инфекций, возникающих в хирургических, ожоговых, гинекологических и других отделениях. Гнойно-воспалительные заболевания обычно вызываются не одним видом возбудителя. Как правило, из очага воспаления высеивается несколько видов микробов, из которых 2–3 обычно являются доминирующими.

Вакцины из условно-патогенных микробов рассчитаны на стимуляцию специфического иммунитета и неспецифической резистентности. Первая часть иммуностимуляции, естественно, обеспечивается специфическими антигенами, присутствующими в вакцинах. Идеальным препаратом для иммунотерапии инфекционных заболеваний является аутовакцина, приготовленная из штаммов возбудителей, выделенных у конкретного пациента. Трудоемкость получения таких вакцин, а главное, необходимость проведения многочисленных контролей, для которых требуется большой объем готовой продукции, делают такое производство нерентабельным и препятствуют развитию этого направления. Приходится ориентироваться

medwedi.ru

на использование общих антигенов, обеспечивающих развитие специфической устойчивости.

Лечебные вакцины могут повышать устойчивость одновременно к нескольким видам инфекций. Это происходит за счет адъювантного, иммуномодулирующего действия вакцин и за счет существования общих антигенов у многих видов возбудителей, например у *K. pneumoniae, E. coli, P. vulgaris, S. aureus*. Энтеропатогенные *E. coli* вызывают диарейный синдром благодаря наличию у них токсина, который имеет перекрестные антигены с токсинами других представителей условно-патогенных энтеробактерий. Во многих случаях применение многокомпонентных вакцин оказывается более эффективным, чем введение моновакцин. В условиях большого разнообразия штаммов условно-патогенных бактерий и постоянной смены их циркуляции применение перекрестно реагирующих антигенов для лечебных вакцин является перспективным направлением.

Для промышленного изготовления лечебных вакцин из условно-патогенной флоры применяются живые и убитые микроорганизмы, их лизаты, анатоксины, рибосомальные фракции и белково-полисахаридные комплексы. Полисахарид относится к Т-независимым антигенам, в чистом виде он слабоэффективен у детей, особенно новорожденных, хотя у взрослых дает хороший иммуностимулирующий и лечебный эффект. В составе комплексов полисахарид обеспечивает специфичность препарата, а белковая часть комплекса — его иммуногенность. ЛПС и пептидогликаны, входящие в состав вакцин, обладают выраженной способностью активировать факторы неспецифической устойчивости (макрофаги, систему комплемента, лизоцим, цитокины и др.).

Особую группу составляют препараты из живых бактерий микрофлоры кишечника, предназначенных для лечения дисбактериозов: бифидобактерин, лактобактерин, колибактерин, препараты из бактерий рода *Bacillus* и комплексные препараты из различных представителей нормальной флоры.

Вакцина поликомпонентная из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (ВП-4) применяется для иммунотерапии хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. Вакцина представляет собой белково-липополисахаридный комплекс из антигенов *S. aureus* 1991, *P. vulgaris* 177, *K. pneumoniae* 204, *E. coli* К-100. Благодаря наличию антигенов, общих с другими возбудителями, вакцина может быть использована для лечения многих заболеваний,

вызванных условно-патогенной флорой. Вакцина не содержит консерванта и выпускается в сухом виде.

Вакцина предназначена для лечения детей, начиная с 3-летнего возраста, и взрослых. Иммунотерапия рекомендуется взрослым (16–65 лет) больным с хроническими воспалительными и обструктивными заболеваниями органов дыхания (хронический бронхит, хроническая пневмония, инфекционно-аллергическая и смешанная формы бронхиальной астмы), для профилактики обострения и снижения тяжести течения заболевания. Лечение хронических бронхитов поликомпонентной вакциной проводят в стадии обострения через 7–10 дней после начала традиционной терапии, при лечении бронхиальной астмы — в период ремиссии на фоне традиционной терапии. Вакцинопрофилактика лиц, часто страдающих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), проводится 4–5 раз в год в период ремиссии, предпочтительно в сезон года, предшествующий увеличению числа воспалительных заболеваний легких. Иммунотерапия эффективна у детей в возрасте 3–15 лет с инфекционно-аллергической и смешанной формами бронхиальной астмы.

Взрослым вакцину вводят назально-подкожным и назально-оральным методами, детям — только назально-оральным. Препарат вводят по схемам, указанным в инструкции по применению. При всех схемах иммунотерапию проводят на фоне традиционного лечения. При проведении вакцинотерапии не рекомендуется использование других иммуномодуляторов.

При всех методах введения вакцины возможны повышение температуры тела до 37,1–37,6 °С, заложенность носа, кашель. При подкожном введении возможно появление болезненности и гиперемии в месте инъекции диаметром до 50 мм.

Противопоказаниями к введению вакцины являются обострение аллергических заболеваний, острые интеркуррентные инфекции, хронические болезни в стадии декомпенсации, беременность, туберкулез, психические заболевания в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани.

Протейная вакцина для иммунотерапии прошла все стадии испытаний, но промышленного выпуска вакцины нет. Вакцина представляет собой белково-липополисахаридный комплекс, получена из штамма *P. vulgaris* 177 и применяется для профилактики протейной инфекции при обширных травмах, для лечения и профилактики заболеваний, вызванных протеем или его ассоциацией с *Providencia*, *H. influenzae* и др. При травмах вакцину вводят подкожно

medwedi.ru

двукратно с интервалом 5–6 сут в дозе 0,1 мг и 0,2 мг. На 3-и сутки проводят аппликацию вакцины на рану с помощью марли, смоченной содержимым 1 ампулы (2 мг). Процедуру повторяют каждые 2–3 сут, повышая дозу препарата до 4–5 ампул. Иммунотерапию прекращают, если лечебный эффект не достигается через 6–7 аппликаций препарата. У 10–12% больных возможны общие и у 5–7% больных — местные реакции на аппликацию. Противопоказаниями к иммунотерапии являются острые инфекционные (не протейные) и неинфекционные заболевания, аллергия, хронические болезни в стадии обострения или декомпенсации (прививку проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления).

Вакцина стафилококковая сухая для иммунотерапии представляет собой антигенный комплекс, полученный методом водной экстракции из микробной массы золотистого стафилококка. Вакцина предназначена для иммунотерапии, вызывает образование антител к стафилококку и неспецифически стимулирует резистентность организма.

Иммунотерапию больных с кожными заболеваниями, вызванными стафилококком и его ассоциациями с другими микроорганизмами, проводят через 7–10 дней после традиционного лечения (антибиотики, ангиопротекторы, витамины). Минимальный курс лечения состоит из 5 инъекций с интервалом 3–4 дня. При недостаточном эффекте и отсутствии побочных реакций курс лечения можно увеличить до 8–10 инъекций.

На месте введения вакцины могут появляться реакции в виде гиперемии и отека диаметром 5–50 мм. Кратковременное (24 ч) повышение температуры наблюдается преимущественно на 1-ю, реже на 2-ю инъекцию. Высокая температура (38,5 °С и выше) и большие инфильтраты (более 50 мм), сохраняющиеся в течение 2 сут, являются показаниями к прекращению введения вакцины.

Противопоказаниями являются тяжелые формы аллергических заболеваний, злокачественные новообразования, системные прогрессирующие заболевания, беременность. Лиц, перенесших острые и обострение хронических заболеваний (кроме инфекций стафилококковой этиологии), прививают не ранее чем через 4 нед после выздоровления или достижения стойкой ремиссии.

Стафилококковая вакцина корпускулярная представляет собой взвесь инактивированных штаммов стафилококков, содержит в 1 мл 20 млрд микробных клеток, консервант — фенол. Вакцина используется для тех же целей, что и химическая вакцина.

Допускается применение вакцины одновременно с химио- и антибиотикотерапией.

Вакцину вводят многократно с интервалом 3–4 дня, начиная с дозы 0,05–0,1 мл и увеличивая последующую дозу на 0,1–0,2 мл. Максимальная доза составляет 1 мл. При высокой степени сенсибилизации иммунотерапию следует начинать с разведенной в 10–100 раз вакциной. При повышении температуры до 37,5 °С и появлении сильных местных реакций (инфильтрат более 50 мм) последующую дозу вакцины следует уменьшить до объема, не вызывающего реакции. При более выраженном побочном действии вакцины иммунотерапию следует прекратить.

Противопоказаниями к иммунотерапии являются острые и хронические заболевания нестафилококковой этиологии в стадии обострения и декомпенсации, гипертоническая болезнь II–III стадии, хронические заболевания нервной системы, болезни крови, злокачественные новообразования.

Стафилококковый анатоксин жидкий. Из двух препаратов стафилококкового анатоксина (жидкий и адсорбированный на гидроксиде алюминия) лишь жидкий применяется для иммунотерапии. Препарат содержит 12 ± 2 ЕС стафилококкового анатоксина. Курс лечения — 7 подкожных инъекций через каждые 2 дня. Постепенно повышая первоначальную дозу с 0,1 до 1,5 мл, лечение проводят на фоне базисной терапии, за исключением иммунных сывороток и плазмы. При лечении может наблюдаться обострение процесса в месте его локализации. При наличии одновременно общих и местных побочных реакций рекомендуется увеличить интервал между инъекциями на 1 день. Противопоказания к иммунотерапии те же, что и для сухой стафилококковой вакцины.

Стафилококковый антифагин представляет собой комплекс растворимых термостабильных антигенов стафилококков и вызывает формирование специфического антимикробного иммунитета. Используется для лечения заболеваний кожи стафилококковой этиологии. Вакцину вводят взрослым и детям с 7-летнего возраста подкожно ежедневно в течение 9 дней, начиная с дозы 0,2 мл и увеличивая каждую последующую дозу на 0,1 мл. Для детей от 6 мес до 7 лет доза препарата при первой инъекции составляет 0,1 мг. Каждую последующую дозу увеличивают на 0,1 мл и вводят ее на расстоянии 20–30 мм от места предыдущих инъекций или в противоположную руку. При рецидивном характере заболевания целесообразно повторение курса лечения через 10–15 сут. У отдельных

medwedi.ru

больных после первых 2 инъекций могут развиваться местные и общие реакции. При сильных реакциях (повышение температуры до 38 °С и выше, значительная болезненность, инфильтрат диаметром более 20 мм) следует удлинить интервал между инъекциями до 2–3 сут, не увеличивать или даже уменьшить дозу вакцины при повторном ее введении.

Противопоказания к терапии вакциной те же, что и для сухой стафилококковой вакцины. Для детей раннего возраста противопоказаниями являются аллергические заболевания, болезни центральной нервной и эндокринной систем, недоношенность (масса тела при рождении менее 2500 г). При контакте с инфекционными больными лечение проводят после окончания карантина.

За рубежом производится большое количество ассоциированных препаратов для иммунотерапии инфекционных заболеваний. Такие препараты содержат различные комбинации антигенов наиболее распространенных условно-патогенных микроорганизмов: *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae, K. ozaenae, K. aerogenes, S. aureus, S. pyogenes, S. albicans, S. pneumoniae, N. catarralis* и др.

4. Иммуностимуляторы из лизатов микроорганизмов

Как правило, такие препараты содержат комплекс антигенов различных условно-патогенных микробов и могут повышать устойчивость к нескольким видам возбудителей инфекционных болезней одновременно (табл. 35). Лечебный эффект препаратов объясняется присутствием в них специфических, характерных для отдельных штаммов микроорганизмов антигенов, а также перекрестно реагирующих антигенов с сильным неспецифическим адъювантным и иммуномодулирующим действием на неспецифические звенья иммунного ответа.

Бронхомунал (Лек, Словения) представляет собой лизат 8 видов бактерий. Препарат усиливает специфические и неспецифические факторы защиты (повышение уровня иммуноглобулинов, активизация фагоцитов, повышение секреции цитокинов и др.). Применяется при инфекционных заболеваниях дыхательных путей (острый и хронический бронхит, тонзиллит, ларингит, фарингит, ринит, синусит). К побочным явлениям относится диспепсия. Препарат выпускается в капсулах. Для лечебных целей принимают внутрь по 1 капсуле в течение 10–30 дней, для профилактики — по 1 капсуле в течение 10 дней ежемесячно на протяжении 3 мес.

Таблица 35. Зарубежные лечебные препараты из лизатов микроорганизмов, зарегистрированные в Российской Федерации

Препарат	Страна-изготовитель	Способ применения	Число видов лизата
Бронхомунал	Словения	Капсулы per os	8
Бронховаксом	Швейцария	Капсулы per os	8
ИРС-19	Франция	Аэрозоль	19
Имудон	Франция	Таблетки	14
Рибомунил	Франция	Таблетки	4
Солкоуровак	Швейцария	Для инъекций	5
Солкотриховак	Швейцария	Для инъекций	8
Уроваксом	Швейцария	Капсулы per os	18
Субреум	Франция	Капсулы per os	18
Постеризан и постеризан форте	Германия	Мазь и свечи	Лизаты штаммов *E. coli*

Бронховаксом (ОМ фарма, Швейцария) аналогичен бронхомуналу.

ИРС-19 (Солвей фарма, Франция) состоит из лизатов 19 микроорганизмов. Предназначен для местной иммунотерапии, усиливает специфический и неспецифический иммунитет. Выпускается в виде аэрозоля. Назначают больным с 3-летнего возраста. Используется для профилактики и лечения ринита, ринофарингита, отита, синусита. Применяют 2–5 раз в день до исчезновения симптомов заболевания. Препарат хорошо переносится, иногда наблюдается транзиторная ринорея.

Имудон (Солвей фарма, Франция) содержит смесь лизатов 14 микробных штаммов. Выпускается в виде таблеток для сосания, каждая из которых содержит 0,05 г сухого вещества. Имудон усиливает местный иммунитет, увеличивает содержание лизоцима в слюне, стимулирует выработку антител и фагоцитарную активность макрофагов. Применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний рта и глотки (фарингит, пародонтит, гингивит, стоматит, глоссит и др.). Побочные явления при приеме препарата не выявлены. Противопоказанием является повышенная чувствительность к компонентам препарата. Принимают по 8 таблеток в день при остром процессе и по 6 таблеток в день при хроническом. Курс лечения 20 дней. Рекомендуется проводить 2–3 курса в год.

Рибомунил (Пьер медикамент продакшн, Франция) содержит рибосомальные фракции 4 видов возбудителей. Стимулирует клеточный, гуморальный иммунитет и факторы неспецифической защиты.

medwedi.ru

Предназначен для профилактики и лечения инфекций верхних дыхательных путей с 6-месячного возраста. Выпускается в таблетках. Разовая доза (независимо от возраста) 3 таблетки.

Все вышеперечисленные препараты применяются преимущественно для иммунотерапии заболеваний верхних дыхательных путей и легких.

Солкоуровак (Солко Базель АГ, Швейцария) содержит лизаты 5 видов микроорганизмов, применяется для лечения урогенитальных инфекций. Повышает уровень специфических антител и IgA во всей мочевыводящей системе. Вакцина эффективна при заболеваниях, резистентных к лечению обычными методами. Противопоказаниями являются острые инфекционные заболевания, активная форма туберкулеза, тяжелые заболевания иммунной системы, болезни почек и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации. Возможны небольшие местные и общие реакции. Вводят по 0,5 мл внутримышечно троекратно с интервалом 1–2 нед, ревакцинация однократная через 1 год.

Солкотриховак (Солко Базель АГ, Щвейцария). В состав препарата входят инактивированные бактерии 8 штаммов лактобацилл. Применяется для лечения и профилактики бактериального вагиноза и трихомониаза у женщин. Вызывает нормализацию влагалищной микрофлоры, обеспечивает длительную защиту от реинфекции трихомонадами. Противопоказания к применению: острые инфекционные заболевания, острый туберкулез, заболевания кроветворной системы, болезни сердца и почек с явлениями декомпенсации, ВИЧ-инфекция, гиперчувствительность к бактериальным антигенам, венерические заболевания. Запрещается применять у детей до 15 лет, в период беременности и лактации. Возможны реакции: местные (покраснение, припухлость) и общие (повышение температуры, головная боль). Выпускается в ампулах для инъекций. Курс лечения состоит из 3 инъекций с интервалом 2 нед. Через год проводят однократную ревакцинацию.

Уроваксом (ОМ фарма, Швейцария) содержит лизат 18 штаммов *E. coli.* Применяется для иммунотерапии рецидивирующих инфекций мочевого тракта в сочетании с антибиотиками и антисептиками. Стимулирует Т-лимфоциты, образование цитокинов и IgA. Не назначают детям до 6 мес, в период беременности и лактации. При лечении могут наблюдаться небольшие желудочно-кишечные, кожные расстройства и аллергические кожные реакции, а также проявления лихорадки. Выпускается в капсулах. Принимают по 1 капсуле утром натощак в течение не менее 10 дней, но не более 3 мес.

Субреум (ОМ фарма, Франция) представляет собой лизат 18 штаммов *E. coli*. Обладает иммуностимулирующими свойствами, активирует Т-лимфоциты и усиливает образование цитокинов. Применяется для лечения ревматоидного артрита. Используется как альтернативный способ лечения ревматоидного артрита или применяется в сочетании с другими противоревматическими препаратами. Выпускается в капсулах. Принимают натощак по 1 капсуле в течение нескольких месяцев, возможно повторение курса лечения с интервалом не менее 2 мес. У отдельных больных могут возникать желудочно-кишечные и кожные расстройства, небольшая лихорадка.

Постеризан (Д-р Каде, Германия) содержат антигены клеточных стенок *E. coli* и продукты их метаболизма. Применяется для лечения геморроя, перианального дерматита, трещин, анопапиллита. Повышает местную резистентность ткани к воздействию патогенной микрофлоры. Стимулирует Т-систему иммунитета и фагоцитарную активность клеток. Применяют в виде мази и ректальных свечей, возможно сочетанное применение. Оказывает слабое побочное действие.

Постеризан форте (Д-р Каде, Германия) представляет собой препарат постеризана с гидрокортизоном. Сохраняет свойства постеризана и оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Уменьшает отек, гиперемию, зуд. Курс лечения продолжается не более 2–3 нед, при длительном применении могут возникать побочные явления, характерные для терапии глюкокортикостероидами. Выпускается в свечах и в виде мази. Кроме лечебных вакцин и естественных иммуностимуляторов микробного происхождения, существует огромное количество других видов иммуномодуляторов: цитокины, препараты тимуса, костного мозга, естественные пептиды, их синтетические аналоги и др.

Кроме перечисленных зарегистрированных препаратов, в мире существует большое количество подобных таких же сложных иммуностимуляторов из условно-патогенной флоры: **МПВ** (Германия) — лизат, приготовленный из 48 видов микроорганизмов, **Паспат** (Германия) — из 6 видов, **Спремунан** (Франция) — из 10 видов микробов и др.

5. Инфекционные аллергены

На фоне инфекционных болезней, особенно хронических, нередко развивается аллергия, вызываемая возбудителями этих заболеваний. К инфекционным аллергенам относятся возбудители

medwedi.ru

инфекционных и паразитарных болезней, а также продукты их жизнедеятельности. В последнее время приобретает особое значение аллергия к условно-патогенной флоре. Инфекционные аллергены проникают в организм через дыхательные пути, пищеварительный тракт, кожу и слизистые оболочки. Определенными сенсибилизирующими свойствами обладают вакцины. Их введение иногда сопровождается побочными реакциями, значительная часть которых обусловлена аллергическими механизмами.

Область применения аллергенов для диагностики и лечения заболеваний является достаточно консервативной, способы изготовления аллергенов, их состав и методы специфической терапии не меняются в течение десятилетий. Отечественное производство аллергенов не удовлетворяет практическое здравоохранение. Существует необходимость увеличения номенклатуры и объема выпуска аллергенов. Во многих развитых странах список аллергенов превышает 1000, в то время как отечественная промышленность выпускает чуть более 100 аллергенов, среди которых лишь небольшую часть составляют инфекционные аллергены.

Крайне важным являются вопросы стандартизации аллергенов (сырья, полуфабрикатов, готового продукта). Необходим перевод аллергенов на их биологическую стандартизацию. Такой способ стандартизации применяется в большинстве стран, выпускающих аллергены. Российские аллергены стандартизуются в единицах белкового азота (PNU), которые не всегда коррелируют с биологической активностью препаратов.

В последние годы во многих странах ведется интенсивный поиск принципиально новых средств специфической диагностики и лечения аллергических заболеваний, например получение моноклональных антител к аллергенам, рекомбинантных аллергенов, синтетических пептидов, способных ингибировать связанные специфические IgE аллергенами, аллергенов с синтетическим иммуномодулятором полиоксидонием и т.п.

Особого внимания заслуживают разработка новых способов проведения иммунотерапии аллергических состояний, использование более безопасных, но достаточно эффективных методов аппликации аллергенов (пероральный, сублингвальный и т.п.).

Основным методом лечения аллергических болезней, обеспечивающим наиболее стойкий терапевтический эффект, является специфическая иммунотерапия (СИТ). При подкожном введении аллергена СИТ обычно состоит из курса инъекций постепенно

увеличивающихся доз аллергена и поддерживающего лечения, при котором аллерген вводят с интервалом 1–2 мес.

СИТ рассчитана на усиленное образование блокирующих IgG-антител и снижение IgE-антител (реагентов). В механизмах СИТ играют роль изменение Т-клеточного звена иммунного ответа (увеличение соотношения Тх0/Тх1 и снижение соотношения Тх2/Тх0), повышение содержания $CD8^+$-клеток, сокращение образования медиаторов воспаления. Предполагается, что при модификации аллергена появляются Т-клеточные эпитопы, способные индуцировать состояние толерантности к этому аллергену.

5.1. Бактериальные аллергены

Бактериальные аллергены в основном являются диагностическими препаратами, однако некоторые из них используются и для специфической иммунотерапии больных с различными хроническими и рецидивирующими инфекционно-аллергическими заболеваниями.

Наиболее часто сенсибилизация к условно-патогенным бактериальным антигенам проявляется при инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы, хронической пневмонии с астматическим компонентом, хроническом инфекционно-аллергическом тонзиллите, отите, синусите и другой ЛОР-патологии, бронхоэктатической болезни, полиартритах, гастритах, энтеритах и т.д.

Для диагностики и лечения инфекционной аллергии в нашей стране нерегулярно с большими перерывами выпускаются бактериальные аллергены из стафилококка золотистого, бранамеллы катарилис, стрептококка пиогенного, кишечной палочки, стрептококка фекального, стафилококка эпидермального, коринебактерий кероза, коринебактерий псевдодифтерии, синегнойной палочки, провиденция реттгера, протея мирабилис, протея моргани, пневмококковой группы микробов.

Бактериальные аллергены представляют собой аллергеноактивную белковую термостабильную фракцию супернатанта 6-суточных бульонных культур микроорганизмов, полученную путем осаждения уксусной кислотой с последующим растворением осадка в боратно-солевом буферном растворе.

Бактериальные аллергены выпускаются в жидком виде. Они представляют собой прозрачные или бесцветные желтоватого оттенка жидкости без осадка и посторонних включений. Бактериальные аллергены не содержат консерванта. Бактериальные аллергены

medwedi.ru

стандартизуют, как и все остальные группы препаратов, по белковому азоту. Его концентрация варьирует в зависимости от наименования препарата от 200 до 1000 PNU.

С диагностической целью аллергены вводят строго внутрикожно в объеме 0,1 мл. Кожные реакции учитываются через 24 ч (реакции замедленного типа).

Отечественное производство выпускает несколько бактериальных аллергенов для аллергологической диагностики инфекционных заболеваний с клеточными механизмами иммунитета: аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении для внутрикожного применения жидкий (туберкулин); аллерген бруцеллезный для внутрикожного применения жидкий (бруцеллин); аллерген сибиреязвенный для внутрикожной пробы жидкий; аллерген туляремийный (тулярин) для внутрикожной пробы жидкий; аллерген туляремийный для накожного применения жидкий (тулярин для накожного применения).

5.2. Грибковые аллергены

Сенсибилизация к грибам возникает при любом способе их проникновения в организм человека (респираторном, энтеральном, контактном, через слизистые оболочки и кожные покровы). Число патогенных видов грибов, способных сенсибилизировать организм человека, превышает 500. В аллергологической практике наиболее часто чувствительность к грибам проявляется в виде бронхиальной астмы, дерматита, крапивницы, отека Квинке.

Грибковые аллергены являются диагностическими препаратами и предназначены для выявления повышенной чувствительности к соответствующим видам плесневых или дрожжеподобных грибов у больных с инфекционно-аллергическими заболеваниями.

В настоящее время выпускаются плесневые и дрожжевые аллергены следующих наименований: кандида альбиканс, кандида крузеи, аспергиллус нигер, аспергиллус флавус, ризопус нигриканс, альтернария тениус, фузариум оксиспорум, кладоспориум хербарум, мукор пузиллис.

Грибковые аллергены представляют собой водно-солевые растворы гликопротеинов, полученных из мицелия гриба, высушенного и обезжиренного ацетоном с последующим экстрагированием 0,9% раствором натрия хлорида и фракционированием этанолом.

Инфекционные аллергены являются составной частью других видов аллергенов, например домашней, гостиничной или

библиотечной пыли. Бытовые аллергены, особенно аллерген домашней пыли, обладают высокой сенсибилизирующей активностью, вследствие чего являются ведущими этиологическими факторами атопических аллергических заболеваний (бронхиальная астма, астматический бронхит, крапивница, отек Квинке, вазомоторный ринит).

По своему составу пылевые аллергены представляют собой комплексы аллергенных веществ, в состав которого, кроме бактерий, грибов и клещей, входят различные соединения: остатки пищи, бумажная и уличная пыль, минеральные частицы, остатки высохших насекомых, перья, волосы, пух, слущенный эпидермис человека, животных, косметические средства (пудра) и др. Аллергенные свойства домашней пыли в значительной степени зависят от вегетирующих в ней представителей акарофауны жилища (*Dermatophagoides pteronissinus*, *farinae*, *microceras*).

