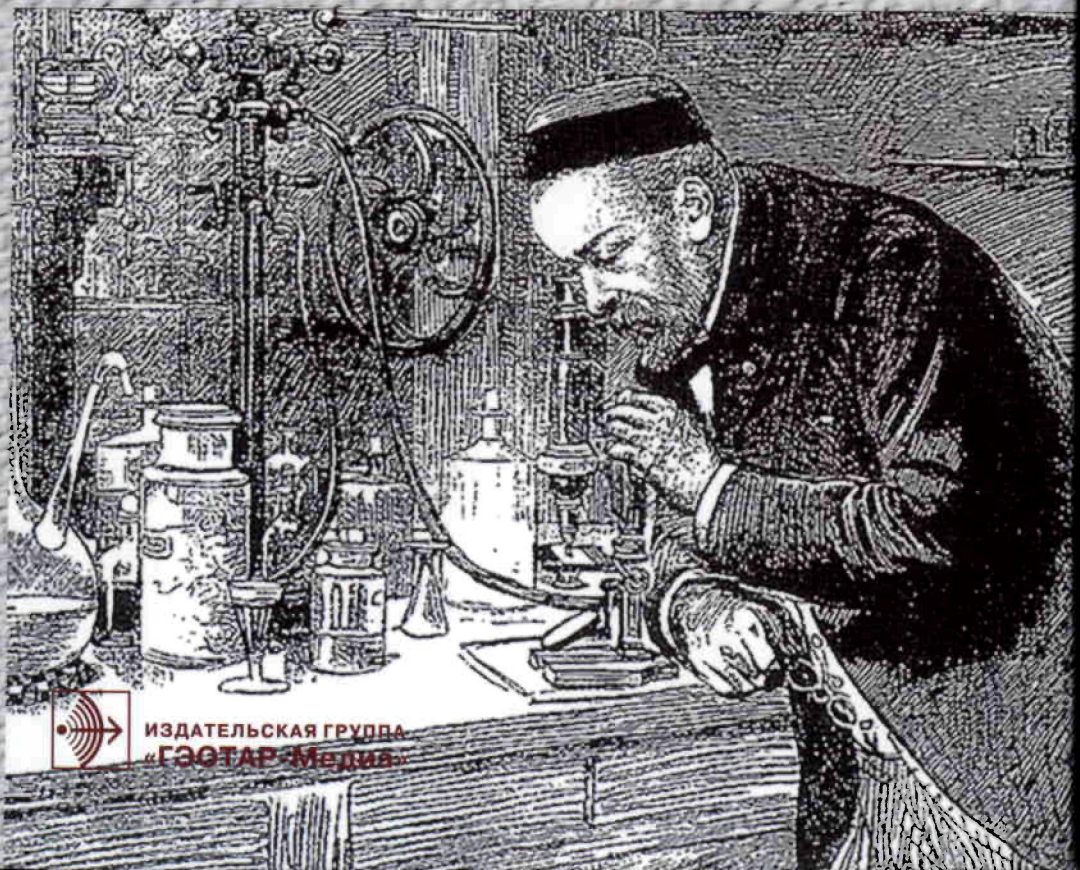
519
У90
1456339

В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева

# РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ВАКЦИНОЛОГИИ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

К
51.9
У90

В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева

# РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ВАКЦИНОЛОГИИ

## Руководство для врачей

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2006

51,939.5

УДК 615.37(075.8)
ББК 55.1я73
У90

**Авторы:**
*Учайкин В.Ф.* — академик РАМН, заведующий кафедрой детских инфекций педиатрического факультета с курсом вакцинопрофилактики ФУВ РГМУ;
*Шамшева О.В.* — профессор, заведующая кафедрой детских инфекций и вакцинопрофилактики Московского факультета РГМУ.