К группе бытовых аллергенов, выпускаемых отечественными производителями, относятся аллергены из домашней пыли и библиотечной пыли, пера подушки, клещей рода *Dermatophagoides pteronissinus* и *farinae*. Все перечисленные бытовые аллергены по своему назначению являются одновременно и диагностическими, и лечебными препаратами, кроме аллергена из библиотечной пыли, который применяется только для диагностических целей. Они представляют собой водно-солевые растворы белково-полисахаридных комплексов, экстрагированных из соответствующего сырья.

Специфическую иммунотерапию проводят подкожно в возрастающих дозах для каждого разведения препарата по общепринятой схеме. Дозы препарата и длительность курса лечения определяются лечащим врачом. Курс лечения может продолжаться от 4 до 6 мес, после чего проводится поддерживающая терапия.

medwedi.ru

33 ГЛАВА

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

1. Особенности неспецифической иммунотерапии

Отмечено, что вакцины, приготовленные из условно-патогенной флоры дыхательных путей, могут повышать резистентность к гриппозной инфекции и, наоборот, гриппозные вакцины усиливают устойчивость к неспецифическим заболеваниям легких. Это объясняется прежде всего выраженным неспецифическим защитным эффектом, который вызывает любая вакцина. Специфическая профилактика полиомиелита сопровождается неспецифической профилактикой других энтеровирусных инфекций. Вакцины при одновременном или последовательном их введении оказывают взаимное неспецифическое стимулирующее влияние, особенно в тех случаях, когда инфекции, против которых они направлены, имеют сходные механизмы развития, а их возбудители имеют одни и те же входные ворота и вызывают один и тот же вид иммунитета (гуморальный или клеточный).

Таким образом, все группы лечебных вакцин и иммуномодуляторов микробного происхождения обладают определенной долей неспецифического свойства. Вакцины, приготовленные на основе патогенной флоры, имеют наиболее выраженную специфичность, а у немикробных иммуномодуляторов (цитокинов, препаратов тимуса, костного мозга, пептидов и др.) и у средств нетрадиционной иммунотерапии ее нет (табл. 36).

Таблица 36. Специфичность действия препаратов, используемых для иммунотерапии

Препараты для иммунотерапии	Стимуляция иммунного ответа	
	специфическая	неспецифическая
Вакцины из патогенной флоры	+++	+
Вакцины из условно-патогенной флоры	++	++
Иммуностимуляторы немикробного происхождения, средства нетрадиционной иммунотерапии	–	++++

Все средства неспецифической иммунотерапии в конечном счете нормализуют гуморальные и клеточные факторы естественной резистентности, хотя разные иммуномодуляторы отличаются друг от друга по механизмам действия и влияния на отдельные стадии и звенья иммунологической устойчивости.

2. Клеточные технологии

Различные клеточные культуры и клеточные линии широко используются для:

- промышленного получения иммунобиологических препаратов, включая вакцины;
- оценки специфической активности и побочного действия вакцин;
- диагностики инфекционных и других заболеваний;
- установления генетической рестрикции иммунного ответа;
- изучения гуморальных и клеточных основ иммунитета;
- изучения действия цитокинов и контроля их специфической активности;
- иммунотерапии с помощью адоптивного переноса клеток.

Для модуляции иммунного состояния организма и заместительной терапии предпринимаются попытки использовать клеточные технологии, в частности введение в организм стволовых клеток, которые являются родоначальниками всех иммунокомпетентных клеток, и дендритных клеток, которые являются основными антигенпредставляющими клетками в процессе развития иммунного ответа.

Стволовые клетки применяются в практике для исправления глубоких деффектов иммунной системы. Дендритные клетки, обработанные антигеном и введенные обратно в организм, способны индуцировать стойкий иммунитет. Предпринимаются попытки использовать этот принцип для создания «дендритных» вакцин. Клетки иммунной системы могут выполнять функцию векторов, в их геном можно ввести предварительно клонированные гены, ответственные за синтез продуктов (антитела, цитокины и др.), которые необходимы организму для формирования иммунитета. Важно, чтобы препараты, прлученные на основе клеточных технологий, проходили испытания и надлежащий контроль для доказательства их безопасности.

Особым методом иммуномодуляции является обработка in vitro отдельных клеточных фракций крови антигенами, антителами или неспецифическими веществами, изменяющими их функцию, с целью коррекциии иммунного ответа при возвращении клеток в

medwedi.ru

организм донора **(экстракорпоральная иммунотерапия/иммунофармакотерапия).** Такой способ предварительной обработки клеток вне организма является одним из разновидностей методов адаптивной иммунотерапии. В качестве неспецифических активаторов клеток используются ФГА, иммуноактивные пептиды, глюкокортикоидные гормоны, ИЛ-1, 2 и другие цитокины. Метод применяется для лечения иммунодефицитных состояний, онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

3. Препараты цитокинов

В конце прошлого столетия ожидалось массовое внедрение цитокинов в медицинскую практику. Этого не произошло в связи с объективными трудностями в разработке лекарственных форм цитокинов. Эти трудности заключаются в сложности методов получения, контроля, стандартизации цитокинов и в отсутствии тест-систем для количественного определения цитокинов. Для производственного получения цитокинов используют метод естественного активирования клеток-продуцентов с последующим фракционированием материала с различной степенью очистки (ИФ-α, лейкинферон, суперлимф) или метод генной инженерии (рекомбинантные цитокины). Трудности контроля и стандартизации препаратов связаны с наличием перекрестной активности у разных цитокинов, присутствием в растворе различных изоформ цитокинов, белков и рецепторов, связывающих цитокины. Моноклональные антитела, используемые для идентификации цитокинов, недостаточно охарактеризованы и могут быть направлены против разных эпитопов молекулы цитокина.

Препараты, приготовленные на основе цитокинов, в основном применяются для коррекции иммунодефицитных состояний, развивающихся при инфекционных и онкологических заболеваниях, профилактики осложнений при радио- и химиотерапии онкологических больных.

Одним из перспективных направлений является использование препаратов цитокинов в качестве иммуноадъювантов при вакцинации. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможности стимуляции поствакцинального иммунитета при сочетанном введении вакцин в смеси с различными препаратами цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и др.). Адъювантный эффект усиливается, если применяются комбинации цитокинов.

Вероятно, для каждого вида вакцин оптимальными являются свои сочетания цитокинов. Предпринимаются попытки создания генно-инженерных вакцин, в вектор которых дополнительно вводят гены, ответственные за синтез определенных цитокинов. В этом случае образуются одновременно протективные антигены и цитокины, способствующие формированию иммунитета.

Следует учитывать, что некоторые биологические вещества могут содержать примесь цитокинов, если для их производства используются активированные клетки. Например, вирусные вакцины, для получения которых применяются клетки человека или обезьяны, содержат широкий спектр цитокинов, в том числе провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.). В препаратах естественного ИФ, полученных из лейкоцитов или фибробластов человека, также содержится примесь других цитокинов, которые могут усиливать иммуномодулирующее действие препаратов ИФ.

Рекомбинантные цитокины по своей активности отличаются от медиаторов природного происхождения. Более широкий спектр иммуномодулирующего действия естественного ИФ зависит от высокой степени гликозилирования, которое происходит в процессе естественного синтеза цитокина, и от присутствия в препаратах сопутствующих цитокинов, которые образуются из клеток в процессе культивирования с интерфероногеном. Терапевтический эффект, который наблюдается при использовании ИФ для лечения инфекций, в том числе вирусных, во многом зависит от свойств сопутствующих цитокинов.

На отечественном рынке имеется более 20 лекарственных форм ИФ, предназначенных для различных способов введения.

Интерферон человеческий лейкоцитарный сухой синтезируется лейкоцитами донорской крови в ответ на воздействие вируса-индуктора. Обладает широким спектром антивирусного действия. Применяется для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Противопоказания и побочное действие не установлены. Следует применять с осторожностью у лиц с гиперчувствительностью к антибиотикам и куриным белкам. Применяют путем распыления или закапывания водного раствора в нос. Выпускается в ампулах.

Лейкинферон для инъекций сухой представляет собой комплексный препарат, состоящий из ИФ-α с примесью других цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.). Усиливает экспрессию антигенов ГКГ и все ростки кроветворения. Применяется для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний при острых и хронических

medwedi.ru

инфекциях различной этиологии, для восстановления кроветворения и функциональной активности эффекторных клеток у онкологических больных в процессе цитостатического лечения, для терапии гриппа и других вирусных инфекций. Возможно сочетание с другими иммунокорригирующими препаратами. Противопоказания отсутствуют. Возможно повышение температуры тела на 1–1,5 °С. Основной способ введения внутримышечный. Суточная доза для детей до 1 года 5000 МЕ, для детей старше 1 года, подростков и взрослых — 10 000 МЕ. Выпускается в ампулах по 10 000 МЕ.

Интерферон человеческий лейкоцитарный для инъекций состоит из индивидуальных компонентов ИФ-α. Оказывает иммуномодулирующее, антивирусное и антипролиферативное действие. Применяется для лечения вирусных инфекций, рассеянного склероза, гемобластозов, ювенильного респираторного папилломатоза, солидных опухолей. Противопоказания не установлены. При беременности препарат вводят только по жизненным показаниям. При тяжелых заболеваниях сердца препарат применяют с осторожностью. При введении дозы свыше 500 000 МЕ может появиться гриппоподобный синдром. Дозы и схемы применения зависят от нозологической формы заболевания. Выпускается в ампулах по 100 000–3 000 000 МЕ.

Реаферон — рекомбинантный α-интерферон, синтезируемый в культуре *Pseudomonas sp.* или *E. coli.* Оказывает иммуномодулирующее, антивирусное и противоопухолевое действие. Применяется для лечения вирусных инфекций, онкологических заболеваний, эссенциальной тромбоцитопении, рассеянного склероза. Противопоказан при тяжелых формах аллергических заболеваний, беременности. При парентеральном введении может возникать гриппоподобный синдром, лейко- и тромбоцитопения, при местном введении — воспалительная реакция, при инстилляции — конъюнктивит. Дозы и схемы введения препарата зависят от нозологической формы заболевания. Выпускается в ампулах и флаконах от 500 000 до 5 000 000 МЕ.

Реальдирон для инъекций сухой — человеческий рекомбинантный ИФ-α, синтезируемый культурой *Pseudomonas putida*. Показания, противопоказания, побочное действие такие же, как и у реаферона. Выпускаются также препараты для перорального применения (Липинт), в виде глазных капель (Локферон), капель в нос (Гриппферон), мазей (Интерген, Виферон-мазь), свечей (Свеферон,

Виферон-свечи), в комбинации с гелем (Инфагель) и нормальным иммуноглобулином (Кипферон). В России зарегистрировано несколько видов ИФ зарубежных фирм.

Вэллферон (Wellcome Foundation Ltd., Великобритания) — лимфобластоидный α-n1-ИФ. Синтезируется в культуре клеток *Namalva*. Наполнитель — человеческий альбумин. Обладает иммуномодулирующей, противоопухолевой и противовирусной активностью. Применяется при хронических гепатитах В и С, гемобластозах, Т-клеточных лимфомах кожи, неходжкинских лимфомах низкой степени злокачественности, эссециальной тромбоцитопнии, полицитемии, раке почек, злокачественной меланоме, диссеминированных формах солидных опухолей. Противопоказаниями являются гиперчувствительность, кормление грудью, для больных гепатитами — тяжелые заболевания сердца, нарушения функции печени и почек, цирроз печени в стадии декомпенсации; препарат не следует применять для лечения гепатита у новорожденных. К побочным эффектам относятся гриппоподобный синдром, сонливость, слабость, рвота, потеря аппетита, снижение массы тела, панцитопения, агранулоцитоз. Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных, получающих психотропные средства. Дозы и схемы применения препарата зависят от нозологической формы заболевания. Выпускается во флаконах по 3 и 10 млн МЕ.

Интрон А (Schering-Plough, Ирландия) — рекомбинантный ИФ-α, синтезируемый культурой *E. coli*. Оказывает иммуномодулирующее, противовирусное и антипролиферативное действие. Применяется при лечении ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С и онкологических заболеваний. Противопоказанием является повышенная чувствительность к препарату. К побочным эффектам относятся гриппоподобный синдром, панцитопения, агранулоцитоз, при внутривенном введении препарата — артериальная гипотензия. Дозы и схемы применения зависят от нозологической формы заболевания. Выпускается во флаконах по 3, 5, 10 и 30 млн МЕ.

Роферон-А (Hoffman La Roche Ltd., Швейцария) представляет собой рекомбинантный α-2a-ИФ, синтезируемый культурой *E. coli*. Обладает иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами. Применяется при лечении острых и хронических гепатитов В и С, волосатоклеточного лейкоза, кожной Т-клеточной лимфомы, саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией, рака почки, злокачественной миеломы, хронического миелолейкоза и тромбоцитоза, обусловленного миелопролиферативными

medwedi.ru

заболеваниями. Противопоказаниями являются гиперчувствительность, наличие тяжелого заболевания сердца в анамнезе, тяжелые нарушения кроветворения и функций печени и/или почек, эпилепсия и другие заболевания центральной нервной системы, проведенная ранее терапия иммунодепрессантами, хронический миелолейкоз, при котором предполагается аллогенная трансплантация. К побочным эффектам относятся гриппоподобный синдром, изменение функции печени, головокружение, расстройство зрения, отеки. Дозы и схемы применения зависят от нозологической формы заболевания. Выпускается во флаконах и шприц-тюбиках, содержащих различное количество препарата.

Ребиф 22 (Serono Pharma**,** Италия) — рекомбинантный ИФ-β-1а. Обладает иммуномодулирующим, антивирусным и антипролиферативным свойством. Применяется для лечения рецидивирующего рассеянного склероза. Противопоказан больным прогрессирующим рассеянным склерозом, больным с повышенной чувствительностью к ИФ-β и человеческому альбумину, с тяжелыми депрессивными нарушениями, больным эпилепсией, беременным и лицам до 16 лет. Из общих побочных реакциях наиболее часто возникают гриппоподобный синдром, из местных реакций — покраснение, отек, побледнение кожи. Вводят по 0,5 мл 3 раза в неделю подкожно в течение не более 2 лет.

Авонекс (Biogen, Нидерланды) — рекомбинантный ИФ-β-1а, аналогичный Ребифу 22. К побочным эффектам относятся повышение температуры, слабость, диарея, лейкопения, тромбоцитопения, признаки угнетения центральной нервной системы, образование антител к ИФ.

Помимо различных препаратов ИФ, в медицинскую практику внедрены особые виды цитокинов отечественного производства: **Беталейкин, Ронколейкин** (Санкт-Петербург), **Аффинолейкин** (Пермь) и **Суперлимф** (Москва).

Беталейкин представляет собой лекарственную форму рекомбинантного ИЛ-1β. Препарат усиливает лейкопоэз, восстанавливает костномозговое кроветворение, активирует нейтрофилы, усиливает дифференцировку предшественников иммунокомпетентных клеток, пролиферацию лимфоцитов, синтез цитокинов и антител. Применяется при токсической лейкопении II–IV степени, возникающей при химио- и радиотерапии злокачественных опухолей, и в качестве протектора лейкопоэза при необходимости проведения химиотерапии в условиях лейкопенического фона. Основными

показаниями к использованию препарата являются вторичные иммунодефицитные состояния различного генеза.

Препарат вводят подкожно или внутривенно капельно. В качестве стимулятора лейкопоэза препарат применяют в дозе 15–20 нг/кг массы тела, для иммуностимуляции — 5–8 нг/кг. Курс лечения состоит из 5 ежедневных инъекций или внутривенных инфузий. Продолжительность внутривенного введения составляет 120–180 мин. При необходимости проводят повторные курсы с интервалом 2 нед.

У отдельных больных могут наблюдаться озноб, головная боль, повышение температуры тела. Эти реакции продолжаются в течение 2–3 ч и не являются противопоказанием к продолжению курса лечения. При возникновении особо тяжелых побочных явлений их следует купировать введением парацетамола, анальгина, димедрола или их сочетаний. При крайне редко наблюдаемых выраженных общих, в том числе аллергических, реакциях допустимо применение кортикостероидов. Противопоказанием является индивидуальная непереносимость. Препарат не рекомендуется применять у больных в стадии септического шока и при выраженной лихорадке. Выпускается в ампулах по 50, 500 и 1000 нг. Срок годности 2 года.

Ронколейкин — рекомбинантный ИЛ-2. В качестве солюбилизатора содержит додецилсульфат натрия, стабилизатора — D-маннит, восстановителя — дитиотреитол. Препарат усиливает рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и вспомогательных клеток, активирует ЕК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты.

Ронколейкин применяют в комплексной терапии у взрослых для лечения септических состояний различной этиологии, сопровождающихся иммуносупрессией, а также для лечения рака почки. Препарат вводят внутривенно капельно 1 раз в сутки в дозе от 0,25 до 2 мг. Процедуру осуществляют в течение 4–6 ч. Курс лечения составляет 1–3 введения по 0,5–1 мг препарата с перерывами 1–3 дня. При раке почки за 1 сут до операции вводят внутривенно 0,5 мг препарата однократно. При III стадии рака почки со 2-го дня после нефрэктомии курс лечения включает 5 внутривенных введений по 1 мг через день. При IV стадии и наличии множественных метастазов в легких курс лечения состоит из 10 внутривенных введений по 3 мг препарата через день. Повторные курсы проводят через 1–2 мес при обязательном контроле соотношения субпопуляций лимфоцитов CD4/CD8. Ронколейкин можно сочетать с другими лекарственными препаратами.

medwedi.ru

Во время лечения в отдельных случаях возможны появление кратковременного озноба и повышение температуры тела, которые купируются обычными терапевтическими средствами и не являются противопоказанием к продолжению лечения. Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к ИЛ-2, беременность, аллергия к дрожжам, аутоиммунные и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, беременность. Выпускается в ампулах по 1, 0,5 и 0,25 мг. Срок годности 2 года.

Суперлимф представляет собой естественный комплекс иммунопептидов с мол. массой менее 40 кД с активностью ряда цитокинов (МИФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ТФРβ), которые секретируются лейкоцитами периферической крови свиньи. Препарат стимулирует фагоциты, выработку цитокинов, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию макрофагов и лейкоцитов, синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и пародонта. Препарат обладает антиоксидантной активностью, подавляет развитие воспалительной реакции, стимулирует регенерацию, предупреждает образование грубых рубцов.

Применяется для лечения раневых процессов различной этиологии: гнойных ран, трофических язв, послеоперационных ран с целью профилактики гнойных осложнений. Используется также для лечения травмы глаза и комплексного послеоперационного лечения глаукомы с целью профилактики избыточного рубцевания. Применяется с помощью орошения, инстилляций и инъекций.

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к белкам свиньи и наличие глубоких свищей. Выпускается в лиофилизированном виде в ампулах, содержащих по 0,1 мг активного вещества и 5 мг стабилизатора полиглюкина.

Аффинолейкин представляет собой низкомолекулярную фракцию лейкоцитов человека, содержащую белки Т-клеточного происхождения, способные взаимодействовать с антигенами многих распространенных инфекционных возбудителей (вирус простого герпеса, стафилококк, стрептококк, микобактерии туберкулеза, дрожжеподобные грибы и др.). Аффинолейкин способен восстанавливать иммунореактивность организма к этим видам возбудителей.

Препарат применяется для иммунотерапии глубоких форм острого и рецидивирующего офтальмогерпеса при затяжном течении и присоединении вторичной инфекции. Назначают в дополнение к этиотропным лекарственным средствам взрослым и детям с 4-летнего возраста.

1 ед. препарата соответствует количеству субстанции, приготовленной из 0,5 млрд лейкоцитов донорской крови. Аффинолейкин вводят подкожно по 0,5–2 ед. 1–3 раза в неделю в течение 2–6 нед, его можно вводить одновременно с другими лекарственными средствами.

В редких случаях в ответ на введение препарата может появляться субфебрильная температура, незначительный лимфоцитоз и эозинофилия. Противопоказаний к применению препарата не установлено.

Колониестимулирующие факторы. Получены 3 вида колониестимулирующих факторов: Г-КСФ, М-КСФ и ГМ-КСФ. Они влияют на костно-мозговое кроветворение, восстаналивая количественные и качественные показатели гранулоцитов и макрофагов. Некоторые цитокины (беталейкин, ронколейкин) вводят внутривенно. При внутривенном и даже местном введении цитокинов могут возникать отдельные побочные реакции (повышение температуры, головная боль, местные реакции) и даже синдромы.

Синдромы, возникающие после введения цитокинов	
Синдром	Цитокины
Гриппоподобный синдром	ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, Г-КСФ, ГМ-КСФ
Синдром, имеющий сходство с септическим шоком	ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6
Кахексия	ФНО, ИЛ-6
Синдром повышения проницаемости капилляров	ИЛ-2, ГМ-КСФ, ФНО

На стадии клинических испытаний находятся **Альнорин** (Бердск), приготовленный на основе рекомбинантного ФНОα человека, **Бефнорин** (Бердск) — на основе рекомбинантного ФНОβ и **Арил** (Санкт-Петербург) — на основе рецепторного антагониста ИЛ-1β человека. Проходит испытания **Окталейкин** (Санкт-Петербург), приготовленный на основе рекомбинантного ИЛ-8.

В Российской Федерации зарегистрированы также препараты цитокинов зарубежных фирм: **Пролейкин** — рекомбинантный ИЛ-2 (США), **Нейпоген** — рекомбинантный Г-КСФ (Швейцария) и **Эбермин** — рекомбинантный эпидермальный фактор роста (Куба).

4. Эндогенные иммунорегуляторные пептиды

В медицинской практике применяется несколько препаратов, приготовленных из вилочковой железы и костного мозга животных (свиней, телят). Препараты тимуса способствуют созреванию

medwedi.ru

и дифференцировке Т-клеток, а препараты костного мозга регулируют антителогенез, стимулируют образование антител на высоте максимальной иммунной реакции, влияют также на функцию Т-лимфоцитов, макрофагов и обладают опиатоподобной активностью.

Тактивин — препарат полипептидной природы, получен из вилочковой железы крупного рогатого скота. Применяется при иммунодефицитных состояниях с преимущественным поражением клеточного звена иммунитета. Нормализует количественные и качественные показатели Т-клеточной системы иммунитета, активизирует продукцию цитокинов. Выпускается во флаконах по 1 мл. Вводят подкожно из расчета 40 мкг на 1 $м^2$ поверхности тела 1 раз в день в течение 5–10 дней. Противопоказан при атопической форме бронхиальной астмы, беременности.

Тимолин (Белоруссия) представляет собой полипептидный комплекс, выделенный из вилочковой железы крупного рогатого скота. Стимулирует иммунную систему, регулирует количество Т- и В-лимфоцитов, усиливает фагоцитоз и реакции клеточного иммунитета. Выпускается во флаконах по 10 мг. Водят внутримышечно ежедневно по 5–10 мг в течение 5 дней.

Тимоктин является полипептидным комплексом из вилочковой железы млекопитающих. Обладает свойствами, сходными с биологической активностью тактивина и тимолина. Выпускается во флаконах по 100 мкг. Вводят взрослым из расчета 70 мкг на 1 $м^2$ поверхности тела. Курс лечения состоит из 4–5 ингаляций с 4-дневным интервалом.

Вилозен — лиофилизированный диализат экстракта вилочковой железы крупного рогатого скота. Обладает иммунорегулирующей способностью, стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, подавляет развитие ПЧНТ. Применяют местно, закапывая раствор в нос или в виде интраназальных ингаляций. Назначают препарат при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей (аллергические риносинуситы). Курс лечения 14–20 дней. В первые дни лечения возможны преходящие головные боли и заложенность носовых ходов.

Тимактид. Показания к применению те же, что и у тактивина. Выпускается в виде таблеток, применяют по 1 таблетке через 4 дня 5–7 раз. Курс лечения можно повторить через 1–2 мес. Противопоказаниями являются гиперчувствительность и беременность с наличием резус-конфликта. Из побочных явлений возможны аллергические реакции.

Миелопид и его фракции применяют при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся рецидивирующими гнойными инфекциями. Препараты стимулируют продукцию антител и способствуют восстановлению показателей гуморального звена иммунитета. Противопоказанием является беременность с наличием резус-конфликта. После введения миелопида иногда наблюдаются головокружение, тошнота, повышение температуры и местные реакции. Вводят подкожно 0,003–0,006 г ежедневно или через день. Курс состоит из 3–5 ингаляций. Выпускается во флаконах по 0,003 г.

Фактор переноса. Низкомолекулярная фракция (мол. м. менее 10 кД) экстракта лейкоцитов крови лиц с ГЗТ к туберкулину, кандидину, стафилококку и другим микробным антигенам обладает иммуностимулирующим свойством. Такой препарат, названный H. Lawrence (1955) фактором переноса, выгодно отличается от других лечебных биологических препаратов, он не обладает антигенными свойствами и не вызывает побочных явлений. Имеется большой опыт применения таких препаратов для иммунотерапии инфекционных заболеваний. Хороший лечебный эффект наблюдается при грибковых заболеваниях, бактериальных инфекциях (лепра, туберкулез) и вирусных заболеваниях (герпес, вирусный гепатит, опоясывающий лишай, склерозирующий панэнцефалит, цитомегаловирусная инфекция и др.).

Способность фактора переноса индуцировать ГЗТ нельзя считать полностью доказанной, однако, несомненно, он оказывает выраженное стимулирующее действие на клеточные иммунные реакции, составляющие основу любого вида иммунитета. У таких рецепторных препаратов большое будущее, в настоящее время они применяются в ряде стран (Россия, Чехия, Словакия, Германия, Китай) для иммунотерапии многих патологических состояний (хронические инфекции, онкологические заболевания, иммунодефициты и др.), при которых наблюдается ослабление ГЗТ и клеточного иммунитета.

5. Синтетические иммуностимуляторы

Тимоген применяется при вторичных иммунодефицитных состояниях с комбинированной иммунологической недостаточностью. Противопоказанием является гиперчувствительность, а наиболее частым побочным эффектом — аллергические реакции. Препарат

medwedi.ru

применяют интраназально и внутримышечно. Выпускается в тюбике-капельнице или в ампулах по 1 мл.

Полиоксидоний используется при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся инфекциями различной этиологии. Обладает дезинтоксикационным свойством. Противопоказан при беременности и индивидуальной непереносимости. Хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами. При острых воспалительных заболеваниях взрослым препарат вводят по 6 мг ежедневно в течение 3 дней, далее через день 5–10 инъекций. При хронических процессах полиоксидоний вводят по 6 мг через день (5 инъекций), далее 2 раза в неделю 10 инъекций. Детям при острых воспалительных заболеваниях вводят по 0,1 мг/кг через день (5–7 инъекций), при хронических заболеваниях — по 0,1–0,15 мг/кг 2 раза в неделю (7–10 инъекций). Выпускается в ампулах и флаконах.

Ликопид является производным мурамилдипептида. Активирует фагоцитоз, усиливает синтез цитокинов и антител, стимулирует лейкопоэз. Для профилактики гнойных осложнений назначают по 1 мг в день сублингвально в течение 10 дней, а для лечения осложнений — от 4 до 10 мг в сутки в течение 10 дней. Для лечения папилломатоза шейки матки назначают по 10 мг в день, 3 курса по 1 нед с 2-недельным интервалом между курсами. Противопоказания: беременность, осложненная резус-конфликтом, и аутоиммунные заболевания.

Имунофан — гексапептид с мол. м. 836 Д. Препарат оказывает иммунорегулирующее, дезинтоксикационное и гепатопротективное действие. Применяют для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний. Назначают по 5–10 инъекций каждый день или через день. При цитомегаловирусной и герпетической инфекциях, токсоплазмозе, хламидиозе, пневмоцистозе назначают 1 инъекцию через 2 сут, курс лечения 10–15 инъекций. Противопоказания: беременность, осложненная резус-конфликтом, и гиперчувствительность. Выпускается в ампулах, содержащих по 1 мл 0,005% раствора препарата.

Гепон (Неропит) — синтетический пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Лиофилизированный аморфный порошок. Оказывает иммуномодулирующее, антивирусное и противовоспалительное действие. Применяется для терапии иммунодефицитных состояний, бактериальных, вирусных и грибковых заболеваний. Противопоказания: повышенная чувствительность к гепону, беременность, кормление грудью. Препарат противопоказан также

детям до 14 лет. Назначают в дозе 10 мг внутрь 1 раз в день в течение 1–3 мес или 0,02–0,04% раствор для местной обработки слизистой оболочки и кожных покровов 1 раз в день.

6. Низкомолекулярные иммуностимуляторы микробного и растительного происхождения

Продигиозан — высокомолекулярный липополисахаридный комплекс, выделенный из *Bac. prodigiosum*. Стимулирует Т-систему иммунитета, действие в значительной степени связано с усилением образования цитокинов, в частности ИФ. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания. Препарат противопоказан при поражении центральной нервной системы, острой коронарной недостаточности, инфаркте миокарда.

Пирогенал — липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности *Pseudomonas aeruginosa*. Обладает пирогенным свойством. По характеру действия имеет сходство с продигиозаном. Дозы подбирают индивидуально. Препарат нельзя вводить больным с острыми лихорадочными заболеваниями и беременным. Больным с гипертонической болезнью и диабетом препарат назначают в уменьшенных дозах.

Нуклеонат натрия — натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой гидролизом дрожжей с последующей очисткой. Обладает широким спектором биологической активности. Активирует факторы неспецифической защиты, усиливает процесс регенерации и лейкоцитоза. Принимают внутрь после еды в суточных дозах 1–2 г (в 3–4 приема). Продолжительность лечения 2–3 нед.

Иммуномодуляторы растительного происхождения. Применение лекарственных растений является наиболее древним методом укрепления здоровья и лечения различных заболеваний, в том числе инфекционных. Преимуществами растительных средств являются многогранность их действия, хорошая переносимость, небольшое число осложнений даже после длительного применения препаратов. Фитопрепараты содержат, как правило, комплексы субстанций, благотворно влияющие на обменные процессы, в том числе непосредственно на иммунную систему.

В состав растительных средств входят физиологически активные вещества: алкалоиды, гликозиды, флавоноиды, антрагликозиды, тиогликозиды, эфирные масла, жиры, танин, витамины и др.

medwedi.ru

Кроме общебиологического действия, некоторые растительные препараты способствуют выработке ИФ, обладают лизосомальной активностью, влияют на систему комплемента и активность фагоцитов, нормализуют нарушенные показатели клеточного и гуморального иммунитета.

К лекарственным растениям, обладающим иммуномодулирующими свойствами, относятся женьшень обыкновенный, элеутерококк колючий, препараты заманихи, корень солодки, анис, гвоздика, герань, лаванда, лук, чеснок, редька и многие другие.

7. Эубиотики

Нормальная микрофлора открытых полостей организма является одним из факторов естественной резистентности, обеспечивающих состояние гомеостаза. В микрофлору кишечника входят более 400 разновидностей микроорганизмов. Ее основу (до 90%) составляют анаэробные бактерии.

Состав микрофлоры кишечника у человека сравнительно постоянен, но зависит от питания, образа жизни, климатических условий и других факторов. Микрофлора меняется в неблагоприятную сторону при длительном приеме антибиотиков и химиотерапии, стрессовых и иммунодефицитных состояниях, нарушении экологии и физико-химических барьеров слизистой оболочки кишечника.

Участие нормальной микрофлоры кишечника в механизмах естественной резистентности заключается прежде всего в конкуренции с патогенными микроорганизмами за рецепторы слизистой оболочки кишечника. Прилипание микробов к ней происходит за счет адгезинов (фосфолипидов, полисахаридов, белковых антигенов и др.), расположенных преимущественно на поверхности фимбрий и пилей микробной клетки. Выраженная селективная адгезия и большая скорость размножения представителей нормальной флоры обеспечивают им высокую степень конкурентоспособности. При нарушении количественного и качественного состава микрофлоры потенциально патогенные микроорганизмы могут стать преобладающими и привести к заболеваниям.

Кроме конкурентного вытеснения патогенной флоры, нормальная микрофлора оказывает сильное неспецифическое действие на иммунную систему, прежде всего на лимфоидную ткань кишечника Пробиотики обладают сильным поликлональным свойством,

под влиянием микрофлоры происходят активация системы комплемента и фагоцитоза, усиление выработки IgM, нормальных секреторных антител к антигенам, общим с антигенами патогенной флоры. IgA1 способны фиксироваться на поверхности слизистой оболочки за счет тяжелых цепей, а IgA2 поступают в просвет кишечника и обеспечивают инактивацию патогенов.

Применение эубиотиков в качестве лечебных и профилактических средств рассчитано на стимуляцию всех форм резистентности: конкуренцию с патогенами, колонизацию, иммуностимулирующее действие, синтез веществ антибиотического характера, образование молочной и уксусной кислот, препятствующих размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры, инактивацию щелочной фосфатазы и энтерокиназы, витаминообразование и всасывание витаминов из кишечника.

Стимуляция иммунного ответа осуществляется за счет:
- увеличения фагоцитарной активности лейкоцитов;
- повышения концентрации лизоцима в кишечнике;
- активирования ЕК-клеток;
- нормализации содержания CD3-, CD4-, CD8-клеток и соотношения CD4/CD8;
- увеличения продукции цитокинов: ИЛ-1, 2, 5, 6, 10, ФНОα, ИФ;
- повышения уровня IgM, нормальных антител и секреторного IgA в кишечнике.

Основные механизмы защитного действия эубиотиков проявляются независимо от способа введения препарата (перорального, вагинального, ректального). Многие представители нормальной флоры обладают синергизмом действия, что имеет важное значение для разработки комплексных препаратов.

Препараты-эубиотики готовят из живых представителей нормальной микрофлоры кишечника человека: кишечной палочки (колибактерин, бификол), бифидобактерий (бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, бифилиз), лактобактерий (лактобактерин, ацилакт, ацилол). В последние годы для лечения дисбактериозов в лечебную практику были внедрены отечественные препараты, изготовленные на основе живых непатогенных антагонистически активных представителей рода *Bacillus*: споробактерин, бактиспорин, биоспорин.

При приеме внутрь содержащиеся в препарате живые микроорганизмы быстро заселяют кишечник, способствуя тем самым нормализации биоценоза и восстановлению пищеварительной, обменной

medwedi.ru

и защитной функций желудочно-кишечного тракта. Аналогичен механизм действия этих препаратов и при других способах применения, например вагинальном.

Для всех препаратов-эубиотиков характерны крайне редкие побочные реакции и как следствие отсутствие противопоказаний к их применению. Эубиотики можно применять одновременно с проведением химио- и антибиотикотерапии. Большинство эубиотиков (бифидумбактерин, лактобактерин, ацилакт, бифилиз) применяют с первого дня жизни ребенка.

Производством препаратов из пробиотиков в России занято более 30 предприятий. Для их производства крайне важны вопросы стандартизации производственного процесса и готового продукта. Биопрепараты, выпускаемые разными предприятиями, недостаточно стандартны по количеству живых и погибших клеток, по стабильности препаратов. Во многом это связано с использованием нестандартных питательных сред и ростовых факторов при производстве эубиотиков.

Эубиотики используются также в качестве биологически активных добавок (БАД) к пище. Нередко такие виды пищи рекламируются как универсальные профилактические и лечебные препараты, стимулирующие иммунную систему и защищающие организм от инфекционных заболеваний. Производителям выгоднее и проще регистрировать такие препараты как БАД без длительных клинических испытаний, хотя во многих случаях препараты содержат лечебные дозы эубиотиков. Идет искусственное размывание границ между БАД и лекарственными средствами. Не отрицая ценность БАД, следует настаивать, чтобы БАД, содержащие лечебные дозы эубиотиков, проходили такие же виды экспертизы и испытаний, как классические препараты из нормальной флоры.

7.1. Бифидосодержащие препараты

К бифидосодержащим препаратам относят бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, пробифор, бифилиз, бифидин, бификол, состоящий из бифидобактерий и кишечной палочки (Россия), бифиформ (Дания), линекс, в состав которого входят бифидобактерии, лактобациллы и нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D (Словения), и др. Их действующим началом являются живые бифидобактерии. Они обладают антагонистической активностью против относительно широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, нормализуют деятельность желудочно-

кишечного тракта и улучшают обменные процессы, повышая неспецифическую резистентность организма, препятствуя тем самым формированию затяжных форм кишечных инфекций. При интравагинальном применении бифидосодержащие препараты способствуют нормализации микрофлоры влагалища. Бифидосодержащие препараты нецелесообразно назначать больным с выраженной формой кандидамикоза.

Бифидумбактерин содержит в 1 дозе не менее 10^7 живых *B. bifidum* 1, 791 или ЛВА-3. Применяется для лечения острых кишечных инфекций, профилактики и лечения дисбактериозов желудочно-кишечного тракта различной этиологии у детей с 1-го года жизни и взрослых, лечения хронических воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишок, кишечной дисфункции при раннем переводе детей грудного возраста на искусственное вскармливание, для комплексного лечения детей с сепсисом, пневмонией и другими заболеваниями, а также в акушерско-гинекологической практике.

Препарат в порошке применяют перорально у новорожденных до 3 лет, растворяя препарат в кипяченой воде комнатной температуры, в таблетках — с 3 лет. Бифидумбактерин в порошке следует назначать с осторожностью детям с лактазной недостаточностью. Вагинально препарат применяют в виде орошений, аппликаций и свечей, наружно — для обработки соска и ореолы родильниц. Содержимое флакона (ампулы) растворяют из расчета 5 мл (1 чайная ложка) на 1 дозу препарата. Препарат применяют за 20–30 мин до еды по 3–5 доз 2–3 раза в сутки, грудным детям его можно давать непосредственно перед кормлением. Для обработки соска и ореолы родильниц растворенный препарат наносят стерильным тампоном за 20–30 мин до кормления ребенка в течение 5 дней, тампон оставляют на поверхности молочной железы до начала кормления. В акушерско-гинекологической практике бифидумбактерин разводят водой так же, как и для энтерального применения. Растворенным препаратом смачивают тампон, который вводят интравагинально и оставляют на 2–3 ч, или 1–2 раза в сутки вводят по 1 свече. Лечение продолжают 5–8 дней. Бифидумбактерин выпускается в порошке, таблетках, свечах.

Бифидумбактерин форте представляет собой высушенную микробную массу живых бифидобактерий, иммобилизованных на сорбенте (косточковый активированный уголь). 1 доза препарата содержит не менее 10^7 живых бифидобактерий. Применяется для лечения острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и

medwedi.ru

взрослых. Его следует назначать с осторожностью детям с лактазной недостаточностью. Препарат применяют перорально, запивая водой или молоком, за 30–60 мин до еды, детям от 3 мес до 1 года назначают 2,5 дозы, всем остальным — по 5 доз 2–3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет в среднем 20 дней.

Бифилиз (Вигел) содержит в 1 дозе не менее 10^7 живых бифидобактерий и 10 мг лизоцима. Применяется для профилактики и лечения дисбактериозов желудочно-кишечного тракта различной этиологии у детей с 1-го года жизни и взрослых, острых кишечных инфекций (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции), острых и хронических неспецифических воспалительных заболеваний пищевого тракта. Больные с аллергическими реакциями при приеме бифилиза нуждаются в наблюдении врача. Препарат применяют перорально, запивая водой или молоком, за 30–60 мин до еды, детям до 3-месячного возраста назначают 2,5 дозы, всем остальным — по 5 доз 2–3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет в среднем 24 дня.

7.2. Препараты лактобактерий

К данной группе препаратов относят лактобактерин, ацелакт, ацилол (Россия), гастрофарм (Болгария), линекс (Словения) и др. В их состав входят живые лактобактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий. Лактобациллы нормализуют пищеварительную деятельность желудочно-кишечного, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета. Лактосодержащие препараты нецелесообразно назначать больным с выраженной формой кандидамикоза. Допускается одновременное проведение химио- и антибиотикотерапии.

Лактобактерин сухой содержит в одной дозе не менее 10^7 живых лактобактерий. Таблетка или свеча содержит 1 дозу препарата. Применяется для лечения дисбактериозов различной этиологии у детей, начиная с первых дней жизни, и взрослых всех возрастов, острых кишечных инфекций (острая дизентерия, сальмонеллез, эшерихиоз, вирусная диарея), хронических энтероколитов, неспецифического язвенного колита, а также в акушерско-гинекологической практике для санации половых путей.

Препарат применяют перорально у детей до 3 лет, растворяя таблетки в кипяченой воде комнатной температуры, в таблетках —

с 3 лет за 30–40 мин до еды 2–3 раза в сутки, вагинально — в виде орошений, аппликаций и свечей. Грудным детям при острых воспалительных процессах назначают по 2–3 дозы, детям старшего возраста и взрослым — по 5 доз в течение 14–25 дней. При заболеваниях слизистой оболочки полости рта препарат применяют предпочтительно в таблетированной форме путем сосания или в виде орошений по 4–6 растворенных таблеток либо 5 доз 2–3 раза в течение 14–15 дней. При воспалительных процессах женских половых органов препарат назначают по 5 доз или по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора при приеме внутрь и для местного применения по 2–5 или 5–20 доз в ампулах или флаконах. Аналогичными свойствами обладает **ацелакт** сухой.

Аципол в таблетках представляет собой микробную массу живых ацидофильных лактобактерий, лиофилизированных в среде культивирования и инактивированных прогреванием кефирных грибков. Микробная масса спрессована в таблетки. Одна таблетка содержит не менее 10^7 живых лактобактерий и 0,8 мг полисахарида кефирных грибков. Применяется для лечения дисбактериозов различной этиологии у детей с 3-месячного возраста и взрослых, его можно назначать одновременно с антибиотиками и после курса лечения бактериофагами. При острых воспалительных процессах грудным детям до 6 мес назначают по 1–2 дозы, детям до 1 года — по 2–3 дозы, от 1 года до 3 лет — по 3–4 дозы, детям старшего возраста и взрослым — по 4–10 доз в течение 7–8 дней, при затяжных и рецидивирующих формах заболевания — в течение 14–25 дней.

7.3. Колисодержащие препараты

К данной группе препаратов относят колибактерин, бификол (Россия), биофлор (Израиль), диа-биофлор (Болгария) и другие препараты, в состав которых входят живые бактерии *E. coli*. Лечебное действие препаратов обусловлено антагонистической активностью живых бактерий, а также иммуномодулирующей и адъювантной активностью бактериального ЛПС, стимулирующего специфические и неспецифические механизмы защиты.

Колибактерин сухой. В 1 дозе препарата содержится не менее $6 \cdot 10^9$ живых клеток штамма кишечной палочки М-17, лиофилизированных в среде культивирования с добавлением сахарозо-желатиновой среды или спрессованных в таблетки.

medwedi.ru

Применяется для лечения затяжных форм острых кишечных инфекций, хронических колитов различной этиологии, острых кишечных инфекций в стадии реконвалесценции и дисбактериозов. Противопоказаниями являются специфические и неспецифические язвенные колиты. Не допускается одновременное проведение химио- и антибиотикотерапии.

Препарат применяют перорально с 6-месячного возраста. Непосредственно перед использованием препарат растворяют в кипяченой воде комнатной температуры. Препарат в таблетках применяют с 3 лет за 30–40 мин до еды 2–3 раза в день. При острых кишечных инфекциях, дисфункциях неустановленной этиологии препарат назначают в течение 4–6 нед: детям от 6 мес до 1 года по 2–4 дозы, от 1 года до 3 лет по 4–8 доз, старше 3 лет и взрослым по 6–12 доз. При дисбактериозах, неспецифических и специфических хронических колитах и энтероколитах препарат назначают в течение 1,5–2 мес: детям от 6 мес до 1 года по 2 дозы, от 1 года до 3 лет по 4 дозы, старше 3 лет и взрослым по 6 доз.

Бификол сухой. В 1 дозе препарата содержится не менее 10^7 живых клеток штамма кишечной палочки М-17 и не менее 10^7 живых клеток штамма бифидобактерий *B. bifidum* 1, лиофилизированных в среде культивирования в ампулах во флаконах и спрессованных в таблетки. Применяется для лечения затяжных форм острых кишечных инфекций, хронических колитов различной этиологии, острых кишечных инфекций в стадии реконвалесценции и дисбактериозов. Противопоказаниями являются специфические и неспецифические язвенные колиты. Не допускается одновременное проведение химио- и антибиотикотерапии. Дозы и применение те же, что и у колибактерина.

7.4. Препараты из непатогенных представителей рода Bacillus

К данной группе относят препараты, действующим началом которых являются живые спороносные палочки рода *Bacillus*: споробактерин, бактиспорин, биоспорин (Россия), бактисубтил (Франция) и др. Они обладают антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (в том числе стафилококков, стрептококков и грибов рода *Candida*) и не влияют на представителей нормальной микрофлоры. Они синтезируют комплекс ферментов, стимулируют пищеварение, способствуют лучшему усвоению пищи. Данные препараты следует назначать кратковременно для элиминации патогенных и

условно-патогенных бактерий с последующим применением препаратов из представителей нормальной флоры для полного восстановления нарушенного бактериоценоза. Споровые пробиотики не имеют противопоказаний к применению, одновременное применение антибиотиков и химиопрепаратов нецелесообразно. Показанием к применению споровых пробиотиков являются острые кишечные инфекции, дисбактериозы различного генеза, профилактика гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. В зависимости от характера заболевания препараты применяют перорально (за 30–45 мин до еды), местно и вагинально в виде аппликаций.

Споробактерин. В 1 дозе препарата содержится не менее 1 млрд живых микробных клеток штамма *Bacillus subtilis* 534. Препарат назначают при хирургической инфекции мягких тканей, остеомиелите (при отсутствии крупных секвестров), дисбактериозах различной этиологии, острых кишечных инфекциях, а также для профилактики инфекций при травмах и оперативных вмешательствах. После приема споробактерина в редких случаях возможны озноб, кратковременное повышение температуры тела, тошнота, рвота, потеря аппетита, сыпь. С уменьшением дозы либо с отменой препарата эти явления полностью купируются в течение суток. Препарат следует применять с осторожностью при микробной аллергии. Действие препарата на беременных не изучалось.

Препарат применяют перорально с 6-месячного возраста. При острых кишечных инфекциях препарат назначают 2 раза в день в течение 5–7 дней: детям от 6 мес до 1 года по 0,5 дозы, детям старше 1 года по 1 дозе, взрослым по 1–2 дозе. При дисбактериозах кишечника препарат вводят 2 раза в день в течение 10–20 сут: детям от 6 мес до 1 года по 0,5 дозы, детям старше 1 года по 1 дозе, взрослым по 1–2 дозе. При лечении хирургической инфекции мягких тканей рану предварительно обрабатывают гипертоническим раствором натрия хлорида (10%), или глюкозы (40%), или мочевины (10–30%), затем используют споробактерин местно в виде промываний и перевязок 2 раза в сутки. Для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде препарат применяют перорально по 1 дозе 2 раза в день в течение 5–7 дней после операции или травмы.

Бактиспорин. В 1 дозе препарата содержится не менее 1 млрд живых микробных клеток штамма *Bacillus subtilis* 3Н. Препарат назначают при острых кишечных инфекциях, в том числе острой дизентерии, сальмонеллезах и др., дисбактериозах различного

medwedi.ru

генеза, в том числе осложненных аллергодерматозом и пищевой аллергией, бактериальных вагинозах, для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. После приема препарата в редких случаях возможны озноб, кратковременное повышение температуры тела, тошнота, рвота, потеря аппетита, сыпь. С уменьшением дозы либо с отменой препарата эти явления полностью купируются в течение суток. Препарат следует применять с осторожностью при микробной аллергии. Действие препарата на беременных не изучалось.

Препарат применяют перорально с 6-месячного возраста 2–3 раза в день. При острых кишечных инфекциях препарат назначают 2 раза в день в течение 5–7 дней: детям от 6 мес до 1 года по 0,5 дозы, детям старше 1 года по 1 дозе, взрослым по 1–2 дозе. При дисбактериозах кишечника и аллергодерматозах препарат назначают 2 раза в день в течение 10–20 дней: детям от 6 мес до 1 года по 0,5 дозы, детям старше 1 года по 1 дозе, взрослым по 1–2 дозе. При бактериальном вагинозе препарат назначают перорально по 1 дозе 2 раза в день и вагинально в виде орошений и аппликаций с экспозицией 6–12 ч по 1 дозе 1 раз в день в течение 5–10 дней. Для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде препарат применяют перорально по 1 дозе 2 раза в день в течение 5–7 дней после операции или травмы.

Биоспорин. В 1 дозе препарата содержатся живые микробные клетки штаммов *Bacillus subtilis* 3 и *Bacillus licheniformis* 31. Препарат назначают при лечении острых кишечных инфекций, в том числе острой дизентерии, сальмонеллезов и др., долечивании реконвалесцентов после этих инфекций, дисбактериозах различной этиологии, в гинекологической практике для лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза (после окончания курса антибактериальной терапии), для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

Препарат применяют перорально с 1 года 2–3 раза в день. При острых кишечных инфекциях препарат назначают в течение 5–7 дней: детям от 1 года и старше по 1 дозе 2 раза в день, взрослым по 2 дозы 3 раза в день. Долечивание реконвалесцентов после острых кишечных инфекций проводят 2–3 раза в день в течение 5 дней, по показаниям до 2 нед: детей от 1 года и старше — по 1 дозе 2 раза в день, взрослых — по 2 дозы 3 раза в день.

При дисбактериозах кишечника препарат назначают 2 раза в день в течение 10–14 дней: детям от 1 года и старше по 1 дозе, взрослым

по 2 дозы. В гинекологической практике для лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза препарат назначают перорально по 2 дозы 2 раза в день и вагинально в виде орошений и аппликаций с экспозицией 6–12 ч по 2 дозы 1 раз в день в течение 5–10 дней. Для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде препарат применяют перорально по 2 дозы 2 раза в день в течение 5–7 дней до операции и по 2 дозы 2 раза в день в течение 10 дней после операции.

medwedi.ru

34 ГЛАВА НЕТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОТЕРАПИИ

Кроме иммунобиологических препаратов, для иммунокоррекции применяют разнообразные растительные экстракты, витамины, микроэлементы и др. Наряду с традиционными методами иммунокоррекции и иммуномодуляции существуют нетрадиционные (альтернативные) методы. Это преимущественно физиотерапевтические воздействия на организм или действие различных физических и химических факторов на кровь in vitro. Для этих целей применяют электрические и электромагнитные поля и токи, ультразвук, аэроионы, тепло и холод, ионизирующую радиацию и различные комбинированные методы воздействия. В качестве объекта действия факторов может быть организм в целом или отдельные его части, например тимус, селезенка или другие органы и системы. Действие факторов на иммунную систему происходит не только через лимфоидную систему, но и через другие системы и органы.

Рефлексотерапия предполагает существование акупунктурных точек, связанных с органами иммунной системы, в частности с тимусом, а также с гипоталамусом и щитовидной железой, оказывающих неспецифическое влияние на иммунную систему.

Психотерапевтические методы оказывают нейроиммуномодулирующее действие. Для этой цели применяют различные способы релаксации, гипноза, имидж-терапии, методы сенсорного воздействия (музыкотерапия, фото- и ароматерапия). Механизмы стрессорного воздействия на иммунную систему изучены недостаточно. Предполагается, что высокий уровень тревоги, проявляющийся клинически, подавляет функцию иммунной системы, а субклинический уровень тревоги стимулирует иммунные реакции. В последнем случае происходит увеличение количества фагоцитов, ЕК-клеток, Т-хелперов, концентрации цитокинов и др., т.е. появляются признаки адаптационного синдрома — готовности организма отвечать на неблагоприятные факторы.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции (обработка крови вне организма) основаны на различных видах технологии: центрифужной, мембранной, сорбционной, электромагнитной, преципитационной,

химической и др. Наиболее активными (в плане иммуномодуляции) являются плазмаферез и лейкоцитоферез.

Используются специфические аффинные сорбенты, содержащие антигены или антитела, например антитела к токсинам при лечении инфекционных заболеваний, острых отравлений, эндогенной интоксикации и др. Применяются также сорбенты, содержащие стафилококковый А-белок и другие рецепторы, комплементарно связывающие удаляемые из крови вещества, при лечении наркомании, токсикомании, алкоголизма, аутоиммунных, злокачественных заболеваний и др.