**Учайкин В.Ф., Шамшева О.В.**
У90 Руководство по клинической вакцинологии. — ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 592 с. : ил.
ISBN 5-9704-0189-7

Эта книга – первое издаваемое в России руководство по клинической вакцинологии. В нем отражен опыт, накопленный ведущими педиатрическими школами нашей страны и зарубежных стран по актуальной проблеме педиатрии. В сжатой форме представлены теоретические основы вакцинопрофилактики, стратегия и тактика реализации национального календаря профилактических прививок. Подробно описаны отдельные нозологические формы инфекционной патологии, по которым проводится как «обязательная» вакцинация, так и по эпидемиологическим показаниям.

В руководстве показаны перспективы расширения календаря профилактических прививок как за счёт включения уже существующих, так и тех, которые находятся на стадии разработки и клинических испытаний. Впервые читателю предлагаются данные о вакцинации с целью иммунореабилитации, а также перспективы вакцинопрофилактики и вакцинотерапии онкогематологических заболеваний.

Руководство предназначено для педиатров, инфекционистов, семейных врачей, терапевтов, врачей других специальностей, а также студентов медицинских вузов.

Национальная библиотека Чувашской Республики
1456339

УДК 615.37(075.8)
ББК 55.1я73

*Права на данное издание принадлежат автору и 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 правообладателей.*

© Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., 2006
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006

**ISBN 5-9704-0189-7**

## Оглавление

**Список сокращений** ... 7
**Предисловие** ... 11
**Введение** ... 13
**Глава I. Общие вопросы вакцинопрофилактики** ... 19
Теоретические основы вакцинопрофилактики ... 22
Характеристика и классификация вакцинных препаратов ... 30
Состав вакцин ... 36
Производство вакцин и государственный надзор за их качеством ... 38
Перспективы разработки новых вакцин ... 40
Расширение номенклатуры вакцин ... 44
Новые технологии получения вакцин ... 51
Анатомические места и пути введения вакцин для эффективной и безопасной иммунизации ... 56
Вакцинация по календарю профилактических прививок ... 61
Одновременное введение вакцин ... 67
Совмещение отечественных и зарубежных вакцин ... 70
Патология поствакцинального периода ... 73
Вакцинальные реакции ... 74
Поствакцинальные осложнения ... 76
Осложнения, развивающиеся вследствие программных ошибок ... 80
Истинные поствакцинальные осложнения ... 82
Дифференциальная диагностика поствакцинальной патологии ... 85
Лечение поствакцинальной патологии ... 90

Лечение экстренных состояний ... 91
Профилактика поствакцинальной патологии ... 94
Мониторинг поствакцинальных осложнений.
Социальная защита граждан при возникновении поствакцинальных осложнений ... 96
Вакцинация детей с отягощенным анамнезом ... 99
Перинатальная энцефалопатия ... 103
Дети со стабильной неврологической патологией ... 103
Дети с аллергически отягощенным анамнезом ... 106
Дети с необычными реакциями на предыдущие прививки и поствакцинальными осложнениями в анамнезе ... 109
Противопоказания к вакцинации ... 110
Вакцинация особых групп ... 111
Организация прививочной работы ... 121
Опыт вакцинопрофилактики и ликвидации натуральной оспы ... 125
Эрадикация полиомиелита и других детских инфекций ... 133

**Глава II. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний, включенных в календарь профилактических прививок (обязательная)** ... 136
Туберкулез ... 138
Гепатит В ... 144
Полиовирусная инфекция (полиомиелит) ... 151
Дифтерия ... 156
Коклюш ... 164
Столбняк ... 171
Корь ... 177
Эпидемический паротит ... 182
Краснуха ... 185

**Глава III. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний, включенных в календарь профилактических прививок (по эпидемиологическим показаниям)** ... 190
Чума ... 190
Туляремия ... 194
Бруцеллез ... 198
Сибирская язва ... 202
Лептоспироз ... 207
Ку-лихорадка ... 210
Клещевой энцефалит ... 213
Тиф брюшной ... 220





Менингококковая инфекция ... 227
Грипп ... 233
Гепатит А ... 242
Желтая лихорадка ... 247
Бешенство ... 251
Холера ... 258