Сорбционные методы: плазмосорбция (отдельно или в сочетании с плазмаферезом), лимфосорбция с дренажем грудного лимфатического протока, редко с использованием ксеноперфузии печени и селезенки животных, преимущественно свиней, и ликворосорбция (сорбция веществ из цереброспинальной жидкости при перфузии конечной цистерны головного мозга).

Диализные методы и методы фильтрации. Гемодиализ и лимфодиализ основаны на принципе переноса через полупроницаемую мембрану низкомолекулярных соединений из циркулирующей крови в диализующий раствор. К этой же группе методов относятся ультрафильтрация и гемофильтрация, плазмодиализ с помощью аппарата «искусственная почка» и гемоксигенация.

Гравитационные методы гемоиммунокоррекции

Плазмаферез. Метод используется для замены плазмы крови больного препаратами крови или кровезаменителями. Является самым распространенным методом экстракорпоральной иммунокоррекции. Используется в клинике внутренних болезней при различного рода интоксикациях экзогенного и эндогенного происхождения, при инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Применяется с целью удаления микроорганизмов и токсинов, циркулирующих иммунных комплексов аутоантител, цитокинов и других нежелательных биологически активных веществ. По технологическим особенностям метод разделяется на седиментационный, центрифужный, мембранный, комбинированный.

Цитаферез. Метод основан на экстракорпоральном выведении отдельных клеточных компонентов крови с заменой их препаратами крови или кровезаменителями.

medwedi.ru

В практике используются также: методы крио-, термопреципитации, кислотной преципитации, основанные на селективном удалении из плазмы циркулирующих иммунных комплексов, криоглобулинов, модифицированных липопротеинов и др.; методы фотомодификации крови, основанные на воздействии на кровь вне организма или в сосудистом русле ультрафиолетовым или инфракрасным спектром излучения; методы лазерной гемоиммунокоррекции, магнитной гемотерапии и др; электрохимические методы; аутогемотрансфузионная иммуномодуляция.

35 ГЛАВА ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ

Различия в устойчивости людей к инфекционным заболеваниям связаны с климатическими условиями, эпидемиологической ситуацией в регионах, наличием эндемичных по отдельным инфекциям территорий, действием демографических, генетических и других факторов. Нестабильность эпидемической обстановки, природные, социальные и биологические факторы, действующие в разных регионах, диктуют необходимость дифференцированного подхода к проведению профилактических мероприятий по снижению инфекционной заболеваемости на разных территориях страны. Такой же подход должен использоваться внутри территорий для вакцинации определенных групп лиц и отдельных людей. На необходимость такого подхода указывают результаты многочисленных исследований. В практике не применяются индивидуальные схемы вакцинации, не говоря уже об использовании каких-либо индивидуальных вакцин. Календарь прививок с усредненными дозами вакцин и жесткие правила вакцинопрофилактики по эпидемиологическим показаниям уравнивают условия иммунизации большинства граждан и рассчитаны на среднего по иммунологической реактивности человека.

Индивидуализация вакцинации — применение различных средств и методов вакцинации для создания достаточного иммунитета у каждого прививаемого человека. Решение проблем индивидуализации вакцинации в значительной степени ускорилось бы, если бы мы заранее знали степень чувствительности каждого человека к отдельным инфекциям и силу иммунного ответа на конкретные антигены. Надежных методов определения такой чувствительности пока нет.

Иммунная антиинфекционная устойчивость находится под полигенным контролем, она складывается из двух систем резистентности: неспецифической и специфической. Первая система включает неспецифические факторы иммунитета и контролируется преимущественно генами, не связанными с ГКГ. Вторая система обеспечивает развитие приобретенного иммунитета, связанного с образованием антител и эффекторов клеточного иммунитета. Эта

medwedi.ru

система имеет свой генетический контроль, зависящий от генов ГКГ и их продуктов.

Существует тесная связь между чувствительностью человека к отдельным видам инфекций и наличием или отсутствием у него определенных продуктов генов, расположенных в локусах A, B и C I класса и локусах DR, DQ DP II класса системы HLA (табл. 37). При прямой ассоциации относительный риск заболеть той или иной инфекцией возрастает в несколько раз. Например, недостаточно напряженный иммунитет к кори связан с наличием HLA A10, A28-, B15-, B21-маркеров, а уровни относительного риска заболевания соответственно этим маркерам составляют 3,2; 2,3; 3,4 и 4,0. Присутствие отдельных антигенов гистосовместимости отрицательно сказывается на течении инфекции. У лиц, в генотипе которых имеются антигены HLA A2, B7, B13, Bw35, DR2 и особенно их сочетания, корь протекает тяжелее по сравнению с людьми, имеющими антигены HLA A1, B8, Cw1, DR3 и их сочетания.

Механизмы действия антигенов гистосовместимости, присутствие которых увеличивает риск возникновения заболевания, неизвестны. Предполагается, что структура некоторых микробных антигенов имеет сходство со структурой продуктов генов ГКГ (гипотеза мимикрии), что ослабляет иммунный ответ против возбудителей инфекционных заболеваний.

Таблица 37. Инфекции и HLA

Инфекции	Ассоциация с заболеванием	
	прямая	обратная
Лепра	A10, A1, B8, B14, B17, B7, Bw40, B40, DR2, DR1, DR8	A2, Aw19, DR4, DRw6
Туберкулез	B5, B14, B27, B8, B15, A28, Bw35, Bw49, B27, B12, Cw5, DR2	Bw40, Bw21, Bw22, Bw44, B12, DRw6
Сальмонеллез	A2	
Инфекции, вызванные *Staph. aureus*	DR3	DR1, DR2, Bw35
Малярия		Bw35, A2, Bw17
Корь	A10, A28, B15, B21	
ВИЧ-инфекция (прогрессирование)	B35, A1, B8, DR3	B27
Гепатит B (персистенция)		DRB1∗1302
Гепатит C (персистенция)		DR5

Существование обратной ассоциации, когда высокий уровень отдельных антигенов гистосовместимости сочетается с высокой степенью устойчивости к инфекционному агенту, можно объяснить тем, что эти антигены гистосовместимости могут быть продуктами Ir-генов, от которых зависит сила иммунного ответа на конкретные антигены.

Известно, что разные люди неодинаково реагируют на одну и ту же вакцину. Для каждой вакцины существуют группы людей с сильной и слабой иммунной реактивностью. Основная масса людей занимает среднее положение. Сила иммунного ответа на конкретный антиген зависит от многих факторов, прежде всего от состава вакцин, функционального состояния организма и его генетических особенностей, связанных с системой ГКГ. Гены этого комплекса обеспечивают образование в организме антигенов гистосовместимости, способных связываться с экзоантигенами.

Любой антиген (бактерии, вирус, крупномолекулярный антиген) после фагоцитоза (пиноцитоза) подвергается внутриклеточному расщеплению ферментами фаголизосом. Образующиеся отдельные пептиды экзоантигена взаимодействуют с образующимися в клетке продуктами генов гистосовместимости и в таком виде представляются Т-клетками (Т-хелперам, Т-киллерам). Недостаток антигенов гистосовместимости, способных связываться с экзоантигеном, ведет к снижению уровня иммунного ответа.

Кроме генетических, на силу иммунного ответа влияют фенотипические особенности организма, приобретенные им во время жизни. Важное значение имеют различные виды иммунопатологии, особенно иммунодефицитные состояния. Свойства антигена и генотипические особенности организма являются основными факторами, определяющими интенсивность иммунных реакций. Демографические, природные, профессиональные факторы также оказывают влияние на уровень иммунного ответа у людей. У лиц с IV группой крови чаще наблюдается недостаточность Т-системы, что повышает риск возникновения инфекций. У лиц с I и III группами крови наблюдаются более низкие титры противодифтерийных и противостолбнячных антител.

Для многих инфекций определен защитный титр антител, обеспечивающий устойчивость к заражению у большинства привитых (табл. 38). Защитный титр, естественно, является относительным понятием: титры ниже защитного могут играть существенную роль в антиинфекционной резистентности, а высокие титры антител не являются абсолютной гарантией защиты.

medwedi.ru

Таблица 38. Защитные и максимальные титры антител у привитых

Инфекция	Титр антител после вакцинации		Методы определения антител
	защитный	максимальный	
Дифтерия	1:40	≥1:640	РПГА
Столбняк	1:20	≥1:320	РПГА
Коклюш	1:60	≥1:2560	РА
Корь	1:10	≥1:80	РНГА
	1:4	≥1:64	РТГА
Паротит	1:10	≥1:80	РПГА
Краснуха	1:20	≥1:320	РТГА
Полиомиелит	1:8	≥1:256	РН
Гепатит В	0,01 МЕ/мл	≥10 МЕ/мл	ИФА
Клещевой энцефалит	1:20	≥1:60	РТГА

Для некоторых видов вакцин не удается установить защитный титр. С другой стороны, уровень циркулирующих антител может не отражать степень защиты организма от инфекций, так как, кроме гуморального иммунитета, в любой антиинфекционной резистентности важное значение имеют клеточная устойчивость, клеточный иммунитет. Для большинства инфекций, защита против которых обусловлена клеточными факторами (туберкулез, туляремия, бруцеллез и др.), защитные титры клеточных реакций при вакцинации не установлены. Лица, плохо реагирующие на одну вакцину, могут хорошо отвечать на другую вакцину.

Любой крупномолекулярный антиген, используемый для приготовления вакцины, содержит несколько таких детерминантных групп. Каждая из них вызывает свой иммунный ответ. Иммунная реакция на вакцину является по существу суммой ответов на пептиды, в связи с чем различия между группами, сильно и слабо реагирующими на вакцину, сглажены. Еще более сложная мозаика иммунных ответов возникает при введении комплексных вакцин, направленных на профилактику нескольких инфекций одновременно.

Основанием для разработки системы индивидуальной вакцинации являются необходимость защиты слабореагирующих лиц и нецелесообразность излишней иммунизации. Слабо реагирующие на вакцину люди составляют 3 группы.

- Лица с различными видами патологии, особенно с иммунологической недостаточностью. Дети с клиническими признаками иммунных расстройств (инфекции, аллергия и др.) чаще слабо реагируют на иммунизацию коревой вакциной и ревакцинацию АКДС-вакциной.
- Слабоиммуногенные вакцины (гангренозный анатоксин перфрингенс, дизентерийные вакцины, паротитная вакцина, гриппозные вакцины и т.п.) вызывают низкий иммунный ответ у большинства людей.
- Среди лиц, иммунизированных высокоиммуногенными вакцинами, всегда примерно 5% составляют рефрактерные люди. Кроме того, около 10% лиц слабо реагируют на отдельные виды вакцин.

Вторая сторона проблемы — излишняя иммунизация. В связи с постоянной циркуляцией возбудителей некоторых инфекций происходит естественная иммунизация людей без вакцинации. Некоторые из них имеют высокий исходный титр антител и не нуждаются в первичной вакцинации. Другие лица дают очень высокие титры антител при первичной вакцинации и не требуют ревакцинации.

Среди вакцинированных всегда можно выделить группу людей (15–20%) с очень высоким уровнем антител. Гипериммунизация возникает главным образом при ревакцинации, которая требуется в соответствии с инструкцией по применению для большинства коммерческих вакцин. При интенсивном образовании антител ревакцинация является излишней и нежелательной. Лица с высоким уровнем предшествующих антител плохо реагируют на ревакцинацию, у некоторых из них происходит его снижение.

Высокий уровень предшествующих антител может инактивировать вводимый антиген, подавлять приживление вакцинных штаммов при введении живых вакцин против кори, паротита, краснухи, полиомиелита и других живых вакцин. Интенсивные реакции антиген–антитело способствуют возникновению аллергических реакций. Таким образом, с точки зрения целесообразности медицинской этики и экономичности избыточная иммунизация является неоправданной.

В идеале желательно знать потенциальный уровень иммунологических возможностей человека до вакцинации. Существуют методы математического прогнозирования иммунологической эффективности ревакцинации, основанные на иммунологическом мониторинге больших коллективов. Однако проблема прогнозирования

medwedi.ru

развития иммунитета на вакцину у отдельных людей практически не разрабатывается. Трудности такого прогнозирования заключаются в том, что иммунный ответ на вакцину всегда конкретен, организм неодинаково реагирует на разные вакцины. Кроме того, на состояние и развитие иммунитета влияют многие неспецифические факторы, например питание, возраст, окружающая среда и др.

Существует несколько способов определения показателей, по которым можно судить об иммунологической потенции организма. Эти тесты могут быть специфическими, связанными с конкретным антигеном (вакциной), или неспецифическими, характеризующими состояние неспецифических факторов иммунитета. Среди них наиболее существенными являются:

- Оценка иммунного статуса прививаемого по содержанию в крови иммуноглобулинов, количеству иммунокомпетентных клеток и их соотношению и функциональной активности. Эти показатели имеют относительно низкую ценность, так как их колебания очень значительны как у здоровых, так и у больных с различными видами патологии.
- Определение содержания медиаторов клеточного взаимодействия, особенно провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.). Существует обратная корреляция между уровнем провоспалительных цитокинов в крови пациентов до введения вакцин и титрами циркулирующих антител, образующихся после вакцинации.
- Типирование клеток по антигенам гистосовместимости I и II классов. Иммунный ответ на все антигены, в том числе и антигены вакцин, ассоциирован с наличием у иммунизируемых соответствующих сочетаний антигенов гистосовместимости I и II классов. Большой разброс по интенсивности иммунного ответа на вакцину связан с разнообразием аллелей в системе HLA у привитых. Интенсивность иммунного ответа зависит также от степени экспрессии антигенов гистосовместимости на клетках.
- Оценка гуморального иммунитета по уровню специфических антител. До годовалого возраста в крови детей сохраняются материнские антитела, которые могут тормозить развитие иммунного ответа на вакцины. Предварительное определение уровня материнских антител у невакцинированных детей может служить основой для подбора доз и схем введения вакцин.

Аналогичный подход может быть использован для прогнозирования иммунного ответа у ранее вакцинированных детей и взрослых, хотя в этом случае интенсивность ответа будет зависеть не только от титров циркулирующих антител, но и уровня иммунологической памяти.

- Оценка клеточного иммунитета по реакциям in vitro или in vivo (по кожным пробам на повышенную чувствительность замедленного типа). Тестирование иммунокомпетентных клеток на их способность участвовать в специфических реакциях клеточного иммунитета может дать более точную информацию о потенциальной возможности организма реагировать на конкретную вакцину. К сожалению, нет достаточно простых методов тестирования клеточного иммунитета in vitro, все они являются весьма трудоемкими.

Прививочный анамнез, возраст и другие неспецифические факторы не являются достаточными критериями для оценки специфической защищенности конкретных людей. В качестве основных показателей специфического антиинфекционного иммунитета могут быть использованы серологический анализ и анализ состояния клеточного иммунитета к конкретному возбудителю. Важно, чтобы серологический анализ и оценка состояния иммунной системы проводились стандартными методами и тест-системами, прошедшими все стадии регистрации. В настоящее время серологический скрининг является основным инструментом для объективной оценки состояния антиинфекционного иммунитета в коллективах. Принцип предварительного скрининга применяется в группах риска по дифтерии, гепатиту В и другим инфекциям.

Оценку иммунитета можно проводить после первичной иммунизации или на любой стадии вакцинации. Это позволяет определить необходимость дальнейшей иммунизации, отмены вакцинации или, наоборот, принять меры по усилению иммунного ответа у прививаемого.

Для оценки гуморального иммунитета используют два параметра: защитный титр и верхний титр, превышать который с помощью повторной вакцинации нецелесообразно. Установить верхний уровень антител значительно труднее, чем защитного титра. В качестве верхнего уровня могут быть использованы верхние значения титров, определенных для каждой вакцины. Все данные иммунологических исследований должны быть внесены в карты иммунизации всех вакцинируемых. Это будет основой для принятия

medwedi.ru

вакцинологом и клиническим иммунологом решения о применении индивидуальной иммунизации.

Пока нет условий для организации службы прогнозирования силы иммунного ответа перед первичной вакцинацией и определения уровня антител после первичной вакцинации у всех вакцинируемых. В первую очередь принципы индивидуальной вакцинации следует распространить на группы риска. В группы риска включаются больные с острыми и хроническими заболеваниями (частые ОРВИ, болезни сердечно-сосудистой системы, заболевания крови, эндокринной системы, неврологические заболевания и др.), больные аллергией, больные с иммунодефицитами (врожденные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, лучевая, лекарственная иммуносупрессия и др.), беременные, медицинские работники, организованные контингенты домов престарелых лиц, домов ребенка, интернатов и др., беженцы, выезжающие за рубеж.

Индивидуализация вакцинации крайне важна для лиц с различными заболеваниями: иммунодефицитами, аллергией, злокачественными новообразованиями и др. К сожалению, селективная вакцинация этих групп ограничена рамками требований календаря прививок, различных положений и инструкций, отступление от которых влечет за собой юридическую ответственность в случае возникновения поствакцинальных осложнений.

В практике здравоохранения имеются отдельные варианты однонаправленных вакцин, многие вакцины выпускаются в дозах, рассчитанных раздельно для детей и взрослых, некоторые препараты содержат уменьшенное количество антигена и применяются для плановой возрастной иммунизации (вакцины АДС-М, АД-М), для вакцинации недоношенных и ослабленных детей (вакцина БЦЖ-М). К сожалению, на этом селективные способы вакцинации заканчиваются.

Индивидуальных вакцин для профилактики инфекционных заболеваний нет, хотя постоянно предпринимаются попытки использовать аутовакцины в практике лечения хронических инфекционных болезней. Они не являются истинными вакцинами, так как применяются в лечебных целях. Такие вакцины готовят преимущественно из патогенов, выделенных у конкретных больных. Несмотря на хороший лечебный эффект, такие вакцины не производят в связи с большими технологическими трудностями и нерентабельностью государственного контроля их качества.

Идея использования индивидуальных вакцин для лечения многих инфекционных заболеваний кажется крайне привлекательной. При введении таких вакцин иммунный ответ направлен на весь спектр антигенов возбудителя, персистирующего в организме, а формирующийся иммунитет является наиболее полным и стойким. Это же касается групповых вакцин, пригодных для иммунизации отдельных групп людей, сходных по генотипическим и фенотипическим признакам.

Конечно, разработка индивидуальных и групповых вакцин требует определенных условий и значительных материальных затрат. Сейчас об этом можно рассуждать только теоретически, хотя в недалеком будущем такие вакцины, вероятно, будут созданы.

В заключение следует отметить, что проблема индивидуализации касается не только вакцин, но и других иммунобиологических препаратов и прежде всего различных иммуномодулирующих средств, широкое и стандартное применение которых при многих заболеваниях недостаточно аргументировано.

medwedi.ru

36 ГЛАВА

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ

Инфекции остаются одной из главных причин преждевременной смертности населения. В России ежегодно регистрируется около 35 млн инфекционных заболеваний, а прямые и косвенные потери от них составляют 20 млрд руб. Вакцинация способна в значительной степени сократить эти потери, а главное, сохранить жизни миллионам людей. При оценке результатов специфической иммунопрофилактики принимаются во внимание не только эпидемиологические данные, но и экономическая выгода такой профилактики.

Для включения той или иной инфекции в расширенную программу иммунизации ВОЗ учитываются массовость заболеваний, степень снижения заболеваемости с помощью вакцинации и экономическая эффективность вакцинопрофилактики. О высокой экономической отдаче мероприятий по вакцинации свидетельствует тот факт, что все затраты по искоренению оспы, проводимые по программе ВОЗ во всем мире, окупились в течение 1 мес после исчезновения этого грозного заболевания. По мнению ВОЗ, ликвидация полиомиелита является важнейшим экономическим приоритетом для всех стран мира, так как продолжение вакцинации больших контингентов населения сопряжено с огромными финансовыми затратами.

Для оценки экономического эффекта от вакцинации наиболее часто используют критерий выгоды (прибыли). Он вычисляется как отношение затрат на вакцинацию к предотвращенным затратам, т.е. ко всем затратам, связанным с лечением заболеваний невакцинированных людей.

Цена полного цикла иммунизации ребенка в рамках календаря прививок в США составляет 25 долларов США, что значительно меньше стоимости лечения детей, страдающих от инфекций, которые можно предотвратить вакцинацией. Экономическая выгода от вакцинации бывает выше при высоком уровне заболеваемости. Немаловажное значение имеют стоимость вакцинации и цена вакцины. Цены на отдельные вакцины различаются в 100 раз.

Принцип расчета экономической эффективности вакцинации может быть ретроспективный, основанный на данных проведенных мероприятий по вакцинопрофилактике, или перспективный при моделировании ситуации с использованием ранее установленных характеристик. При этом учитываются многие демографические (численность населения, смертность и др.), эпидемиологические (заболеваемость, охват населения прививками и др.), иммунологические (напряженность иммунитета, схемы вакцинации и др.), клинические (длительность, тяжесть заболевания и др.) и стоимостные (стоимость вакцинации, лечения и др.) показатели.

При определении экономической эффективности вакцинации необходимо учитывать конкретные условия страны и территории, характер инфекции, вид вакцины, способ ее введения, стоимость самой вакцины и медицинских услуг, затраты на лечение и уход за заболевшими и лицами с поствакцинальными осложнениями, оплату больничных листов и содержания инвалидов, различные косвенные потери, связанные с летальными исходами, и другие характеристики и показатели.

Существует несколько способов определения экономической эффективности вакцинации. В зависимости от поставленной задачи могут быть подсчитаны стоимость снижения затрат, обусловленного эффектом вакцинации, денежное соотношение затрат и выгоды, влияние вакцинации на медицинские и социальные показатели (улучшение здоровья, продление жизни человека и др.). В целом экономическая выгода от вакцинации перекрывает расходы, связанные с вакцинацией, в несколько и даже десятки раз.

Несомненный экономический эффект дает применение комбинированных (комплексных) вакцин. В США соотношение выгода/затраты при использовании трехкомпонентной вакцины (корь, паротит, краснуха) составляет 14,4 доллара на 1 затраченный на вакцинацию доллар. При использовании моновакцин это соотношение составляет соответственно виду вакцины 11,9, 6,7 и 7,7 доллара. Однако следует отметить, что стоимость контроля и потери от брака у комплексных вакцин могут быть выше, чем у моновакцин.

Предполагается, что при условии, если процент серонегативных лиц превышает 50, то вакцинация только серонегативных лиц, выявляемых с помощью лабораторных методов, экономически выгоднее по сравнению со сплошной вакцинацией без предварительного лабораторного обследования. Наиболее экономически

medwedi.ru

приоритетными группами населения для вакцинации являются группы риска и лица в организованных коллективах.

С точки зрения экономической выгоды предпочтительно местное производство иммунобиологических препаратов, но и в этом случае необходимо проводить расчеты, доказывающие, что закупка зарубежных препаратов будет дороже по сравнению с затратами на производство и применение этих препаратов (стоимость сырья, материалов, медицинских услуг, лечение осложнений, оплата больничных листов, косвенных потерь, связанных с летальными исходами, и др.).

Принципы определения экономической эффективности иммунотерапии аналогичны принципам оценки экономической выгоды вакцинопрофилактики. Сравнительная экономическая оценка расходования средств, которые тратятся на профилактику инфекционных заболеваний и иммунотерапию, оказывается не в пользу иммунотерапии. Кроме того, иммунотерапия не дает такого надежного и длительного иммунитета, как иммунопрофилактика.

37 ГЛАВА

ЭТИКА ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ

Прогресс в медико-биологической науке и мощное развитие клеточной, генной и молекулярной инженерии привели к созданию принципиально новых биологических препаратов (рекомбинантных вакцин и цитокинов, ДНК-вакцин, моноклональных антител и др.), введение которых людям требует четкого правового и этического регулирования. При вакцинопрофилактике этические медицинские проблемы встают особенно остро.

Вакцинация является распространенной формой медицинского вмешательства и совершается не для лечения больных или диагностики заболевания, она проводится для профилактики возможных инфекций у здоровых людей, в том числе у детей. В связи с этим вопросы права и этики вакцинации, особенно массовой вакцинации, являются чрезвычайно важными этическими проблемами в медицине.

Основы биоэтики были заложены в Нюрнбергском кодексе (1947). Основной мотив кодекса: запрещается проводить медико-биологические исследования на людях, если решение поставленной проблемы не является слишком важной для человечества. Главные положения биологической и медицинской этики описаны в Хельсинкской декларации (1964) с дополнениями, сделанными в Токио (1975) и Венеции (1983), и в Европейской конвенции по биоэтике (1997).

Во многих странах накоплен богатый опыт по разработке и соблюдению этических норм в проведении биомедицинских исследований, который нашел отражение во многих национальных и международных рекомендациях. Опубликованы специальные международные рекомендации по вопросам этики в эпидемиологии. Главный тезис всех этих документов: человек является хозяином своего тела, здоровья и жизни. В связи с этим представление о том, что превыше всего всегда являются интересы общества, должно быть пересмотрено.

Строгое соблюдение этических норм в государстве возможно только при наличии хорошей правовой основы. В новой России

medwedi.ru

правовые основы вакцинопрофилактики нашли отражение в Конституции Российской Федерации, согласно которой Российская Федерация является демократическим и правовым государством, а высшей ценностью в ней является человек, которому гарантируется его права и свобода (статьи 1, 2, 15, 17). В части 3 статьи 55 Конституции Российской Федерации сказано, что права и свободы человека могут быть ограничены федеральным законом в той мере, в которой это необходимо в целях защиты основ конституционного строя, нравственности, здоровья, прав и законных интересов других лиц, обеспечения обороны страны и безопасности государства.

Правовая основа, закрепленная Конституцией Российской Федерации, нашла развитие в ряде законов, изданных в России: «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (1991); «О защите прав потребителей» (1992); «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (1993); «Об обжаловании в суде действий и решений, нарушающих права и свободы граждан» (1993), «Закон о лекарственных средствах» (1998), закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека» (1998). В законах подчеркивается приоритет прав и свобод гражданина, ответственность органов государственной власти, организаций и должностных лиц за обеспечение прав граждан в области охраны здоровья и необходимость пресечения неправомерных действий, ведущих к нарушению прав и свободы человека.