**Глава IV. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний, не включенных в календарь профилактических прививок** ... 270
Ветряная оспа — опоясывающий герпес ... 273
Гемофильная инфекция ... 282
Герпес простой ... 286
Пневмококковая инфекция ... 290
Ротавирусная инфекция ... 297
Синегнойная инфекция ... 302
Стафилококковая инфекция ... 309
Сыпной тиф ... 313
Японский энцефалит ... 313
Ботулизм ... 316

**Глава V. Инфекционные заболевания, вакцины против которых находятся в стадии разработки** ... 322
Аденовирусная инфекция ... 323
Аскаридоз ... 325
ВИЧ-инфекция ... 328
Гепатит С ... 336
Геморрагические лихорадки ... 343
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом ... 344
Геморрагическая лихорадка Крым-Конго ... 348
Геморрагическая лихорадка Эбола ... 350
Геморрагическая лихорадка Марбург ... 352
Геморрагическая лихорадка Денге ... 354
Омская геморрагическая лихорадка ... 356
Клебсиеллез ... 357
Лайма болезнь ... 361
Легионеллез ... 364
Листериоз ... 365
Малярия ... 367
Парагрипп 373
Респираторно-синтициальная инфекция ... 375
Сифилис ... 377
Стрептококковая инфекция ... 380

Токсоплазмоз ... 383
Хламидиозы ... 387
Цитомегаловирусная инфекция ... 390
Шигеллезы ... 395
Энтеровирусная инфекция ... 402
Эпштейна-Барр вирусная инфекция ... 405
Эшерихиозы ... 409
**Глава VI. Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия онкогематологических заболеваний** ... 417
Теория канцерогенеза ... 418
Молекулярные основы канцерогенеза ... 422
Вакцины против рака ... 426
История иммунотерапии рака ... 429
Противораковые вакцины в России ... 439
Противоопухолевая вакцинация отдельных форма рака ... 440
Рак желудка ... 442
Рак молочной железы ... 445
Рак кожи (меланома) ... 449
Папилломатоз ... 457
Колоректальный рак ... 463
Опухоли центральной нервной системы ... 465
Гемобластозы ... 470
Саркома ... 477
Рак мочеполовой системы ... 486
Рак печени ... 493
Заключение ... 495
**Глава VII. Вакцинация с целью иммунореабилитации** ... 496
Рибомунил ... 498
Бронхо-мунал ... 503
Иммуномодулирующий респираторный спрей ИРС 19 ... 506
Имудон ... 511
**Приложения** ... 514
**Контрольные тесты** ... 567
**Список литературы** ... 589

## *Список сокращений*

| | |
|---|---|
| **Hib-вакцины** | — вакцины против гемофильной инфекции типа b |
| **HLA** | — система гистосовместимости |
| **Ig** | — иммуноглобулины |
| **IL** | — интерлейкины |
| **Lf** | — флоккулирующие единицы |
| **LT** | — лабильный (термолабильный) токсин |
| **s-IgA** | — секреторный иммуноглобулин А |
| **ST** | — стабильный (термостабильный) токсин |
| **SV-40** | — вирус Симиан-40 |
| **ТЦД50** | — тканевая цитопатогенная доза |
| **VLP** | — вирусоподобные частицы |
| **Z-ИНФ** | — интерферон |
| **АГГ** | — агглютининоген |
| **АлАТ** | — аланинаминотрансфераза |
| **АПК** | — антигенпрезентирующая клетка |
| **АсАТ** | — аспартатаминотрансфераза |
| **АЦ** | — аденилатциклаза |
| **БАВ** | — биологически активные вещества |
| **БЖВ** | — бруцеллезная живая вакцина |
| **БОЕ** | — бляшкообразующая единица |
| **БХВ** | — бруцеллезная химическая вакцина |
| **ВАПП** | — вакциноассоциированный паралитический полиомиелит |

**ВВЭ** — вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей
**ВГА** — вирус гепатита А
**ВГВ** — вирус гепатита В
**ВГС** — вирус гепатита С
**ВГD** — вирус гепатита D
**ВПГ** — вирус простого герпеса
**ГА** — гемагглютинин
**ГЛ** — геморрагическая лихорадка
**ГЛД** — геморрагическая лихорадка Денге
**ГЛПС** — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
**ГЦК** — гепатоцеллюлярная карцинома
**ДЦП** — детский церебральный паралич
**ЕС** — единицы связывания
**ЖКВ** — живая коревая вакцина
**ЖЭВ** — живая энтеровирусная вакцина
**ЗЕ** — защитные единицы
**ЗПМР** — задержка психомоторного развития
**ИЛ** — интерлейкин
**ИПВ** — инактивированная полиомиелитная вакцина
**ИФА** — иммуноферментный анализ
**КГЛ** — крымская геморрагическая лихорадка
**КТ** — коклюшный токсин
**КЭ** — клещевой энцефалит
**ЛПС** — липополисахариды
**МАА** — меланомаассоциированные антигены
**МБТ** — микобактерии туберкулеза
**МЕ** — международные единицы
**МИБП** — медицинские иммунобиологические препараты
**МИЕ** — международные иммунизирующие единицы
**МНС** — главный комплекс гистосовместимости
**МНС I** — главный комплекс гистосовместимости I класса
**МНС II** — главный комплекс гистосовместимости II класса
**HBsAg** — поверхностный антиген вируса гепатита В
**HPV** — папилломавирусы человека
**ОГЛ** — омская геморрагическая лихорадка
**ОПВ** — оральная полиомиелитная вакцина
**ПСС** — противостолбнячная сыворотка





**ПСЧИ** — противостолбнячный человеческий иммуноглобулин
**ПХТ** — полихимиотерапия
**ПЭП** — перинатальная энцефалопатия
**РПГА** — реакция пассивной гемагглютинации
**РС-инфекция** — респираторно-синцитиальная инфекция
**РСК** — реакция связывания комплемента
**РТГА** — реакция торможения гемагглютинации
**ТАА** — опухолеассоциированные антигены
**ТЕ** — туберкулиновые единицы
**ФНО** — фактор некроза опухоли
**ЦМВ** — цитомегаловирус
**ЦТЛ** — цитотоксические Т-лимфоциты

# Предисловие

Вакцинология — наука о вакцинах и поствакцинальном иммунитете, выделилась в самостоятельный раздел медицины благодаря востребованности в повседневной практике. Сегодня эффективная борьба с инфекционными болезнями возможна только с помощью вакцин, и в этом смысле вакцинопрофилактика стала стратегическим направлением профилактической медицины. Ликвидация натуральной оспы показала, что с помощью вакцинации можно не только управлять заболеваемостью, но и элиминировать инфекционную болезнь. Теперь уже никто не сомневается в том, что с помощью вакцин возможна ликвидация практически всех инфекционных заболеваний и в первую очередь, конечно, так называемых детских инфекций: полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы и др. Более того, появилась уверенность в том, что с помощью специфической иммунизации можно улучшить состояние здоровья нации и даже продлить жизнь человека. Сегодня создаются вакцины против практически всех известных инфекционных болезней. Появились первые вакцины против рака печени — гепатит В-вакцина, рака желудка — геликобактер-вакцина, рака шейки матки — папилломавирус-вакцина и др. Прогнозируется создание вакцин против атеросклероза и инфаркта миокарда, других соматических заболеваний. Эти перспективы уже не кажутся утопическими, поскольку результаты лабораторной диагностики подтверждают участие инфекционных патогенов в возникновении так называемых соматических заболеваний.





При написании настоящего руководства мы не ставили своей задачей осветить все вопросы вакцинологии, а рассмотрели лишь ту ее часть, которая касается практического применения, то есть клиническую вакцинологию. При этом мы тщательно проанализировали достижения последних лет в вопросах вакцинопрофилактики и поэтому хорошо осведомлены о тех трудностях, которые сложились в отечественной вакцинологии. В последние годы положение существенно улучшилось: приняты Федеральный Закон №157–ФЗ «Об иммунопрофилактике и инфекционных болезнях», постановления, приказы МЗ РФ по проблемам вакцинопрофилактики, которые способствовали позитивным сдвигам. Появилось достаточно большое число публикаций, в том числе и вполне удачный «Справочник по вакцинопрофилактике» под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского (2005), а также фундаментальный труд акад. Н.В. Медуницина «Вакцинология» (2004).