В критических ситуациях интересы общества ставятся выше интересов отдельных людей. Например, при эпидемии особо опасных инфекций проводятся мероприятия с вмешательством в права неприкосновенности личности и частной жизни. Вакцинация в какой-то мере также является чрезвычайной мерой. При антропонозных инфекциях человек является источником распространения возбудителя заболевания и представляет угрозу для других членов общества. В связи с этим вакцинация людей против некоторых инфекций и проведение принудительных профилактических мер по изоляции больных от окружающих людей являются оправданными для сохранения здоровья других членов общества. Важно, чтобы все действия принудительного характера были определены законом государства.

Можно выделить 3 вопроса, наиболее важных с точки зрения соблюдения прав человека и медицинской этики в области иммунопрофилактики и иммунотерапии.

1. Качество медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП), условия их производства, свойства МИБП, государственный контроль за их качеством.
2. Испытание новых МИБП на животных и людях.
3. Применение МИБП в медицинской практике.

1. Качество МИБП

В России производится примерно 650 видов МИБП, с учетом разных вариантов — около 800. По показателям безопасности и эффективности большинство отечественных МИБП соответствуют требованиям ВОЗ. К сожалению, ни один из них не является абсолютно безопасным. Все они обладают определенной степенью реактогенности, которая лимитирована нормативной документацией на препараты.

Побочные явления, которые могут возникать при введении МИБП, весьма разнообразны, начиная от психогенного эффекта и кончая поствакцинальными инфекционными процессами. Причины, вызывающие поствакцинальные реакции, условно можно разделить на 4 группы.

1. Нарушения условий производства МИБП, правил транспортирования и хранения препаратов.
2. Недостатки иммунопрофилактики и иммунотерапии, игнорирование противопоказаний к применению МИБП, нарушение процедуры введения МИБП, изменение способа введения, дозы препарата и т.д.
3. Свойства самого препарата, ее антигенов, добавок и примесей.
4. Особенности макроорганизма.

Нарушения первых двух групп носят спорадический характер и устранимы при повышении требований к производителям МИБП и медицинским работникам. Гарантией предотвращения производственных и процедурных нарушений является строгое соблюдение правил GMP, надлежащей практики лабораторных и клинических исследований (GLP и GCP).

МИБП содержат примеси и различного рода вещества, добавляемые в препарат с целью стабилизации, консервации или сорбции антигена: гетерологичные белки (яичный белок, бычий сывороточный альбумин), мертиолат, формальдегид, антибиотики, гидроокись алюминия и др. Конечно, включение некоторых веществ в состав МИБП является мерой вынужденной и одной из задач

medwedi.ru

совершенствования МИБП является замена этих добавок более безопасными или, что более правильно, полное исключение их из состава вакцин. Это прежде всего касается гетерологичных белков и мертиолата. которые могут не вызывать побочных реакций при введении вакцин, но представляют собой потенциальную опасность сенсибилизации отдельных предрасположенных к аллергии людей при массовом применении МИБП.

До недавного времени ВОЗ рекомендовала применять мертиолат в сорбированных препаратах и в препаратах, производимых в многодозовой упаковке. В последнее время начался процесс исключения мертиолата из состава МИБП. Это продиктовано прежде всего настороженным отношением общественности к мертиолату и тем, что на предприятиях соблюдают требования GMP, правила хранения и транспортирования МИБП, что повышает гарантию сохранения стерильности МИБП.

Предельные концентрации примесей и добавок в МИБП указаны в нормативной документации на препараты. Они не превышают лимиты, установленные ВОЗ. Все серии вакцин проходят контроль непосредственно на производстве и в отделе биологического и технологического контроля (ОБТК) предприятия. Кроме того, серии МИБП проходят предреализационный контроль по производственным протоколам и выборочный лабораторный контроль в Национальном органе контроля — Государственном НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов (ГИСК) им. Л.А. Тарасевича. Такой тройной контроль обеспечивает надлежащее качество производственных серий МИБП.

2. Испытание новых МИБП

Существует несколько групп МИБП, отличающихся друг от друга по степени доказанности их эффективности. Среди них:

- препараты, чья эффективность доказана в контролируемых испытаниях или на большом контингенте людей в постлицензионных наблюдениях;
- препараты, эффективность которых изучена в неконтролируемых опытах и вызывает сомнения;
- препараты, эффективность которых рекламируется без должных на то оснований;
- препараты, которые традиционно используются населением, но эффективность которых равна эффективности плацебо.

Вновь разрабатываемые МИБП проходят сложный путь испытаний, который включает доклинические лабораторные исследования, клинические испытания, сертификацию производства препарата, лицензирование и пострегистрационный контроль за его качеством.

Любой новый МИБП проходит испытания на идентичность, токсичность, стерильность, пирогенность и еще 20 других показателей, характеризующих прежде всего его безопасность. Ни одна серия препарата до его коммерческого выпуска не применяется у людей без предварительного тщательного контроля со стороны Национального органа контроля — ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

На стадии доклинических испытаний МИБП возникают этические проблемы, связанные с необходимостью испытания препаратов на экспериментальных животных. В соответствии с Токийской декларацией (1975) и приказом Минздрава СССР № 755 1977 г. экспериментальные работы, в которых не соблюдаются этические принципы, не должны приниматься к печати в научные журналы.

Большое количество животных, включая обезьян, используется при разработке и рутинном контроле МИБП. Актуальным является разработка методов, позволяющих сократить число животных, используемых для контроля МИБП. Существует несколько способов решения этой проблемы.

1. Разработка альтернативных методов in vivo с минимальным количеством лабораторных животных.
2. Разработка методов in vitro.
3. Выпуск больших серий препаратов.
4. Использование стандартных методов контроля за животными предприятием и альтернативных методов без животных или с минимальным числом животных Национальным органом контроля.
5. Использование Национальным органом контроля таких схем испытаний, которые позволяют сократить число животных (периодический контроль, контроль по протоколам, паспортам и т.п.).
6. Международное сотрудничество в области централизации испытаний и сертификации МИБП, признание результатов контроля, проводимого международным центром, всеми членами содружества.

Существует несколько видов биомедицинских исследований на людях: 1) испытания на здоровых людях с целью разработки методов

medwedi.ru

диагностики, лечения и профилактики заболеваний, изучения реактогенности и безопасности МИБП, отработки доз и схем их применения; 2) исследования на больных с целью изучения эффективности лечения; 3) исследования на людях с целью получения новых научных данных. Последний вид исследований нуждается в особом этическом контроле.

Испытание новых профилактических вакцин относится к первой группе биомедицинских исследований. При испытании вакцин всегда есть риск возникновения осложнений. Вот почему крайне важно соблюдать этические и правовые принципы проведения таких испытаний. При проведении исследований на людях необходимо соблюдать 3 основных принципа: уважение к личности испытуемого; польза для него, группы людей или человеческого общества в целом; справедливость, отсутствие дискриминации. С точки зрения этики является недопустимым, когда одно государство испытывает свои МИБП в других странах без достаточной для этих стран пользы.

Хельсинкская декларация гласит, что забота об интересах человека, выступающего в роли объекта эксперимента, должна превышать интересы науки и общества, что программы медицинского вмешательства на людях должны проходить независимую экспертизу и что для такого вмешательства необходимо получить информированное согласие испытуемого. Возникающий ущерб от введения МИБП может быть не только физическим, но и психогенным и не только в опытной группе, но и в группе, получившей плацебо.

Испытания вакцин проводятся преимущественно на здоровых людях, а при изучении иммунотерапевтических свойств МИБП, включая лечебные вакцины, в группу испытуемых включаются больные. Испытания на людях являются обязательным условием внедрения новых МИБП. При клинических испытаниях должны соблюдаться правила GCP.

Испытания проводятся в несколько этапов, в результате которых определяется безвредность и эффективность препарата, устанавливаются оптимальные дозы и схемы его введения. Судьбу каждого нового МИБП в конечном счете решает отношение польза/вред от введения такого препарата. История вакцинологии знает немало примеров, когда препараты с высокой реактогенностью и способностью вызывать осложнения снимались с производства.

Особого внимания требуют испытания МИБП на детях. Они проводятся при условии предварительной проверки препарата на

взрослых и наличия информированного согласия родителей. Информированное согласие в соответствии с «Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (1993) должно быть письменным. К сожалению, во многих странах информированное согласие дают не на основе разъяснения, а на основе уговоров и убеждения, т.е. с принуждением. Дающий согласие должен быть в достаточной мере информирован о свойствах, назначении и возможном побочном действии препарата, чтобы правильно оценить риск, которому он будет подвергаться при испытаниях.

Основные положения, которые должны быть отражены в информированном согласии:

1. Предпосылки и цель исследования.
2. Описание препарата. Результаты предварительных испытаний.
3. Описание предстоящих процедур исследования и вакцинации.
4. Выгода и польза.
5. Степень риска, возможные осложнения и неудобства. Меры предосторожности.
6. Компенсация за возможный ущерб.
7. Конфиденциальность полученных при исследовании данных.
8. Право на отказ от участия в испытании на любом его этапе.

Информированное согласие должно быть составлено на языке испытуемого и подписано испытуемым и ответственным за проведение испытаний.

Все программы и отчеты по результатам испытания новых вакцин рассматриваются на заседаниях Комитета по иммунобиологическим препаратам, состоящего из независимых ведущих специалистов из различных организаций, занимающихся разработкой, производством и применением вакцин. Этот же Комитет дает рекомендации о возможности внедрения новых препаратов в практику здравоохранения. В связи с бурным развитием биотехнологии необходимость соблюдения этических норм становится особенно важной при испытании принципиально новых МИБП.

3. Применение МИБП в медицинской практике

Одним из решающих факторов, обеспечивающих снижение заболеваемости управляемыми инфекциями, является высокий процент охвата населения прививками, что приводит к развитию коллективного иммунитета. В этом случае происходят замедление передачи

medwedi.ru

заболевания от человека к человеку и уменьшение циркуляции возбудителя инфекций. Низкий процент охвата прививками против некоторых детских инфекций не помогает достичь цели. Циркуляция возбудителя не сокращается, а подъем заболеваемости смещается в группы населения старшего возраста.

Противники вакцинации считают, что государство нарушает права людей, подвергая их риску развития поствакцинальных осложнений только ради достижения высокого процента охвата населения прививками. Такая постановка вопроса не является корректной, так как, проведя массовую вакцинацию, государство предохраняет от инфекций не только общество в целом, но и каждого отдельного человека.

Иммунизация населения против некоторых инфекций определена законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека» (1998). В настоящее время календарь профилактических прививок предусматривает вакцинацию против туберкулеза, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, гепатита В, краснухи и эпидемического паротита.

При тех инфекциях, где человек не является источником заражения других лиц, вакцинация должна проводиться на добровольной основе. Следует вообще подчеркнуть, что принудительные меры могут быть использованы только в критических ситуациях, когда жизни человека грозит опасность и он не может по каким-либо причинам выразить свое мнение.

В «Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» и законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека» закреплены права граждан на возмещение ущерба, причиненного их здоровью, и ответственность лиц, нарушающих права граждан в области охраны здоровья. Возмещение материального и морального ущерба, нанесенного при иммунопрофилактике и иммунотерапии, осуществляется через суд на основании закона «О защите прав потребителей» (1992).

Вопросы этики и прав пациентов обсуждаются медицинской общественностью крайне редко. Мощным инструментом контроля за соблюдением прав и свободы человека являются комитеты по этике. Под эгидой Российской академии наук в 1992 г. организованы Российский национальный комитет по биоэтике, Этический комитет при Президиуме РАМН, а в 2001 г. создан федеральный Комитет по медицинской этике при Минздраве Российской Федерации. При Национальном органе контроля медицинских

иммунобиологических препаратов также работает комитет по медицинской этике, задачей которого является прежде всего независимая экспертиза различных программ испытаний МИБП.

При экспертизе программ клинических испытаний этическими комитетами на первом месте стоят интересы участников испытаний (пациентов и врачей). Принципами, лежащими в основе деятельности таких комитетов, являются компетентность, независимость, открытость, плюрализм, объективность, конфиденциальность, коллегиальность. Понятие независимости комитетов включает прежде всего их независимость от разработчиков (или их спонсоров) и от органов, дающих разрешение на проведение клинических испытаний.

Условиями возникновения осложнений при массовом применении МИБП являются дефекты иммунной системы и генетические особенности пациентов. Наиболее трудный вопрос этики при вакцинации в рамках календаря прививок касается необходимости предварительного поголовного обследования детей перед прививками. Ни в одной стране этого не делается. Государство не берет на себя такую обязанность. Для выявления противопоказаний к прививкам, согласно российским правилам, перед вакцинацией необходимо выяснить анамнез прививаемых, провести врачебный осмотр и термометрию. Конечно, это не исключает, где это необходимо, дополнительные консультации и обследование. Кроме того, родители могут провести обследование ребенка перед вакцинацией за свой счет. Для этого родители должны знать о дате прививок заблаговременно.

Таким образом, иммунопрофилактика и иммунотерапия касаются практически каждого человека на земле. При этом должны соблюдаться права и свобода граждан. В России они гарантированы Конституцией Российской Федерации и рядом федеральных законов.

Вместе с тем при обеспечении санитарно-эпидемического благополучия населения, в том числе с помощью вакцинации, интересы отдельных лиц могут входить в противоречие с интересами общества. При выполнении санитарно-противоэпидемических мероприятий невозможно полностью исключить случаи ограничения прав человека и применение принудительных мер. Эти ограничения должны быть определены законом, а не подзаконными актами или ведомственными приказами, которые не могут противоречить закону, расширять или сужать рамки его действия.

При существующей в стране этико-правовой системе доступ общественности к медицинской информации по иммунопрофилактике ограничен, отсутствует четкий механизм расследования жалоб населения на нарушения, возникающие при введении

medwedi.ru

МИБП, несовершенна система регистрации побочных реакций и компенсации за причиненный ущерб. В этих условиях уровень общественного доверия к проводимым мероприятиям по иммунопрофилактике недостаточно высокий. Следует добиваться партнерства и взаимодействия между медицинским персоналом и родителями, между медицинскими учреждениями, населением и средствами массовой информации.

Для соблюдения этических принципов немаловажное значение имеют доступность МИБП и их стоимость. Нарушения правовых и этических принципов порождают у части общества недовольство и неверие в целесообразность вакцинации. Нельзя не отметить отрицательную роль антивакцинальной пропаганды, которая периодически звучит в средствах массовой информации и способствует отказу населения от прививок. Во многих случаях эта пропаганда поддерживается медицинскими работниками. Тот, кто ратует за отказ от вакцинации, несет огромную морально-этическую ответственность за реальный риск, которому подвергаются непривитые люди.

Существует острая необходимость в дальнейшем укреплении правовой и этической базы иммунопрофилактики и иммунотерапии. Наиболее полно эти вопросы отражены в новом законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека», который принят в 1998 г. Закон гарантирует соблюдение этических принципов иммунопрофилактики, что способствует охране прав отдельных людей и интересов общества в целом.

В соответствии с этим законом иммунопрофилактика является частью государственной политики в области здравоохранения. Закон определяет права граждан и гарантирует социальную защиту лиц, вред здоровью которых нанесен вследствие вакцинации. Четко оговорены рамки возможных ограничений прав граждан при проведении плановых прививок и прививок по эпидемиологическим показаниям, гарантируются бесплатные прививки и бесплатное лечение в случае возникновения поствакцинальных осложнений, право на отказ от проведения прививок и возмещение ущерба от осложнений.

38 ГЛАВА ИММУНОПРОФИЛАКТИКА, ИММУНОТЕРАПИЯ И БИОТЕРРОРИЗМ

Под биотерроризмом понимается скрытое применение биологических средств с целью поражения людей и психологического воздействия на население. Концепция биобезопасности страны включает комплекс мероприятий, обеспечивающих защиту населения, территории и экономики страны от биоугроз, техническую и экономическую готовность страны к предотвращению и ликвидации последствий биокатастроф естественного и техногенного характера, включая биотерроризм, а также наличие надежных и эффективных средств профилактики и лечения заболеваний, возникающих в этих условиях.

Главным источником биологической опасности являются возбудители инфекционных заболеваний. По степени возможности использования в качестве средств биотерроризма в зависимости от патогенности, контагиозности и других факторов возбудители инфекций можно распределить на 3 группы (Воробьев А.А.). Первая группа с высокой степенью возможности использования включает возбудителей натуральной оспы, чумы, сибирской язвы, геморрагической лихорадки Марбурга, туляремии, венесуэльского энцефалита лошадей, сапа, мелиоидоза, гриппа, сыпного тифа. Во вторую группу входят возбудители бруцеллеза, японского энцефалита, желтой лихорадки, холеры, токсины столбняка, дифтерии и др. Третью группу представляют вирусы бешенства, парентеральных гепатитов, ВИЧ, возбудители сифилиса, гонореи, стафилококковых инфекций и др. Крайне опасными являются прионные заболевания, летальность от которых составляет 100%. Механизм их возникновения неизвестен, и нет эффективных средств защиты от них.

В 1972 г. большинство стран ратифицировало Конвенцию о запрещении биологического оружия. Вместе с тем нельзя исключить возможность, что отдельные страны ведут секретные работы с высоковирулентными микроорганизмами под видом создания обычных средств биологической защиты. Кроме того, некоторые вакцины получают из диких штаммов. Примером этого является производство инактивированной полиомиелитной вакцины, которое,

medwedi.ru

как предполагается, будет продолжаться и после ликвидации полиомиелита во всем мире. Возможность выброса дикого штамма в окружающую среду представляет огромную опасность для населения с ослабленным иммунитетом.

Наиболее простым и опасным способам биотерроризма является применение биологических средств, проникающих в организм через кожу, легкие или желудочно-кишечный тракт. Средства биотерроризма могут находиться в воздухе, воде, пище и на предметах массового общения населения.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия занимают одно из важнейших мест в решении проблем профилактики и ликвидации последствий биотерроризма и биокатастроф. Научная разработка, производство и применение иммунобиологических препаратов находятся в сфере интересов национальной безопасности страны.

Войны, различного рода природные катаклизмы (наводнение, землетрясение и др.) нередко сопровождаются повреждениями систем водоснабжения и канализации, что сопряжено с высокой степенью опасности возникновения вспышек инфекционных заболеваний и эпидемий.

Важными элементами системы защиты и противодействия биотерроризму, а также разрушительным последствиям критических ситуаций являются:

- разработка методов специфической и неспецифической индикации микроорганизмов в окружающей среде;
- микробиологический надзор за состоянием окружающей среды;
- наличие достаточного количества и разнообразия иммунобиологических препаратов и других лекарственных средств;
- приборное обеспечение и разработка технических средств борьбы с биотерроризмом и мониторинга окружающей среды;
- информационное обеспечение;
- создание основ законодательства по биобезопасности;
- повышение уровня знаний населения, прежде всего медицинских работников, в области биобезопасности.

Все перечисленные выше мероприятия необходимы не только для оперативного принятия мер по защите от биотерроризма и устранению последствий природных катаклизм и биокатастроф, но и для создания общего эпидемического благополучия страны.

39 ГЛАВА ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

При разработке своих национальных требований к качеству МИБП подавляющее число стран руководствуется рекомендациями ВОЗ. Экспертный комитет по биологической стандартизации ВОЗ рассматривает, одобряет и публикует рекомендации практически по всем видам МИБП. В рекомендациях отражены все этапы производства и контроля МИБП, начиная с входного контроля сырья и кончая контролем конечного продукта. В документах ВОЗ даются преимущественно качественные показатели МИБП, хотя по наиболее важным из них (безопасность, специфическая активность и др.) приводятся цифровые данные. По большинству показателей лимиты устанавливаются национальными органами контроля отдельных стран. Эти показатели в требованиях разных стран могут отличаться друг от друга.

ВОЗ считает целесообразным разрабатывать международные требования только в том случае, если МИБП лицензирован хотя бы в одной стране и на него есть национальные требования. Тем не менее по некоторым новым МИБП, например синтетическим пептидным вакцинам и ДНК-вакцинам, которых еще нет в практике, ВОЗ разработала наставления (1997), носящие общий рекомендательный характер.

Общие требования касаются прежде всего безопасности и специфической активности МИБП. Для обеспечения безопасности вакцин должны быть изучены и охарактеризованы свойства вакцинного штамма, клеточного субстрата, свойства полуфабриката и конечного продукта (стерильность, токсичность, пирогенность, химические и биологические примеси, добавки, контаминация и др.).

Требования к специфической безопасности вакцин касаются полноты инактивации токсинов, бактерий, вирусов, отсутствия остаточной вирулентности (или реверсии вирулентности) и контаминации, наличия генетической стабильности и генетической гомогенности вакцинного штамма.

Специфическая активность вакцин включает такие показатели, как количество антигена в единице объема (Lf/мл, ЕС/мл), количество

medwedi.ru

живых или убитых микробных клеток, составляющих основу вакцины, уровень специфических антител в сыворотке крови животных, иммунизированных данной вакциной, степень защищенности таких животных от введения разрешающей дозы инфекционного агента и др.

Посевной материал, который используется для приготовления вакцины, готовится из производственного штамма. Одна и та же серия посевного материала может использоваться в течение десятков лет. Для приготовления вирусного посевного материала применяют вирус, который прошел минимальное число пассажей от первичного посевного вируса, из которого была приготовлена вакцина при ее лицензировании. Критерием, ограничивающим число пассажей, является генетическая стабильность вакцинного штамма. Следует контролировать посевной вирус на контаминацию. Хранение посевного вируса и процесс производства вакцин не должны менять свойства вируса. Эти требования к посевному вирусу, используемому для приготовления живых и инактивированных вакцин, должны быть одинаковыми. Штамм вируса, используемый для приготовления посевного материала, должен быть аттестован и содержать сведения об истории его выделения, методе аттенуации, контаминации, иммуногенности, безопасности, а также о нейровирулентности, если штамм применяется для производства живых вакцин.

Посевной вирус должен содержаться в условиях, обеспечивающих стабильность его генотипа и постоянство свойств при его хранении и репродукции.

Первичные и перевиваемые клеточные культуры. Ни один вид клеток, используемых для приготовления вирусных вакцин, не является абсолютно безопасным в отношении возможной контаминации посторонними вирусами. Каждый вид клеток, который может быть использован для производства вакцин, должен быть охарактеризован по следующим показателям: история линии клеток, среда культивирования клеток, характеристика динамики размножения клетки in vitro, замораживание и хранение посевного пула диплоидного штамма клеток, кариологическая характеристика, контроль на наличие контаминантов, контроль на неопластические свойства штамма, аттестация клеточных культур и протоколы ведения диплоидных клеток.

Первичные клеточные культуры используются для приготовления вакцин уже в течение нескольких десятилетий. Применяются

куриные эмбрионы (для вакцин против гриппа, бешенства, клещевого энцефалита, желтой лихорадки), эмбрионы японских перепелов (для вакцин против кори и паротита), клетки почек обезьян (клетки почек зеленых мартышек для изготовления полиомиелитной вакцины), клетки собак, кроликов, хомяков. К недостаткам метода первичных культур относятся высокая чувствительность к вирусам, возможная предшествующая контаминация, необходимость контроля на микробную контаминацию отдельных животных и птиц, а также колоний, где они разводятся.

Диплоидные клетки человека не обладают туморогенностью, и из них можно создать клеточный банк, что удобно для производства вакцин. Вместе с тем для культивирования диплоидных клеток необходимы ростовые факторы.

Наиболее перспективными и удобными для производства МИБП являются перевиваемые клетки. К таким клеткам относятся пассированные раковые клетки человека и животных. Перевиваемые клетки неприхотливы к питательной среде, из них можно создать банк клеток и получить биомассу в большом объеме. Для приготовления вакцин следует применять только те клеточные линии, которые не обладают онкогенными свойствами.

Недостатком работы с перевиваемыми клетками является необходимость очистки вакцин от клеточной ДНК, которая теоретически может обладать туморогенной активностью, вызывать активацию протоонкогенов или инактивацию супрессорных генов после встраивания чужеродной ДНК в клеточный геном. Недавно ВОЗ увеличила лимит клеточной ДНК со 100 пг до 10 нг на 1 дозу вакцины, хотя современные методы очистки позволяют уменьшить концентрацию клеточной ДНК в вакцинах до минимальных концентраций. Для энтеральных вакцин лимит чужеродной ДНК не установлен в связи с минимальным риском возникновения осложнений.

Трипсин, бычья сыворотка и сывороточный альбумин, необходимые для приготовления взвеси клеток и их культивирования, можно использовать только из тех территорий, которые свободны от прионных заболеваний. Для производства МИБП нельзя применять клетки нервной ткани.

1. Показатели качества МИБП

Идентичность. Для изучения идентичности полученного МИБП проводят исследования с использованием референс-препаратов и следующих методов: спектрофотометрии, аминокислотного

medwedi.ru

анализа на содержание метионина, триптофана и цистина, анализа участков N- и С-концевой последовательности, пептидного картирования, электрофореза в полиакриламидном геле и иммуноэлектрофореза, высокоэффективной жидкостной хроматографии и других методов. С их помощью удается определить конформационные и другие молекулярные изменения МИБП, которые могут возникать в процессе их изготовления и хранения. Не все методы, используемые для изучения экспериментальных образцов МИБП, должны входить в нормативную документацию для установления идентичности препарата.

Стерильность. Лабораторный контроль на стерильность проводится с помощью анализа мазков и посева на стерильность. Контроль на стерильность осуществляется на разных этапах производственного процесса, в ОБТК предприятия и в Национальном органе контроля.

Стабильность. Стабильность МИБП устанавливается путем проверки его свойств через различные промежутки времени хранения и методом ускоренной термодеградации образцов вакцины при 37 °С в течение 2 нед. Относительно термостабильными препаратами являются МИБП, выпускаемые в лиофилизированном виде. После разведения лиофилизированные препараты становятся очень неустойчивыми к влиянию повышенной температуры.

Токсичность. Токсичность МИБП определяют в опытах на мышах и морских свинках. Препарат вводят по 1 и 5 человеческих доз соответственно мышам внутрибрюшинно, свинкам подкожно. Препарат считается безвредным, если у животных в течение 7 дней не снижается масса тела и не появляются какие-либо местные и общие реакции.

Пирогенность. Пирогенность МИБП определяется в опытах на 3 кроликах при внутривенном введении 1 человеческой дозы препарата. По изменению температуры тела судят об общих пирогенных свойствах препарата. Препарат считается апирогенным, если повышение температуры от исходного уровня составляет не более 0,6 °С, а сумма индивидуальных колебаний температуры у кроликов не превышает 1,4 °С. Важным методом определения пирогенности является тест на определение содержания эндотоксина, который позволяет определить концентрацию ЛПС в препарате.

Примеси. Идентификация примесей в МИБП может быть проведена с помощью методов иммуноблота, радиоактивного и иммуноферментного анализа. Если не удается полностью удалить

контаминирующие субстанции, необходимо установить допустимые остаточные концентрации этих веществ и доказать, что они не оказывают существенного побочного действия на организм привитого.

Для инактивации вируса и бактерий используют химические вещества (формалин, β-пропиолактон и др.). Необходимо осуществлять контроль на полноту инактивации токсина, вирусов или бактерий и на присутствие инактиваторов в конечном продукте.

Особое внимание должно быть уделено биологическим веществам, которые используются для получения культуры клеток (трипсин) или вносятся в клеточную культуру в качестве ростовых факторов (эмбриональная телячья сыворотка и др.).

Стабилизаторы и консерванты. Стабилизаторы (гидролизат желатина, сорбит, ЛС-18 и др.) и консерванты (мертиолат, 2-феноксиэтанол и др.) не должны подавлять активность МИБП и вызывать побочные реакции. Желатин готовят из коллагена крупного рогатого скота, его использование представляет определенный риск в отношении прионных заболеваний.

Адъюванты. Чаще всего в качестве адъювантов используют соли алюминия или кальция. Концентрация алюминия в конечном продукте не должна превышать 1,25 мг и кальция 1,3 мг на 1 дозу. Адъюванты, добавляемые к вакцине, должны подвергаться распаду в организме. Каждый новый адъювант проходит тщательную лабораторную и клиническую проверку. Для носителей, включенных в состав вакцин, должна быть представлена полная характеристика структуры, состава и безопасности носителей. В конце срока хранения вакцины определяется концентрация носителя, не связанного с антигеном, которая не должна превышать установленного Национальным органом контроля лимита.

Вода, растворы, реагенты. Вода, растворы, растворители, химические вещества, используемые для приготовления МИБП, должны удовлетворять требованиям международной или национальной фармакопеи. Среда МИБП (pH) обычно соответствует 6,0–7,0. Вся лабораторная посуда и емкости, используемые для производства МИБП, должны быть изготовлены из материалов, которые совместимы с биологической субстанцией и не влияют на ее свойства.

2. Требования к производству МИБП

В России в производстве МИБП занято более 50 предприятий, причем 16 из них выпускают вакцины против 28 видов инфекций. В 2000 г. суммарный объем производства МИБП в России составил

medwedi.ru

(в рублевом выражении) 4,06% от общего производства лекарственных средств, на долю вакцин приходилось 80% от общего объема производства МИБП.

Современное производство МИБП основано на высокой культуре технологии, знании и практическом опыте, строгой дисциплине и соблюдении правил GMP. Несмотря на тяжелые экономические условия, в России появились предприятия и производственные участки, соответствующие жестким требованиям GMP. У многих предприятий имеются все предпосылки для выхода на мировой рынок.

Современное производство МИБП во многом зависит от уровня используемой технологии. На многих фирмах отказываются от громоздких культиваторов, предпочитая современное оборудование для периодического культивирования со сменой выращиваемого микроба. Производство МИБП требует специальных условий, обеспечивающих безопасность работы с возбудителями инфекционных заболеваний.

На современное производство МИБП должна действовать система обеспечения качества продукции. Контроль конечной продукции является лишь одним из разделов системы обеспечения качества МИБП, основной упор делается на создание условий на производстве, гарантирующих выпуск качественной продукции.

На основе международных правил во многих странах разрабатываются свои правила по производству биологических препаратов. В России правила GMP разработаны в 1994 г., новая редакция правил GMP по МИБП опубликована в 2003 г.

GMP включают требования к персоналу производства МИБП, требования к производственным и складским помещениям, оборудованию, документации, сырью, материалам, реактивам, процессу производства, контролю качества продукции на разных этапах производства, требования к упаковке и маркировке продукции, к отделу биологического и технологического контроля, правила отбора образцов продукции на контроль, условия транспортирования и хранения препаратов.

Технологический процесс. К основным требованиям, обеспечивающим стабильность технологического процесса и получение качественной продукции, относятся:

- наличие штата квалифицированного персонала, соответствующих помещений и оборудования;
- наличие систем технического обеспечения (вентиляция, подача воды, электроэнергии и др.);

- проведение входного контроля сырья, материалов, реактивов;
- контроль продукции на отдельных стадиях производственного процесса и конечного продукта;
- определение класса чистоты помещений;
- соблюдение санитарных норм и правил в цехах и на рабочих местах;
- ограничение доступа лиц, не занятых непосредственно на производственных участках;
- валидация оборудования и процессов;
- метрологический контроль;
- применение стандартов и референс-препаратов;
- использование средств механизации, автоматизации и компьютеризации;
- применение средств объективной регистрации, записывающих устройств и средств сигнализации о технологическом процессе;
- соблюдение правил фасовки, маркировки и хранения продукции;
- правильное выполнение очистки, мойки и дезинфекции материалов и оборудования;
- наличие действующей нормативной документации и системы документирования этапов технологического процесса (стандартная операционная процедура — СОП, инструкции, протоколы и др.).

Валидация. Важное значение для производства МИБП имеет валидация — объективное доказательство того, что любой технологический процесс идет правильно и соответствует требованиям, указанным в нормативной документации на препарат. Проводится валидация оборудования, технологических процессов и методов контроля. Валидации подлежат:

- процессы выращивания бактерий, вирусов, культур, стадии очистки, дезинтеграции, инактивации и др.;
- чистые зоны и помещения;
- система технического обеспечения производства (вентиляция, подготовки воды, подача пара и т.п.);
- технологическое оборудование (автоклавы, центрифуги, ламинарные боксы, термостаты, моечные машины и др.);
- технологические процессы (мойка стеклопосуды, чистка оборудования, стерилизация, лиофилизация и др.);
- биологические, иммунологические и аналитические методы контроля сырья, промежуточных продуктов и готового препарата.

medwedi.ru

Персонал. Все принимаемые на работу лица должны пройти полное медицинское обследование, включающее бактериологический анализ на носительство возбудителей дифтерии, кишечных инфекций и туберкулеза. На производство МИБП не допускаются лица, страдающие инфекционными заболеваниями или имеющие открытые (не защищенные одеждой) поражения участков тела. Персонал должен проходить диспансеризацию не реже 1 раза в год, находиться под постоянным медицинским наблюдением и регулярно обследоваться на туберкулез. Работники, осуществляющие визуальный контроль препаратов, должны регулярно проверять зрение. Производством вакцины БЦЖ и препаратов туберкулина могут заниматься только лица, состояние которых контролируется путем проверки иммунного статуса и рентгеноскопии грудной клетки. Сотрудники, занятые изготовлением препаратов крови и плазмы, должны быть привиты против гепатита В. Работники, занятые производством, хранением, контролем препаратов, и работники вивария, подвергающиеся риску заражения, должны быть привиты соответствующими вакцинами.

Производственные помещения. Здания, в которых размещается производство МИБП, должны быть спроектированы и построены в соответствии с нормами и правилами, предъявляемыми к строительству предприятий медицинской промышленности. Для того чтобы избежать возможных ошибок в соблюдении правил GMP, целесообразно провести экспертизу проекта строительства или реконструкции зданий и помещений силами Национального органа контроля МИБП.

Для помещений, требующих условий асептики, устанавливаются классы чистоты. Их 4, начиная с 1-го класса, при котором допускается присутствие механических частиц до 3500 в 1 $м^3$ размером 0,5 мкм при отсутствии живых микробов и кончая 4-м классом, допускающим концентрацию частиц до 350 000 в 1 $м^3$ размером 0,5 мкм и до 200 живых микроорганизмов в 1 $м^3$.

В одном и том же помещении запрещается проводить работу с живыми патогенными микробами или токсинами и инактивированным материалом. Производственные помещения должны быть связаны между собой трансферами — передаточными шлюзами отдельно для перехода персонала и для передачи продукции на этапах технологического процесса. Помещения должны иметь гладкие внутренние поверхности, удобные для уборки, мытья, обработки дезсредствами.

Состав санитарно-бытовых помещений определяется характером производственных процессов. В помещениях должны быть созданы условия для соблюдения санитарно-гигиенического режима, техники безопасности и пожарной безопасности. Помещения для подготовки персонала к работе, для мытья рук, душевые, туалеты должны быть изолированы от производственных помещений и помещений для хранения продукции.

Складские помещения. Предприятия должны иметь складские помещения, которые по размерам, конструкции и размещению соответствуют номенклатуре препаратов и позволяют рационально размещать препараты, проводить уборку и технические операции. Необходимо иметь отдельные помещения для сырья, бракованного материала, готовой продукции, находящейся на карантине, и продукции, предназначенной для отправки потребителю.

В складских помещениях должны соблюдаться постоянная температура и влажность, которые проверяются не реже 1 раза в сутки. Складские помещения должны быть обеспечены необходимым количеством стеллажей, шкафов, поддонов и др. Все препараты, находящиеся в складских помещениях, должны иметь соответствующую маркировку. На стеллажах и полках прикрепляются стеллажные карты, в которых указываются наименование препарата, серия, срок ее годности, количество.

Производственные помещения должен быть доступным и удобным для уборки и дезобработки. Помещения должны иметь надежную систему вентиляции, в них должны соблюдаться условия, гарантирующие защиту от выброса инфекционного материала в окружающую среду. При необходимости производственные помещения должны иметь аварийное электро-, тепло- и водоснабжение, обеспечивающее автономную работу подразделений в случае аварий. Территория, где расположено производство вакцин, должна пройти экологическую экспертизу.

Оборудование на предприятии должно быть размещено таким образом, чтобы обеспечить непрерывность процесса соблюдения техники безопасности, гарантировать асептичность и возможность эффективной уборки помещения. При оборудовании должны быть инструкции по его эксплуатации. Монтаж оборудования должен по возможности производиться так, чтобы автоматические и механические части, обвязка и сервисные участки размещались вне чистой зоны. Элементы оборудования, соприкасающиеся с препаратом, не должны подвергаться коррозии или иным реакциям, не

medwedi.ru

должны быть пирогенными или токсичными, должны быть изготовлены из материала, не оказывающего действия на активность препарата. Смазывающие вещества и охлаждающая жидкость не должны контактировать с продукцией. Все оборудование, включая системы стерилизации и фильтрации воздуха, обработки воды, дистилляторы, должно проходить плановый технический осмотр, а его пригодность к дальнейшей эксплуатации — документироваться.

Метрологическая служба. На каждом предприятии должна быть создана метрологическая служба по обеспечению единства и точности измерений на производстве, по организации ремонта, своевременной поверки и калибровки средств измерения, по метрологической экспертизе нормативной документации, инструкций и др., проведению измерений, повышению квалификации работников метрологической службы и др.

На всех этапах технологического процесса используются только средства измерения, прошедшие государственную метрологическую поверку. На участках, не влияющих непосредственно на качество производимой продукции, могут применяться средства измерения, прошедшие калибровку. Предприятие, производящее калибровку, должно иметь соответствующую лицензию на право проведения калибровки средств измерения.

Стандарты. При разработке, производстве и контроле МИБП широко применяются стандартные образцы (стандарты). Существуют международные стандарты, в том числе стандарты ВОЗ, национальные стандарты и стандарты предприятия. За основу стандарта ВОЗ берут одну из производственных серий препарата, изученную на предприятии по всем показателям и прошедшую межлабораторные испытания. В этих испытаниях могут участвовать лаборатории нескольких стран, каждая из которых может испытывать предлагаемые образцы препарата не только с помощью методов, рекомендованных ВОЗ, но и по своим методам. Международные стандарты испытываются на идентичность, активность, влажность, остаточный кислород, микробную контаминацию.

Стандарты ВОЗ обычно готовят в лиофилизированном виде. Основное отличие стандарта от обычной коммерческой серии заключается в том, что он содержит большое количество стабилизатора. Срок годности международного стандарта составляет не менее 10 лет. Обсуждение результатов коллаборативных испытаний и утверждение стандартов ВОЗ происходят на заседаниях Комитета по биологической стандартизации.

На основании международных стандартов разрабатываются национальные стандарты. Используя национальные стандарты, предприятия создают свои производственные стандарты, которые применяются для стандартизации сырья, полуфабрикатов и готовой продукции. Референс-препараты не содержат или содержат неполный перечень количественных показателей, которые являются обязательными для стандартов. Международные стандарты и референс-препараты утверждаются на заседаниях Комитета по биологической стандартизации ВОЗ.

Животные. Особые требования предъявляются к виварию. Он должен размещаться в изолированном помещении, иметь автономную систему вентиляции, отдельные помещения для кормокухни, дезинфекционно-моечное отделение, помещение для хранения сухих кормов, клеток и др.

Основными требованиями к качеству лабораторных животных являются возраст, генотип и микробиологический статус. Возраст и масса тела являются условными характеристиками физиологического состояния животных.

Для контроля вакцин используют инбредных (линейных) или рандомбредных животных. Линейные животные отличаются небольшими индивидуальными колебаниями в чувствительности к антигену и не дают значительной вариабельности в результатах исследования. Рандомбредные животные отличаются от обычных нелинейных животных, которые разводятся без соблюдения каких-либо селекционных правил. Система разведения рандомбредных животных препятствует стихийному нарастанию изменчивости в популяции лабораторных животных. С учетом генетических особенностей инбредных животных для каждого вида вакцин можно подобрать свою линию животных, дающую наиболее выраженный иммунный ответ на вакцину.

Важное значение имеет микробиологический статус животных. Микрофлора животных зависит от условий их содержания. Конвенциональная система содержания, при которой микрофлора животных не контролируется, не предотвращает развитие инфекций и неспецифическую гибель животных на любой стадии испытания вакцин. К животным контролируемого качества относятся безмикробные животные (гнотобиоты) и животные без специфических патогенных факторов (SPF-животные). Для контроля вакцин наиболее удобными являются SPF-животные, у которых отсутствуют эндопаразиты, патогенные и условно-патогенные

medwedi.ru

бактерии и вирусы. Естественно, для содержания таких животных в виварии необходимо соблюдать особые санитарно-гигиенические и гнотобиологические правила.

Документация. Для производства любого МИБП необходим минимальный перечень нормативных и разрешительных документов.

Государственный стандарт — фармакопейная статья.

Нормативная документация:

- фармакопейная статья предприятия;
- инструкция по применению препарата;
- регламент производства препарата.

Разрешительная документация:

- сертификат производства препарата, выданный ГИСК им. Л.А. Тарасевича;
- лицензия на производство и реализацию препарата, выданная Министерством медицинской промышленности.

В качестве промежуточных технологических документов пользуются инструкцией по изготовлению и контролю препарата и экспериментально-производственным регламентом.

Инструкцией руководствуются при получении 3 лабораторных серий препарата, которые испытываются в авторском отчете на ограниченном контингенте людей, а экспериментально-производственным регламентом — при изготовлении серий вакцин, которые используются для проведения государственных испытаний вакцин.

Для улучшения качества МИБП Национальный орган контроля разрабатывает опережающие требования с целью побуждения производителей вакцин к совершенствованию технологии их получения.

По современным требованиям для всех этапов технологического процесса должны быть составлены подробные описания стандартных операций (SOP), которыми сотрудники предприятия должны руководствоваться при выполнении этих операций. На все виды оборудования должны быть инструкции по их использованию.

40 ГЛАВА

НАДЗОР ЗА КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Система надзора за качеством МИБП включает государственный контроль и контроль на уровне предприятий — производителей МИБП.

1. Государственный контроль качества МИБП

В соответствии с рекомендациями ВОЗ каждая страна, которая производит биологические препараты или не производит, но импортирует их, должна иметь свой регулирующий орган, отвечающий за государственный контроль качества МИБП. По мнению ВОЗ, такой регулирующий орган должен:

- иметь опубликованный свод требований в отношении регистрации и лицензирования вакцин;
- осуществлять надзор за испытаниями эффективности и пригодности вакцин в полевых условиях;
- иметь систему выдачи разрешений на серии вакцин;
- использовать лабораторный контроль препаратов;
- осуществлять систематическое инспектирование предприятий на предмет соблюдения правил GMP при производстве вакцин;
- осуществлять оценку клинической эффективности вакцин.

В связи с распадом СССР, организацией многочисленных мелких производств, грубыми нарушениями правил реализации МИБП, появлением на рынке незарегистрированных отечественных и зарубежных МИБП возникла острая необходимость в укреплении и совершенствовании системы надзора за качеством МИБП. Принимая во внимание сложившуюся ситуацию и рекомендации ВОЗ, Правительство Российской Федерации издало постановление № 1241 от 18.12.95, в котором возложило функции Национального органа контроля МИБП Российской Федерации на ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Национальный орган контроля МИБП осуществляет экспертизу нормативно-технической документации на препараты, проводит испытания новых препаратов с целью их регистрации, осуществляет

medwedi.ru

сертификацию производственных серий вакцин, проводит научную работу по совершенствованию методов стандартизации и контроля МИБП, разрабатывает национальные стандарты и требования к условиям производства и контролю качества МИБП.

В структуру Национального органа контроля, кроме ГИСК им. Л.А. Тарасевича, входят 7 испытательных организаций: Онкологический научный центр, Гематологический научный центр, Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского, Научно-исследовательский кожно-венерологический институт и др., отвечающие за контроль качества отдельных групп МИБП.

При Национальном органе контроля МИБП функционирует номенклатурная комиссия, комиссия по GMP и Комитет по медицинской этике. Важную роль в контрольно-разрешительной системе играет Комитет МИБП при Минздраве России, в состав которого входят ведущие эксперты в области разработки, производства, контроля и применения МИБП. Заключения комитета являются основанием для принятия решения о регистрации новых вакцин или об изъятии устаревших.

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

Государственный контроль качества вакцин осуществляется на этапе регистрации новых препаратов и в пострегистрационный период. На первом этапе проводятся доклинические, клинические испытания МИБП и контроль за соблюдением надлежащих условий освоения препаратов на предприятии.

Процедура регистрации новых МИБП включает:

- экспертизу нормативной документации;
- доклинические испытания МИБП;
- контроль лабораторных и экспериментально-производственных серий МИБП для клинических испытаний;
- клинические испытания МИБП;
- согласование планов размещения производства МИБП;
- контроль 3 первых производственных серий МИБП;

– инспектирование предприятия и выдачу сертификата производства МИБП;
– выдачу лицензий на производство и реализацию МИБП;
– внесение МИБП в государственный реестр лекарственных средств.

Испытания новых МИБП проводят в несколько этапов.

2. Доклинические испытания новых МИБП

Каждая группа МИБП имеет свой набор показателей, характеризующий качество препарата в доклинических испытаниях. Показатели для вакцин:

– идентичность;
– специфическая активность;
– специфическая безопасность;
– токсичность (острая и хроническая);
– иммунологическая безопасность;
– аллергия;
– местные реакции;
– гематологические изменения;
– гистологические изменения;
– стерильность;
– пирогенность;
– содержание белка;
– остаточная влажность;
– стабильность.

Данные о вакцинном (производственном) штамме:

– история выделения штамма;
– метод аттенуации;
– генетическая стабильность;
– контаминация;
– иммуногенность;
– нейровирулентность (для живых вирусных вакцин).

3. Клинические испытания новых МИБП

Испытания новых МИБП проходят не менее двух стадий: испытания на ограниченных контингентах людей для определения реактогенности, безопасности и специфической активности МИБП и испытания на расширенных контингентах для оценки безопасности,

medwedi.ru

иммуногенной и профилактической эффективности препаратов. Для вакцин в отдельных случаях проводятся опыты для определения их эпидемиологической эффективности.

Особенностью российской системы исследования новых препаратов на людях являются государственные испытания. Особенно сложные испытания проходят новые вакцины (табл. 39).

Таблица 39. Основные этапы клинических испытаний вакцин

Этап испытаний	Основные задачи испытаний	Метод
1-й	Безопасность	Открытые испытания
	Переносимость	
	Иммуногенность	
2-й	Иммуногенность	Контролируемые испытания
	Реактогенность	
	Безопасность	
3-й	Профилактическая эффективность	Контролируемые испытания
	Реактогенность	
	Побочное действие	
4-й	Эпидемиологическая эффективность	Открытые испытания
	Побочное действие	

Принципы проведения Государственных испытаний МИБП следующие:

- Все серии препаратов, вводимых людям при испытании, предварительно контролируются в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.
- Программа испытаний и НТД проходят экспертизу в ГИСК им. Л.А. Тарасевича и Комитете МИБП при Минздраве России.
- Испытания проводятся на независимых от разработчиков базах.
- При испытаниях применяются препараты сравнения.
- Используется принцип двойного слепого метода.
- Испытание проводится под методическим руководством ГИСК им. Л.А. Тарасевича поэтапно.
- Препараты испытываются сначала на взрослых людях.
- Используется принцип информированного согласия реципиентов.

Клинические испытания проводятся при регистрации новых вакцин, при изменении доз, схем применения и технологии изготовления препаратов. Программы и отчеты испытаний МИБП

рассматриваются на заседаниях Комитета по медицинской этике, а затем в Комитете МИБП. Фармакопейные статьи на МИБП проходят экспертизу в Фармакопейном комитете. При положительных результатах испытаний и положительной рекомендации Комитета МИБП Минздрав России регистрирует новый препарат и вносит его в государственный реестр лекарственных средств.

В случае необходимости проводятся пострегистрационные (постмаркетинговые) испытания препаратов для уточнения их качественных и количественных характеристик, а также мультицентровые испытания с участием нескольких стран для международной оценки качества МИБП.

4. Инспектирование предприятий с целью сертификации производства МИБП

Инспектирование предприятий проводится:
- в плановом порядке с частотой не реже 1 раза в 2 года;
- в связи с сертификацией производства новых МИБП;
- внепланово в связи с ухудшением качества выпускаемых препаратов.

В начале промышленного выпуска МИБП Национальный орган контроля проводит сертификацию производства МИБП на предприятии. Сертификацию проводит специальная комиссия. В ее состав включаются сотрудники специализированной лаборатории и, как правило, представители лабораторий общих методов контроля (биохимии, стерильности, физических методов и др.). При отсутствии грубых нарушений комиссия рекомендует выдать предприятию сертификат производства препарата сроком не более 3 лет. На основании выданного сертификата предприятие может получить лицензию на право производства и реализации препарата. Последующее периодическое инспектирование должно осуществляться 1 раз в 2 года. Кроме того, инспектирование может быть организовано с целью установления причин снижения качества МИБП. При этом комиссия составляет акт проверки соблюдения требований нормативных документов. В случае необходимости к акту прилагается предписание с указанием мероприятий по устранению выявленных недостатков и сроков их выполнения. Кроме этого, ряд предложений может носить рекомендательный характер.

Пострегистрационный надзор за качеством МИБП включает:
- регулярное инспектирование предприятия на соответствие правилам GMP;

medwedi.ru

– сертификацию производственных серий МИБП;
– контроль за побочным действием МИБП;
– пострегистрационные наблюдения за эффективностью МИБП.

5. Сертификация производственных серий МИБП

Учитывая особенности надзора за качеством МИБП, Государственный стандарт Российской Федерации зарегистрировал в 1997 г. самостоятельную систему сертификации МИБП. В соответствии с законом об иммунопрофилактике все вакцины, применяемые на территории Российской Федерации, подлежат обязательной сертификации, проверке соответствия свойств отдельных серий МИБП установленным требованиям. Центральным органом сертификации МИБП является ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Существует несколько видов контроля серий МИБП: выборочный и сплошной, предварительный и последующий, контроль по паспортам, по производственным протоколам и др. Выборочный последующий контроль проходят серии МИБП, получившие контрольные номера ОБТК. Серии поступают от предприятий в плановом порядке, изымаются со склада предприятий, с мест хранения, а также с мест применения в связи с появлением поствакцинальных осложнений.

Сплошному предварительному контролю подлежат первые серии МИБП при освоении их производства и все серии МИБП при введении особого режима в связи с ухудшением качества препарата. В этом случае контрольный номер серии МИБП присваивается на предприятии только после заключения ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Одной из форм постлицензионного надзора является предреализационный контроль МИБП до их отправки потребителю. Такой контроль может осуществляться путем экспертизы протоколов серий МИБП, протоколов производства и производственного контроля, а также путем лабораторного контроля серий МИБП. Протоколы производства и контроля качества МИБП охватывают все стадии технологического процесса, начиная с сырья и кончая готовым продуктом. Предреализационному контролю подлежат прежде всего серии вакцин календаря прививок и тест-систем для диагностики СПИДа и вирусных гепатитов, с помощью которых контролируются сырье и готовые препараты, предназначенные для введения людям, например донорская кровь, иммуноглобулины и др. Плановый лабораторный контроль серий

МИБП осуществляется по графикам, направляемым Национальным органом контроля предприятиям.

Схемы сертификации МИБП, применяемые в разных странах, отличаются друг от друга (табл. 40). Это зависит от уровня развития страны, наличия Национального органа контроля, вида МИБП и других условий. В большинстве развитых стран, включая Россию, для сертификации вакцин используется способ № 2.

Таблица 40. Способы сертификации МИБП

Способ сертификации	Экспертиза паспортов	Экспертиза сводных протоколов и паспортов	Инспектирование, сертификация производства	Лабораторный контроль серий МИБП	
				все серии	выборочные серии
1	–	+	+	+	–
2	–	+	+	–	+
3	+	–	+	–	+
4	+	–	+	+	–

Предприятию могут быть выданы 3 вида сертификата. Сертификат производства выдается на отдельный вид препарата. Он является гарантией того, что на предприятии есть все условия для выпуска МИБП, соответствующие требованиям нормативной документации. Сертификат качества — документ, в котором приведены параметры качества МИБП. Наконец, сертификат соответствия дается предприятию на серии препарата, которые прошли контроль в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Особыми формами постлицензионного надзора за качеством МИБП являются исследования эффективности МИБП при широком их применении в практике, мониторинг побочного действия МИБП и расследование случаев осложнений после их применения.

6. Система обеспечения качества МИБП на предприятиях

На каждом предприятии, выпускающем МИБП, должна быть создана система обеспечения качества продукции. Она должна быть оформлена на бумаге, организационно, а главное, — быть действенной. Система объединяет все структурные подразделения и функциональные комиссии, обеспечивающие надлежащие условия производства и внутренний контроль.

medwedi.ru

Система управления качеством должна гарантировать, что в течение всего производственного процесса:

- использованы правила GMP и GLP, инструкции по эксплуатации оборудования и СОП;
- применяется сырье, реактивы, упаковочный материал, соответствующие установленным требованиям;
- имеется метрологическая служба, проводится валидация оборудования и технологического процесса;
- проводится лабораторный контроль полуфабриката и конечного продукта;
- соблюдаются условия хранения и транспортирования препаратов;
- соблюдаются требования к работе вентиляции, приготовлению воды, состоянию окружающей среды и др;
- осуществляется регулярная самоинспекция на всех этапах производственного процесса;
- функционируют системы выявления и устранения нарушений технологического процесса, рассмотрения рекламаций и отзыва продукции от потребителя.

Особое внимание уделяется работе ОБТК. Для руководства предприятия хорошая работа этого отдела является гарантией полноты информации о качестве препаратов и условиях их производства. При ОБТК находится музей юридических образцов серий препаратов, отправленных предприятием потребителю. Образцы в объеме, достаточном для проведения полного контроля, предназначены для повторного контроля препарата в случае рекламации, в случае несоответствия результатов контроля в ГИСК им. Л.А. Тарасевича требованиям нормативной документации и в случае необходимости наблюдения за изменением качества препаратов в процессе их хранения.

Кроме ОБТК, осуществляющего контроль качества (quality control) продукции, на крупных предприятиях создаются подразделения, ответственные за обеспечение качества (quality assurance) препаратов. Эти подразделения следят за соблюдением технических и санитарно-эпидемиологических требований к производству, проводят валидацию технических процессов и оборудования, несут ответственность за состояние внутренней и окружающей среды. ОБТК обычно входит в состав отдела обеспечения качества или является самостоятельным подразделением.

На предприятии должна проводиться самоинспекция, целью которой является оценка самим предприятием состояния условий производства и контроля препаратов и их соответствия требованиям GMP и GLP. Программа проведения самоинспекции должна быть составлена с учетом необходимости первоочередной проверки наиболее ответственных и уязвимых участков производственного процесса.

medwedi.ru

ПРИЛОЖЕНИЯ

medwedi.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Приложение к приказу Минздрава России
от 20.06.01 № 229

ТАБЛИЦА 1. Национальный календарь профилактических прививок
Примечание.

ВОЗРАСТ	ПРИВИВКА
Новорожденные (в первые 12 ч жизни)	Первая вакцинация против вирусного гепатита В
Новорожденные (3–7 дней)	Вакцинация против туберкулеза
1 мес	Вторая вакцинация против вирусного гепатита В
3 мес	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
4,5 мес	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
6 мес	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
	Третья вакцинация против гепатита В
12 мес	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
18 мес	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
20 мес	Вторая ревакцинация против полиомиелита
6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
7 лет	Ревакцинация против туберкулеза
	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка
13 лет	Вакцинация против краснухи (девочки)
	Вакцинация против вирусного гепатита В (ранее не привитые)
14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка
	Ревакцинация против туберкулеза
	Третья ревакцинация против полиомиелита
Взрослые	Ревакцинация против дифтерии, столбняка каждые 10 лет от момента последней ревакцинации

1. Иммунизацию в рамках национального календаря профилактических прививок проводят вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкциями по их применению.

2. Детям, родившимся у матерей-носителей вируса гепатита В или больных вирусным гепатитом В, в III триместре беременности, вакцинацию против вирусного гепатита В проводят по схеме 0–1–2–12 мес.
3. Вакцинацию против гепатита В в 13 лет проводят ранее не привитым по схеме 0–1–6 мес.
4. Вакцинацию против краснухи проводят девочкам в 13 лет, ранее не привитым или получившим только одну прививку.
5. Ревакцинацию против туберкулеза проводят не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулинотрицательным детям.
6. Ревакцинацию против туберкулеза в 14 лет проводят не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулинотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет.
7. Применяемые в рамках национального календаря профилактических прививок вакцины (кроме БЦЖ) можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела или с интервалом 1 мес.
8. При нарушении срока начала прививок последние проводят по схемам, предусмотренным настоящим календарем и инструкциями по применению препаратов.

ТАБЛИЦА 2. Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям

КОНТИНГЕНТЫ, ПОДЛЕЖАЩИЕ ПРИВИВКАМ	ПРИВИВКА	СРОК ВАКЦИНАЦИИ	СРОК РЕВАКЦИНАЦИИ
Население, проживающее на энзоотичных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные — по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии	Против туляремии	С 7 лет (с 14 лет в очагах полевого типа)	Через каждые 5 лет
Население, проживающее на энзоотичных по чуме территориях Лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы	Против чумы	С 2 лет	Через 1 год

medwedi.ru

Продолжение табл. 2

Лица, выполняющие следующие работы: — по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом — по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных из него мяса и мясопродуктов Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу Лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллеза	Против бруцеллеза (козье-овечьего типа)	С 18 лет	Через 1 год
Лица, выполняющие следующие работы на энзоотичных по сибирской язве территориях: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные — по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции — по убою скота, больного сибирской язвой, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов Лица, работающие с живыми культурами возбудителя сибирской язвы	Против сибирской язвы	С 14 лет	Через 1 год
Лица, выполняющие работы по отлову и содержанию безнадзорных животных Ветеринары, охотники, лесники, работники боен, таксидермисты Лица, работающие с уличным вирусом бешенства	Против бешенства	С 16 лет	Через 1 год, далее через каждые 3 года

Продолжение табл. 2

Лица, выполняющие следующие работы: — по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств на энзоотичных по лептоспирозу территориях — по убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов — по отлову и содержанию безнадзорных животных Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза	Против лептоспироза	С 7 лет	Через 1 год
Население, проживающее на энзоотичных по клещевому энцефалиту территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные — по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения Лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита	Против клещевого энцефалита	С 4 лет	Через 1 год, далее через каждые 3 года
Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания лихорадкой Ку скота	Против лихорадки Ку	С 14 лет	Через 1 год

medwedi.ru

Продолжение табл. 2

Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных по лихорадке Ку территориях Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лихорадки Ку	Против лихорадки Ку	С 14 лет	Через 1 год
Лица, выезжающие за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы Лица, работающие с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки	Против желтой лихорадки	С 9 мес	Через 10 лет
Население, проживающее на территориях с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом Население, проживающее на территориях при хронических водных эпидемиях брюшного тифа. Лица, занятые обслуживанием канализационных сооружений, оборудования, сетей. Выезжающие в гиперэндемичные по брюшному тифу регионы и страны, а также контактным в очагах по эпидемиологическим показаниям. Лица, работающие с живыми культурами возбудителей брюшного тифа	Против брюшного тифа	С 3 лет в зависимости от вакцин	Через 3 года
Дети, подростки, взрослые, проживающие в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы А или С Лица повышенного риска заражения (дети из детских дошкольных учреждений, учащиеся 1–2-х классов школ, подростки из организованных коллективов, объединенные проживанием в общежитиях, дети из семейных общежитий, размещенных в неблагополучных санитарно-гигиенических условиях) при увеличении заболеваемости в 2 раза по сравнению с предыдущим годом	Против менингококковой инфекции	С 1 года	Через 3 года

Продолжение табл. 2

Дети, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А. Медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений. Работники сферы обслуживания населения, прежде всего занятые в организациях общественного питания, по обслуживанию водопроводных и канализационных сооружений, оборудования и сетей. Выезжающие в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны, а также контактным в очагах по эпидемиологическим показаниям	Против вирусного гепатита А	С 3 лет	
Дети и взрослые, в семьях которых есть носитель HBsAg или больной хроническим гепатитом В Дети домов ребенка, детских домов и интернатов Дети и взрослые, регулярно получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе и онкогематологические больные Лица, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом гепатита В Медицинские работники, имеющие контакт с кровью больных Лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови Студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь выпускники) Лица, употребляющие наркотики инъекционным путем	Против вирусного гепатита В	В любом возрасте	
Лица старше 60 лет, лица, страдающие хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющие ОРЗ, дети дошкольного возраста, школьники, медицинские работники, работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений	Против гриппа	С 6-месячного возраста	Ежегодно

medwedi.ru

Продолжение табл. 2

Контактные в очагах эпидемического паротита, ранее не привитые и не болевшие	Против эпидемического паротита	С 1 года	
Контактные в очагах кори, ранее не привитые и не болевшие	Против кори	С 1 года	
Контактные в очагах дифтерии, ранее не привитые	Против дифтерии	С 3 мес	
Лица, выезжающие в неблагополучные по холере страны (по согласованию с Департаментом госсанэпиднадзора Минздрава России) Население приграничных районов России в случае возникновения неблагополучной по холере эпидемиологической обстановки на сопредельной территории (по решению Департамента госсанэпиднадзора Минздрава России)	Против холеры	С 2 лет	Через 6 мес

Примечание.

1. Прививки в рамках календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям проводят вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкциями по их применению.
2. Инактивированные вакцины (кроме антирабических), применяемые в рамках календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям, и инактивированные вакцины национального календаря профилактических прививок можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ТАБЛИЦА 1. Постоянные и временные противопоказания при введении вакцин календаря прививок

ВАКЦИНА	ПОСТОЯННЫЕ (АБСОЛЮТНЫЕ) ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	ВРЕМЕННЫЕ (ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ) ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	ВОЗМОЖНЫЙ СРОК ВАКЦИНАЦИИ ПРИ НАЛИЧИИ ВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ
АКДС	Злокачественные болезни крови Новообразования Прогредиентная неврологическая патология* Судороги в анамнезе* Сильные реакции или осложнения на предшествующее введение вакцины**	Острые заболевания	Через 2 нед после выздоровления. В отдельных случаях (ринит, назофарингит) врач имеет право сократить интервал до 1 нед или удлинить его в случае тяжелых заболеваний до 4–6 нед
	Тяжелые аллергические заболевания (анафилактический шок, рецидивирующий отек Квинке, полиморфная экссудативная эритема, сывороточная болезнь)	Обострение хронических заболеваний	При достижении полной или частичной ремиссии (обычно через 2–4 нед)
БЦЖ	Первичные иммунодефициты ВИЧ-инфекция Злокачественные болезни крови Новообразования Сильные реакции или осложнения на предыдущее введение вакцины (лимфаденит, келоидный рубец)	Те же, что и при введении АКДС-вакцины. Недоношенность с массой тела новорожденного менее 2000 г Внутриутробные инфекции Гемолитическая болезнь новорожденных Кожные заболевания	То же, что и при введении АКДС-вакцины. Вакцинацию непривитых детей проводят после выздоровления. Если с момента выписки из роддома прошло более 2 мес, то перед прививкой проводят пробу Манту, при этом вакцинацию проводят только туберкулин-отрицательным детям

medwedi.ru

Продолжение табл. 1

Коревая вакцина	Первичные иммунодефициты Злокачественные болезни крови Новообразования Сильные реакции или осложнения на предыдущее введение вакцины Сильные аллергические реакции на аминогликозиды (гентамицин, канамицин и др.) и перепелиные яйца	То же, что и при введении АКДС-вакцины. Введение иммуноглобулинов, плазмы или крови человека Иммуносупрессивная терапия Беременность	Те же, что и при введении АКДС-вакцины. Через 3–6 мес после введения препарата в зависимости от его дозы Через 6 мес после окончания курса терапии
Паротитная вакцина	Те же, что и при введении коревой вакцины	Те же, что и при введении коревой вакцины	Те же, что и при введении коревой вакцины
Вакцина против краснухи	Первичные и выраженные вторичные иммунодефициты Аллергические реакции на аминогликозиды и яичный белок	Беременность Лихорадочные заболевания Введение иммуноглобулинов, плазмы или крови человека	Через 1–6 нед в зависимости от формы и тяжести заболевания Не ранее чем через 3 мес после введения препарата
Полиомиелитная (живая) вакцина	Первичные иммунодефициты ВИЧ-инфекция Злокачественные болезни крови Новообразования Неврологические осложнения на предыдущее введение вакцины	Те же, что и при введении АКДС-вакцины	Те же, что и при введении АКДС-вакцины
Вакцина против гепатита В	Сильные реакции или осложнения на предыдущее введение вакцины** Гиперчувствительность к дрожжам	Те же, что и при введении АКДС-вакцины Беременность	Те же, что и при введении АКДС-вакцины

* Возможна замена АКДС-вакцины АДС-анатоксином.

** Сильная реакция характеризуется повышением температуры выше 40 °С и развитием анафилаксии, а в месте введения вакцины — отеком, гиперемией диаметром 8 см.

ТАБЛИЦА 2. Ложные противопоказания к проведению профилактических прививок

СОСТОЯНИЯ	В АНАМНЕЗЕ
Перинатальная энцефалопатия	Недоношенность
Стабильные неврологические состояния	Сепсис Болезнь гиалиновых мембран
Увеличение тени тимуса	Гемолитическая болезнь новорожденных
Аллергия, астма, экзема	
Врожденные пороки	Осложнения после вакцинации в семье
Дисбактериоз	Аллергия в семье
Поддерживающая терапия	Эпилепсия
Стероиды, применяемые местно	Внезапная смерть в семье

medwedi.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Приложение к приказу Минздрава России
от 18.12.97 № 375

1. Профилактические прививки проводят в медицинских учреждениях государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения.

2. Ответственными за организацию и проведение профилактических прививок являются руководитель медицинского учреждения и лица, занимающиеся частной медицинской практикой, проводящие прививки. Порядок планирования и проведения профилактических прививок устанавливается приказом руководителя медицинского учреждения с четким определением ответственных и функциональных обязанностей медицинских работников, участвующих в планировании и проведении прививок.

3. Для проведения профилактических прививок на территории Российской Федерации используют вакцины, зарегистрированные в Российской Федерации и имеющие сертификат Национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов — ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

4. Транспортировка, хранение и использование вакцин осуществляются с соблюдением требований «холодовой цепи».

5. Для обеспечения своевременного проведения профилактических прививок медицинская сестра в устной или письменной форме приглашает в медицинское учреждение лиц, подлежащих прививкам (родителей детей или лиц, их заменяющих), в день, определенный для проведения прививки, в детском учреждении предварительно информирует родителей детей, подлежащих профилактической прививке.

6. Перед проведением профилактической прививки проводят медицинский осмотр для исключения острого заболевания и

обязательную термометрию. В медицинской документации производят соответствующую запись врача (фельдшера) о проведении прививки.

7. Профилактические прививки осуществляются в строгом соответствии с показаниями и противопоказаниями к их проведению согласно инструкции, прилагаемой к вакцинному препарату.

8. Профилактические прививки должны проводиться в прививочных кабинетах поликлиник, детских дошкольных образовательных учреждений, медицинских кабинетах общеобразовательных учебных учреждений (специальных образовательных учреждениях), здравпунктах предприятий при строгом соблюдении санитарно-гигиенических требований. В определенных ситуациях органы управления здравоохранением могут принять решение о проведении прививок на дому или по месту работы.

9. Помещение, где проводят профилактические прививки, должно включать холодильник, шкаф для инструментария и медикаментов, биксы со стерильным материалом, пеленальный столик и/или медицинскую кушетку, столы для подготовки препаратов к применению, стол для хранения документации, емкость с дезинфицирующим раствором. В кабинете необходимо иметь инструкции по применению всех препаратов, которые используются для проведения прививок.

10. Категорически запрещается проведение профилактических прививок в перевязочных.

11. Каждому прививаемому инъекцию проводят отдельным шприцем и отдельной иглой (одноразовыми шприцами).

12. Прививки против туберкулеза и туберкулинодиагностика должны проводиться в отдельных помещениях, а при их отсутствии — на специально выделенном столе. Для размещения шприцев и игл, применяемых для вакцины БЦЖ и туберкулина, используют отдельный шкаф. Запрещается применение для других целей инструментов, предназначенных для проведения прививок против туберкулеза. В день вакцинации БЦЖ все другие манипуляции ребенку не проводят.

13. Профилактические прививки проводят медицинские работники, обученные правилам организации и техники проведения прививок, а также приемам неотложной помощи в случае развития поствакцинальных реакций и осложнений.

14. Семинары для врачей и средних медицинских работников по теории иммунизации и технике проведения профилактических

medwedi.ru

прививок с обязательной сертификацией должны проводиться территориальными органами управления здравоохранения не реже 1 раза в год.

15. После проведения профилактической прививки необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение срока, определенного инструкцией по применению соответствующего вакцинного препарата.

16. Запись о проведенной прививке делают в рабочем журнале прививочного кабинета, истории развития ребенка (ф. 112-у), карте профилактических прививок (ф. 063-у), медицинской карте ребенка, посещавшего дошкольное образовательное учреждение, общеобразовательное учебное учреждение (ф. 026-у), сертификате о профилактических прививках (ф. 156/у-93). При этом указывают вид препарата, дозу, серию, контрольный номер. В случае использования зарубежного препарата вносят оригинальное наименование препарата на русском языке. Внесенные в сертификат данные заверяются подписью врача и печатью медицинского учреждения или лица, занимающегося частной медицинской практикой.

17. В медицинских документах необходимо отметить характер и сроки общих и местных реакций, если они возникли.

18. При развитии необычной реакции или осложнения на введение вакцины необходимо незамедлительно поставить в известность руководителя медицинского учреждения или лицо, занимающееся частной практикой, и направить экстренное извещение (ф. 58) в территориальный центр госсанэпиднадзора.

19. Факт отказа от прививок с отметкой о том, что медицинским работником даны разъяснения о последствиях отказа, оформляется в упомянутых медицинских документах и подписывается как гражданином, так и медицинским работником.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Утвержден постановлением
Правительства Российской Федерации
от 15.07.99 № 825

ПЕРЕЧЕНЬ
РАБОТ, ВЫПОЛНЕНИЕ КОТОРЫХ СВЯЗАНО С ВЫСОКИМ РИСКОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ И ТРЕБУЕТ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

1. Сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные и другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные работы на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.

2. Работы по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.

3. Работы в организациях по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.

4. Работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.

5. Работы по убою скота, больного инфекциями, общими для человека и животных, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов.

6. Работы, связанные с уходом за животными и обслуживанием животноводческих объектов в животноводческих хозяйствах, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.

7. Работы по отлову и содержанию безнадзорных животных.

8. Работы по обслуживанию канализационных сооружений, оборудования и сетей.

9. Работы с больными инфекционными заболеваниями.

10. Работы с живыми культурами возбудителей инфекционных заболеваний.

11. Работы с кровью и биологическими жидкостями человека.

12. Работы во всех типах и видах образовательных учреждений.

medwedi.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Утвержден Постановлением
Правительства Российской Федерации
от 2.08.99 № 885

ПЕРЕЧЕНЬ
ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМИ ПРИВИВКАМИ, ВКЛЮЧЕННЫМИ В НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК, И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМИ ПРИВИВКАМИ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ, ДАЮЩИХ ПРАВО ГРАЖДАНАМ НА ПОЛУЧЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЕДИНОВРЕМЕННЫХ ПОСОБИЙ

1. Анафилактический шок.

2. Тяжелые генерализованные аллергические реакции (рецидивирующий ангионевротический отек — отек Квинке, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайела, синдром сывороточной болезни и т.п.).

3. Энцефалит.

4. Вакциноассоциированный полиомиелит.

5. Поражения центральной нервной системы с генерализованными или фокальными остаточными проявлениями, приведшими к инвалидности: энцефалопатия, серозный менингит, неврит, полиневрит, а также с клиническими проявлениями судорожного синдрома.

6. Генерализованная инфекция. Остеит, остит, остеомиелит, вызванные вакциной БЦЖ.

7. Артрит хронический, вызванный вакциной против краснухи.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Постановление Правительства
Российской Федерации
от 27.12.2000 № 1013, Москва

О ПОРЯДКЕ ВЫПЛАТЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЕДИНОВРЕМЕННЫХ ПОСОБИЙ И ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ ДЕНЕЖНЫХ КОМПЕНСАЦИЙ ГРАЖДАНАМ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ У НИХ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В целях реализации Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, № 38, ст. 4736). Правительство Российской Федерации постановляет:

1. Утвердить прилагаемый порядок выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений.

2. Министерству здравоохранения Российской Федерации совместно с Министерством труда и социального развития Российской Федерации обеспечить в установленном порядке учет поствакцинальных осложнений, включая случаи инвалидности и смертности вследствие таких осложнений.

3. Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации осуществить меры по обеспечению выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений.

4. Министерствам труда и социального развития и здравоохранения Российской Федерации давать необходимые разъяснения по применению порядка, утвержденного настоящим постановлением.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
М. КАСЬЯНОВ

medwedi.ru

ПОРЯДОК ВЫПЛАТЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЕДИНОВРЕМЕННЫХ ПОСОБИЙ И ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ ДЕНЕЖНЫХ КОМПЕНСАЦИЙ ГРАЖДАНАМ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ У НИХ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

1. Настоящий порядок определяет условия выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемиологическим показаниям.

2. Государственное единовременное пособие выплачивается:

– гражданам, у которых установлено наличие поствакцинального осложнения;

– членам семьи гражданина в случае его смерти, наступившей вследствие поствакцинального осложнения. Круг членов семьи, имеющих право на получение указанного пособия, определяется в соответствии со статьями 50 и 51 Закона Российской Федерации «О государственных пенсиях в Российской Федерации».

3. Ежемесячная денежная компенсация выплачивается гражданам, признанным в установленном порядке инвалидами вследствие поствакцинального осложнения.

4. В случае, если гражданин, у которого установлено наличие поствакцинального осложнения, признан инвалидом вследствие этого осложнения, он вправе получить государственное единовременное пособие и ежемесячную денежную компенсацию.

5. Выплата государственного единовременного пособия и ежемесячной денежной компенсации гражданам при возникновении у них поствакцинального осложнения производится органами социальной защиты населения субъектов Российской Федерации за счет средств федерального бюджета, предусмотренных на эти цели.

6. Для получения государственного единовременного пособия при возникновении поствакцинального осложнения гражданин, а в случае его смерти член его семьи, представляет в орган социальной защиты населения по месту жительства:

а) заявление о назначении и выплате пособия;

б) документы, подтверждающие факт поствакцинального осложнения (заключение об установлении факта поствакцинального осложнения, свидетельство о смерти).

7. Для получения ежемесячной денежной компенсации гражданин, признанный инвалидом вследствие поствакцинального осложнения, представляет в орган социальной защиты населения по месту жительства:

а) заявление о назначении и выплате компенсации;

б) документы, подтверждающие факт поствакцинального осложнения (заключение об установлении факта поствакцинального осложнения, справка об инвалидности).

8. Орган социальной защиты населения принимает решение о выплате либо об отказе в выплате государственного единовременного пособия или ежемесячной денежной компенсации в 10-дневный срок со дня подачи заявления.

9. В случае принятия решения об отказе в выплате государственного единовременного пособия и ежемесячной денежной компенсации в 5-дневный срок со дня его принятия заявителю направляется извещение с указанием причин отказа и возвращаются документы, которые были приложены к заявлению.

10. В случае смерти гражданина, наступившей вследствие поствакцинального осложнения, государственное единовременное пособие выплачивается одному из членов его семьи (с письменного согласия всех совершеннолетних членов семьи) по решению органа социальной защиты населения.

11. Государственное единовременное пособие выплачивается со дня установления факта поствакцинального осложнения. Ежемесячная денежная компенсация выплачивается со дня установления инвалидности вследствие поствакцинального осложнения.

В случае установления факта поствакцинального осложнения или признания инвалидом вследствие поствакцинального осложнения до вступления в силу Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» государственное единовременное пособие или ежемесячная денежная компенсация выплачиваются со дня вступления в силу указанного федерального закона.

12. Во время пребывания (проживания) гражданина в организациях здравоохранения или социального обслуживания ежемесячная денежная компенсация выплачивается ему в полном размере.

13. В случае смерти гражданина, признанного инвалидом вследствие поствакцинального осложнения, недополученная им ежемесячная денежная компенсация членам его семьи не выплачивается.

14. Ежемесячная денежная компенсация, не полученная своевременно гражданином, признанным инвалидом вследствие пост-

medwedi.ru

вакцинального осложнения, по вине органов, обеспечивающих их выплату, выплачивается за прошлое время без ограничения каким-либо сроком.

15. Государственное единовременное пособие и ежемесячная денежная компенсация, излишне выплаченные вследствие представления документов с заведомо неверными сведениями, сокрытия данных, влияющих на выплату пособий, возмещаются получателем и в случае спора взыскиваются в судебном порядке.

16. Споры по вопросам выплаты государственного единовременного пособия или ежемесячной денежной компенсации разрешаются в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

17. Порядок учета и хранения документов по вопросам назначения и выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций определяется Министерством труда и социального развития Российской Федерации по согласованию с Министерством финансов Российской Федерации.

18. Органы социальной защиты населения субъектов Российской Федерации представляют в установленном порядке бухгалтерскую и статистическую отчетность о расходовании средств, выделенных из федерального бюджета на выплату государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ВВОДИМЫХ ЛЮДЯМ, И ПРЕДПРИЯТИЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРЕПАРАТ	ПРЕДПРИЯТИЕ
Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина бруцеллезная живая сухая	Омское предприятие по производству бактерийных препаратов
Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Вакцина герпетическая культуральная инактивированная жидкая	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Вакцина гонококковая	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	НПО «Биомед»
Вакцина гриппозная инактивированная элюатно-центрифужная жидкая типов А, А, В	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина гриппозная инактивированная центрифужная	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Вакцина гриппозная инактивированная хроматографическая для детей 7–10 лет	Государственное предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера

medwedi.ru

Продолжение табл.

Вакцина гриппозная интраназальная живая очищенная	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Вакцина гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная для детей 3–14 лет	Иркутское предприятие по производству иммунологических препаратов
Вакцина желтой лихорадки живая сухая	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН
Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сорбированная жидкая	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН
Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина)	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина коревая живая сухая	Московское предприятие по производству бактерийных препаратов
Вакцина против лихорадки Ку М-44 живая сухая накожная	НПО «Биомед»
Вакцина лептоспирозная инактивированная жидкая	Предприятие по производству бактерийных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген»
Вакцина менингококковая полисахаридная сухая группы А	Государственное унитарное предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского
Вакцина оспенная живая сухая	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
Вакцина паротитная культуральная живая сухая	Московское предприятие по производству бактерийных препаратов
Вакцина полиомиелитная пероральная типов 1, 2, 3	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН
Вакцина стафилококковая лечебная (антифагин стафилококковый)	АО «Биомед» им. Мечникова
Вакцина сыпнотифозная химическая сухая	Предприятие по производству бактерийных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая сухая	НПО «Биомед»

Продолжение табл.

Вакцина туберкулезная (БЦЖ) для внутрикожного введения	Предприятие по производству бактерийных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген»
Вакцина туберкулезная БЦЖ-М сухая для внутрикожного введения (для щадящей первичной иммунизации)	Предприятие по производству бактерийных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
Вакцина туляремийная живая сухая	Омское предприятие по производству бактерийных препаратов
Вакцина против гепатита В	ФГУП НПО «Вирион» ООО «Смит Кляйн Бичем-Биомед» Научно-производственная компания «Комбиотех»
Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена (АД-М-анатоксин) жидкий	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС НПО «Биомед»
Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный (АДС-анатоксин) жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»
Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием анатоксинов (АДС-М) жидкий	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»
Анатоксин стафилококковый очищенный лечебный	Предприятие по производству бактерийных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН НПО «Биомед»
Анатоксин стафилококковый концентрированный	Предприятие по производству бактерийных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный	Предприятие по производству бактерийных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН НПО «Биомед»
Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный (АС-анатоксин) жидкий	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»

medwedi.ru

Продолжение табл.

Трианатоксин очищенный адсорбированный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Тетра(три)анатоксин очищенный адсорбированный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина холерная (холеро-ген-анатоксин + О-антиген) сухая и жидкая	Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»
Вакцина холерная (или Эль-Тор) убитая сухая и жидкая	Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока
Вакцина чумная живая сухая	Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока
Аллерген бруцеллезный жидкий	Омское предприятие по производству бактерийных препаратов
Аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении для внутрикожного применения	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Аллерген туберкулезный очищенный сухой для накожного, подкожного и внутрикожного применения (сухой очищенный туберкулин)	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Сыворотки противоботулинические очищенные концентрированные жидкие	Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Сыворотка противогангренозная поливалентная лошадиная очищенная концентрированная	НПО «Биомед»
Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная жидкая	Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»
Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая	Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»

Продолжение табл.

Иммуноглобулин человека нормальный	НПО «Биомед»
	Казанское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
	Омское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Екатеринбургское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Государственное унитарное предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского
	Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	АО «Биомед» им. Мечникова
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	Иркутское предприятие по производству иммунологических препаратов
Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Государственное унитарное предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского
Иммуноглобулин против клещевого энцефалита	НПО «Биомед»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Екатеринбургское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Казанское предприятие по производству бактерийных препаратов

medwedi.ru

Продолжение табл.

Иммуноглобулин против клещевого энцефалита	Иркутское предприятие по производству иммунологических препаратов
	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Омское предприятие по производству бактерийных препаратов
Иммуноглобулин противогриппозный донорский	Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов
Иммуноглобулин противостолбнячный	НПО «Биомед»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
Иммуноглобулин человека противоаллергический жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Казанское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
Иммуноглобулин человека антистафилококковый донорский	НПО «Биомед»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Государственное унитарное предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского
	Екатеринбургское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Казанское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Иркутское предприятие по производству иммунологических препаратов
	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов

Продолжение табл.

Иммуноглобулин человека антистафилококковый донорский	Омское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов
Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) сухой для энтерального применения	МГП «Прогресс»
Гистаглобулин сухой	АО «Биомед» им. Мечникова
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов
Тригистаглобулин	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Лактоглобулин противоколипротейный коровий сухой	Ростовский НИИМП
Бактериофаг интести жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг коли жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг колипротейный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бактериофаг протейный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг синегнойный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг стафилококковый жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бактериофаг стафилококковый в свечах	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бактериофаг стафилококковый в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг стафилококковый (мазь)	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»

medwedi.ru

Продолжение табл.

Пиобактериофаг комбинированный очищенный концентрированный (таблетки, жидкий, мазь)	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг стрептококковый жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, Д, Е, жидкий и сухой в таблетках с кислотоустойчивым покрытием из пектина	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бактериофаг сальмонеллезный сухой в таблетках	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бактериофаг брюшнотифозный сухой в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бактериофаг дизентерийный поливалентный жидкий, в таблетках с кислотоустойчивым покрытием и в свечах	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Ацилакт	Государственное унитарное предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского Екатеринбургское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бифидумбактерин сухой	АО «Биомед» им. Мечникова НПО «Биомед» Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Екатеринбургское предприятие по производству бактерийных препаратов Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера Ростовский НИИМП Казанское предприятие по производству бактерийных препаратов

Продолжение табл.

Бифидумбактерин сухой	Тюменское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Государственное унитарное предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского
	ТОО «Фермент»
	АОЗТ «Биоком»
Бифидумбактерин сухой в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
Бификол сухой	АО «Биомед» им. Мечникова
	НПО «Биомед»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Екатеринбургское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Ростовский НИИМП
	Государственное унитарное предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского
	ТОО «Фермент»
	АОЗТ «Биоком»
Бификол сухой в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
Колибактерин сухой	НПО «Биомед»
	Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген»
	АО «Биомед» им. Мечникова
	Тюменское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов ТОО «Фермент»
Колибактерин сухой в таблетках	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
Лактобактерин сухой	НПО «Биомед»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»

medwedi.ru

Продолжение табл.

Лактобактерин сухой	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
	Омское предприятие по производству бактерийных препаратов
Лактобактерин сухой в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов
«Нарине» сухой	Омское предприятие по производству бактерийных препаратов
	ТОО «Фермент»
Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой	АО «Биомед» им. Мечникова
	НПО «Биомед»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
	Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
Реаферон сухой для инъекций	Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Лейкинферон для инъекций сухой	НПФ «Интекор»

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

ПЕРЕЧЕНЬ
ПРЕДПРИЯТИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ВВОДИМЫХ ЛЮДЯМ

ПРЕДПРИЯТИЕ	АДРЕС
Государственное унитарное предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского	103006, Москва, Успенский пер., 10
Московское предприятие по производству бактерийных препаратов	109088, Москва, ул. 1-я Дубровская, 15
АО «Д. Мазай и К°»	109088, Москва, ул. 1-я Дубровская, 15
Предприятие по производству бактерийных препаратов научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН	123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
Научно-производственная компания «Комбиотех»	117871, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, корп. 71
МГП «Прогресс»	123413, Москва, ул. Флотская, 80/7
ТОО «Фермент»	101000, Москва, Кривоколенный пер., 12
НПФ «Интекор»	123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
АО «Биомед» им. Мечникова	143422, Московская область, Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее
Экспериментально-производственное предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН	142782, Московская область, Ленинский район, п/о Институт полиомиелита
Государственное предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского Научно-исследовательского Института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера	197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14
Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института вакцин и сывороток	198320, Санкт-Петербург, ул. Свободы, 52

medwedi.ru

Продолжение табл.

Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»	450024, Уфа, ул. Новороссийская, 105
Екатеринбургское предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов	620030, Екатеринбург, ул. Летняя, 23
Иркутское предприятие по производству иммунопрепаратов	664009, Иркутск, ул. Летчиков, 1«а»
Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока	664047, Иркутск, ул. Трилисира, 78
Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген»	355004, Ставрополь, ул. Биологическая, 20
АОЗТ «Биоком»	355016, Ставрополь, Чапаевский пр., 32
Казанское предприятие по производству бактерийных препаратов	420015, Казань, ул. Б. Красная, 67
Тюменское предприятие по производству бактерийных препаратов	625026, Тюмень, ул. Республики, 147
Нижегородское предприятие по производству бактерийных препаратов	603600, Нижний Новгород, ул. Грузинская, 44
Хабаровское предприятие по производству бактерийных препаратов	680031, Хабаровск, ул. К. Маркса, 123«А»
Научно-производственное объединение «Биомед»	614089, Пермь, ул. Братская, 177
Омское предприятие по производству бактерийных препаратов	644080, Омск, пр. Мира, 7
Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»	634040, Томск, ул. Ивановского, 8
Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии	334010, Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119
Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»	633159, Новосибирская область, Новосибирский район, пос. Кольцово
ООО «Смит Кляйн Бичем-Биомед»	113054, г. Москва, Космодамианская набережная, 52, стр. 1 (производство: 143422, Московская область, Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее)

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАРУБЕЖНЫХ ВАКЦИН И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРЕПАРАТ	ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, СТРАНА
Вакцины	
Энжерикс В Рекомбинантная вакцина против гепатита В	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
Флюарикс Инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
Приорикс Живая вакцина против кори, паротита и краснухи	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
Эрвевакс Живая аттенуированная вакцина штамм RA 27/3, против краснухи	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
Хаврикс 1440 Инактивированная вакцина против вирусного гепатита А (для взрослых)	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
Хаврикс 720 Инактивированная вакцина против вирусного гепатита А (для детей)	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
Рувакс Живая гиператтенуированная вакцина для профилактики кори	Авентис Пастер, Франция
Рудивакс Живая вакцина для профилактики краснухи	Авентис Пастер, Франция
Полио Сэбин Веро Живая трехвалентная вакцина для профилактики полиомиелита	Авентис Пастер, Франция
Имовакс Полио Инактивированная трехвалентная вакцина для профилактики полиомиелита	Авентис Пастер, Франция
Тетракок 05 Адсорбированная вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита	Авентис Пастер, Франция

medwedi.ru

Продолжение табл.

Д.Т. Вакс Адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка	Авентис Пастер, Франция
Имовакс ДТ Адюльт Адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка для ревакцинации взрослых	Авентис Пастер, Франция
АКТ-ХИБ Вакцина для профилактики гемофильной инфекции типа *b*	Авентис Пастер, Франция
Тифим Ви Полисахаридная брюшнотифозная вакцина	Авентис Пастер, Франция
Ваксигрип Инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа	Авентис Пастер, Франция
Менинго А+С Полисахаридная вакцина менингококковая А+С	Авентис Пастер, Франция
Аваксим Инактивированная вакцина для профилактики гепатита А	Авентис Пастер, Франция
Пневмо 23 Поливалентная пневмококковая вакцина	Авентис Пастер, Франция
Эувакс В Рекомбинантная вакцина для профилактики гепатита В	Авентис Пастер, Франция Производство «LG Кемикал ЛТД», Корея
Агриппал С1 Инактивированная субъединичная вакцина для профилактики гриппа	Кайрон Беринг ГмбХ и К°, Германия
Бегривак Инактивированная вакцина для профилактики гриппа	Кайрон Беринг ГмбХ и К°, Германия
Рабипур Антирабическая вакцина для людей	Кайрон Беринг ГмбХ и К°, Германия
Энцепур Инактивированная вакцина против клещевого энцефалита	Кайрон Беринг ГмбХ и К°, Германия
НВВакс II Рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В	Мерк Шарп Доум, Нидерланды

Продолжение табл.

MMR-II Живая вакцина против кори, паротита, краснухи	Мерк Шарп Доум, Нидерланды
Вакта Инактивированная вакцина против гепатита А	Мерк Шарп Доум, Нидерланды
ФСМЕ-Иммун Инжект Инактивированная вакцина против клещевого энцефалита	Бакстер, Австрия
Эбербиовак Рекомбинантная вакцина против гепатита В	Эбер-Биотек, Куба
Инфлювак Инактивированная субъединичная вакцина для профилактики гриппа	Солвей Фармасьютикалз, Нидерланды
Вакцина против кори, паротита и краснухи	Институт сывороток, Индия
Вакцина против краснухи живая аттенуированная лиофилизированная	Институт сывороток, Индия
Шанвак В Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная	Шанта Биотехника, Индия
Иммуноглобулины	
Биавен ВИ (иммуноглобулин человека нормальный)	Фарма Биаджини, Италия
Вигам-С (иммуноглобулин человека нормальный)	Био Продактс Лаборатори, Великобритания
Вигам-ЛИКВИД (иммуноглобулин человека нормальный сухой)	Био Продактс Лаборатори, Великобритания
Гистаглобин триплекс (иммуноглобулин человека 36 мг + гистамина дигидрохлорид 0,00045 мг)	Биобазал, Швейцария
Гистаглобин (иммуноглобулин человека 12 мг + гистамина дигидрохлорид 0,00015 мг)	Биобазал, Швейцария
Гепатект (иммуноглобулин против гепатита В человека)	Биотест Фарма, Германия
Интраглобин (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения)	Биотест Фарма, Германия

medwedi.ru

Продолжение табл.

Пентаглобин (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения)	Биотест Фарма, Германия
Цитотект (иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения)	Биотест Фарма, Германия
Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий	Биолек, Украина
Иммуноглобулин человека нормальный	Биофарма, Украина
Октагам (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения)	Октафарма, Австрия
ФСМЕ-Булин (иммуноглобулин человеческий против клещевого энцефалита)	Бакстер, Австрия
Хумаглобин (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения)	Хуман, Венгрия
Гамма-глобулин хуман 16% раствор (иммуноглобулин человека нормальный)	Хуман, Венгрия
Сандоглобулин (иммуноглобулин человека для внутривенного введения)	Центральная лаборатория службы переливания крови Швейцарского Красного Креста для Новартис фарма, Швейцария

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ада Г., Рамсей А.* Вакцины, вакцинация и иммунный ответ. — М.: Медицина, 2002.
2. Асептическое производство медицинских иммунобиологических препаратов. Методические указания. МУ-44-116. — М., 1997.
3. Аттестация перевиваемых клеточных линий субстратов производства и контроля медицинских иммунобиологических препаратов. Методические указания. Минздрав СССР, 1989.
4. Безопасное обращение с вакцинами, холодовая цепь и иммунизация. Пособие для стран СНГ. ВОЗ, 1998.
5. Безопасность инъекций в программах иммунизации. Рекомендации ВОЗ. — Киев, 1996.
6. *Береговых В.В., Мешковский А.П.* Нормирование фармацевтического производства. Обеспечение качества продукции. — М., 2001.
7. Биомедицинская этика / Под ред. В.И. Покровского, Ю.М. Лопухина. — М., 1999.
8. *Бухарин О.В.* Персистенция патогенных бактерий. — М.: «Медицина». 1999.
9. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья / Под ред. М.П. Костинова — М.: «Медицина для всех», 2002.
10. Вакцины и анатоксины отечественного производства для профилактики инфекционных заболеваний. Справочник. — М., ИнтерСЭН, 2003.
11. Вакцины и иммунизация: современное положение в мире. — ВОЗ, Детский фонд ООН. Женева, 1998.
12. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья / Под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баранова. — М., 2001.
13. *Воробьев А.А., Васильев Н.Н.* Адъюванты. — М.: Медицина, 1969.
14. *Воробьев А.А., Лебединский В.А.* Массовые способы иммунизации. — М.: «Медицина». 1977.
15. Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов СП 3.3.2.561-96. — М., 1998.
16. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. — С.-П., 2003.
17. Дифтерия. — ВОЗ, Женева, 1993.
18. Дифтерия. Руководство по контролю за дифтерией в Европейском регионе. ВОЗ. Европейское региональное бюро. — Копенгаген, 1994.

medwedi.ru

19. *Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В.* Современные иммуностимуляторы для клинического применения. — С.-П.: «Политехника», 2001.
20. Доклинические испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения. РД 42-28-8-89. — М., 1989.
21. Иммунизация и борьба с инфекционными заболеваниями. ВОЗ. Европейское региональное бюро. — Копенгаген, 1994.
22. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, И.И. Поспеловой. — М., 2002.
23. Иммунодефицитные состояния / Под ред. Смирнова В.С. и Фрейдлин И.С. — С.-П., 2000.
24. Иммунологическая недостаточность. Серия технических докладов. 630. — ВОЗ. Женева, 1980.
25. Иммунология инфекционного процесса. Руководство для практических врачей. Под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова. — М., 1994.
26. Иммунопрофилактика (справочник) / Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского. — М., 2003.
27. Информационное письмо № 04-6/99-6 от 18.07.94 Минздравмедпрома России «Об использовании безыгольных инъекторов».
28. Коклюш. — ВОЗ, Женева, 1995.
29. Корь. — ВОЗ, Женева, 1993.
30. *Костинов М.П.* Иммунокоррекция в педиатрии. — М.: «Медицина для всех», 2001.
31. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунологическая недостаточность. Выявление и лечение. — Изд-во НГМА. Н.Новгород, 2003.
32. Медицинские иммунобиологические препараты для профилактики и лечения инфекционных и других заболеваний: Справочник. — М., 1998.
33. Медицинские иммунобиологические препараты. Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций. МР. МУ-78-113. — М., 1998.
34. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. МУ 3.3.1.1095-02. — Минздрав России. М., 2002.
35. *Медуницын Н.В.* Вакцинология. — М., 1999, 2004.
36. *Медуницын Н.В.* Повышенная чувствительность замедленного типа. — М.: Медицина. 1983.
37. *Медуницын Н.В., Алексеев Л.П.* Система Ia-антигенов (генетика, структура, функция). — М.: Медицина, 1987.
38. *Медуницын Н.В., Литвинов В.И., Мороз А.М.* Медиаторы клеточного иммунитета и клеточного взаимодействия. — М.: Медицина, 1980.
39. Методические рекомендации по профилактической иммунизации детей с измененной реактивностью. МЗ СССР, утверждено 25 октября 1989 г.

40. Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям. Методические указания. МУ 4.1/4.2.588-96. — М., 1996.
41. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. МУ 3.3.1.1123-02. — М., 2002.
42. Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов. СП 3.3.2й.1288-03. Минздрав России. М., 2003.
43. Об организации на территории страны системы «холодовой цепи» при транспортировке и хранении медицинских иммунобиологических препаратов. Приказ МЗ СССР № 827/672 от 18 ноября 1988 г.
44. Общая иммунология. — ВОЗ, Женева, 1993.
45. О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого энцефалита. Приказ МЗ СССР № 141 от 9 апреля 1990 г.
46. О календаре профилактических прививок. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 229 от 20.06.2001.
47. Определение класса чистоты производственных помещений и рабочих мест. Методические указания. МУ 3.3.2.056-96. — М., 1996.
48. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией / Под ред. М.П. Костинова. — М.: «Медицина для всех», 2002.
49. Организация контроля за соблюдением правил хранения и транспортирования медицинских иммунобиологических препаратов. МУ 3.3.2.11.21.-02. Минздрав России. М., 2002.
50. Оценка иммунного статуса человека. Методические рекомендации. — М., 1984.
51. *Петров Р.В., Хаитов Р.М.* Искусственные антигены и вакцины. — М.: Медицина, 1988.
52. *Покровский В.И., Авербах М.М., Литвинов В.И., Рубцов И.В.* Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. — М.: Медицина, 1979.
53. *Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К.* Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник для вузов. — М., 2000.
54. План действий по профилактике и борьбе с дифтерией в Европейском регионе (1994–1995 гг.). — ВОЗ, Европейское региональное бюро, 1994.
55. Полиомиелит. — ВОЗ, Женева, 1993.
56. *Попов В.Ф.* Корь и коревая вакцина Л-16. — М.: «Триада-Х», 2002.
57. Порядок и методы контроля иммунологической безопасности вакцин. Методические принципы. РД 42-28-10-90. — М., 1989.
58. Постановление Правительства Российской Федерации от 18.12.1995 № 1241.
59. Построение, содержание и изложение инструкций по применению медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения. РД 42-28-7-88. — М., 1988.
60. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации и Государственного Комитета санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации от 04.03.1996

medwedi.ru

№ 79/36 «О совершенствовании государственного контроля за медицинскими иммунобиологическими препаратами».
61. Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества. Санитарные правила. СП 3.3.2.015-84. — М., 1994.
62. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации. Санитарные правила и нормы. СанПиН 3.2.569-96. Минздрав России. М., 1997.
63. Регламент производства медицинских иммунобиологических препаратов. ОСТ 42-1-83. Приложение к приказу Минздрава СССР № 1023 от 31.08.83.
64. Руководство по вакцинному и сывороточному делу / Под ред. П.Н. Бургасова. — М.: Медицина, 1978.
65. *Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Т.* Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. — М.: Медицина, 1982.
66. Сертификация медицинских иммунобиологических препаратов. Методические указания. МУ 3.2.2.684-98. — М., 1998.
67. Справочник по иммунотерапии для практического врача. — «Диалог». 2002.
68. *Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е.* Иммунология и иммунопатология детского возраста. — М.: Медицина, 1996.
69. Столбняк. — ВОЗ, Женева, 1993.
70. *Стригин В.А., Терновой А.П.* Неспецифические свойства препаратов иммуноглобулинов. — М.: «Медицина», 1979.
71. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск III. — М., 2002.
72. *Фрадкин В.А.* Аллергены. — М.: «Медицина». 1978.
73. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М., 2003.
74. Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality. — National Academy Press. — Washington, D. C., 1994.
75. General requirements for the sterlity of biological substances. 40 Report. WHO Technical Report Series. — Geneva, 1988, pp. 69–74.
76. Global programme for vaccines and immunization. — WHO, Geneva, 1998.
77. Good Clinical Practice. — WHO Technical Report Series 850, Geneva, 1995.
78. Good manufacturing practices for biological products. — WHO Technical Report Series. 1992. № 42, pp. 20–30.
79. Guide for inspection of manufacturers of biological products. — WHO/VSQ/97.03, 1997.
80. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. — WHO Technical Report Series, 1992, № 42, pp. 31–44.
81. Guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines. — Geneva, 1997.

82. Guidelines for assuring the quality of DNA vaccines. 47 Report. — WHO Technical Report Series, 878. Geneva, 1998, pp. 77–90.
83. Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology. 41 Report. — WHO Technical Report Series, 814, Geneva, 1991, pp. 59–70.
84. Immunization of adolescents. Recommendations of the American advisory committee on immunization practices, the American academy pediatrics, the American academy of family physicians and the American medical association // Pediatrics, 1997, v. 99, № 3, 479–487.
85. Immunization policy. — WHO, Geneva, 1995.
86. Immunization safety: a global priority. — WHO. Geneva, 2000.
87. Informal consultation of expert on national regulation of vaccines. — WHO. Geneva, 1999.
88. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. — CIOMS, Geneva, 1982.
89. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. — CIOMS, Geneva, 1991.
90. International Organization for Standartization Quality Systems: ISO 9000-1, ISO 9001, ISO 9002, ISO 9003, ISO 9004-1. — Geneva, 1994.
91. Introduction of Haemophilus influenzae type b vaccine into immunization progpammes. — WHO. Geneva, 2000.
92. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. — WHO, Geneva, 2001.
93. Key elements for improving supplementary immunization activities for polio eradi-cation. — WHO. Geneva, 2000.
94. Making surveillance work. Model 3: logistics management. — WHO. Geneva, 2001.
95. Medunitsyn N.V., Litvinov V.I., Moroz A.M. Mediators of the92mmune response // Harwood Academic Publishers, Chur. — London, Paris, New York, 1987.
96. Modern Vaccinology. Ed. By E. Kurstak // Plenum Medical Book Company. — N.Y., London, 1994.
97. National Control Authority. Guidelines for assessment of vaccine quality in non-producing countries. — WHO/VSO/95.1. Geneva, 1995.
98. New polio vaccines for the post-eradication era. — WHO. Geneva, 2000.
99. Prevention of pneumococcal disease: Reccommendations of the American advisory committee on immunization practices // MMWR, 1997, v. 46, № 8, p. 24.
100. Programme report 1996. Global programme for vaccines and immunization. — WHO. Geneva, 1997.
101. Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. 45 Report. — WHO Technical Report Series 858. Geneva, 1995, pp. 21–35.
102. Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities. — WHO. Geneva, 1999.

medwedi.ru

103. Report of first meeting of the Steering Committee on Immunization Safety. — WHO. Geneva, 1999.
104. Report of the second meeting of the Steering Committee on Immunization Safety. — WHO. Geneva, 2000.
105. Report on Infections Diseases. — WHO. Geneva, 2000.
106. Report of WHO consultation on medicinal and other products in relation to human and animal transmissible spongiform encephalopathies. — Geneva. 1997.
107. Requirement for Hepatitis B Vaccine Made by Recombinant DNA Techniques. — WHO. Technical Report Series 786. Geneva, 1989.
108. Requirements for the use of animal cells in vitro substrate for the production of biologicals. 47 Report. — WHO Technical Report Series, 878, Geneva, 1988, pp. 19–56.
109. Standards for Pediatric Immunization Practices. U.S. Department of Health and Human Services, 1993.
110. State of the world's vaccines and immunization. — WHO, Geneva, 1996, 2002.
111. Summary Protocol for the Batch Release of Virus Vaccines. — WHO. Technical Report Series 822. Geneva, 1992.
112. Supplementary information on vaccine safety. Part 1: fields issues. — WHO. Geneva, 1991.
113. Tool for the assessment of injection safety. — WHO. Geneva, 2001.
114. Training manual: licensing, lot release, laboratory access. — WHO. Geneva, 2001.
115. Vaccines and biologicals. Ennual report 1999-WHO. Geneva, 2000.
116. Vaccines, immunization and biologicals: 2002–2005 Strategy. WHO. Geneva, 2003.
117. WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 1: Standart procedures and master formulae. PART 2; Validation. — Geneva, 2001.