Число вакцинированных на территории России стало быстро увеличиваться, что позволило справиться с недавней эпидемией дифтерии, снизить заболеваемость корью, коклюшем, краснухой, эпидемическим паротитом, ликвидировать полиомиелит. Однако в целом положение дел не могло измениться радикально хотя бы по той причине, что основная масса врачей, в первую очередь педиатров и врачей общей практики, еще не избавилась от ошибочного представления о частых и тяжелых последствиях вакцинации. До настоящего времени приходится слышать высказывания крупных специалистов о негативном влиянии вакцинации на общую резистентность организма, о формировании аллергического статуса или заявления о том, что вакцинация — это «хирургическое вмешательство в иммунную систему».

В связи с этим мы сочли необходимым, по возможности подробно изложить наши взгляды на эту актуальнейшую проблему медицины. При изложении фактического материала мы опирались преимущественно на опыт, накопленный центром вакцинопрофилактики «Диавакс» («Диагностика и вакцины»; дир. — проф. О.В. Шамшева), функционирующим при нашей кафедре в течение последних лет. Естественно, мы по мере возможности обобщили опыт вакцинопрофилактики как у нас в стране, так и

за рубежом. Возможно, нам не удалось сделать полный обзор литературы, поэтому заранее приносим извинения авторам, не цитируемым в книге.

Главной своей задачей мы считали изложение общей концепции вакцинопрофилактики, своего видения наиболее эффективной борьбы с инфекционными болезнями. Поскольку инфекционные агенты, согласно последним данным, играют значительную или даже определяющую роль почти при всех болезнях человека, нам представлялось важным заглянуть в будущее вакцинопрофилактики.

По конкретным нозологическим формам представлены ведущий клинический синдром, характеристика вакцинных препаратов, существующие схемы вакцинации, поствакцинальный иммунитет, показания и противопоказания. Кроме того, каждая инфекция описана с точки зрения ее эпидемической значимости и целесообразности проведения вакцинопрофилактики в настоящем и будущем.

Впервые приводятся данные о тех заболеваниях, против которых вакцинные препараты только начинают разрабатываться.

При написании отдельных глав руководства мы сочли возможным привлечь специалистов других учреждений: руководителя лаборатории оценки поствакцинальных осложнений ГИСК им. Л.А. Тарасевича Н.А. Озерецковского («Мониторинг поствакцинальных осложнений», «Социальная защита граждан при возникновении поствакцинальных осложнений»), ведущего научного сотрудника Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Э.Б. Гурвич («Вакцинопрофилактика и ликвидация натуральной оспы»), зав. лабораторией микобактериальных препаратов ГИСК им. Л.А. Тарасевича Д.Т. Леви («Туберкулез»).

Руководство предназначено врачам различных специальностей, работающим в амбулаторно-поликлинических учреждениях, а также специализированных стационарах и научно-исследовательских институтах, может быть использовано как учебное пособие в высших и средних медицинских учебных заведениях для обучения студентов и врачей-интернов, а также на факультетах повышения квалификации врачей, фельдшеров и медсестер.

## *Введение*

Инфекционные болезни наиболее распространены на земном шаре. Эпидемии натуральной оспы, холеры, чумы, дифтерии, кори, сыпного тифа и других болезней до недавнего времени уносили множество человеческих жизней, причиняя непоправимый урон здоровью и экономическому процветанию человечества. Не менее опасны эпидемии гриппа, менингококковой инфекции, ВИЧ-инфекции, туберкулеза и других болезней, которые и сейчас угрожают здоровью и жизни многих людей.

Ежегодно на земном шаре рождается около 150 млн детей и примерно 12–15 млн детей умирает в возрасте от 1 нед до 14 лет. Около 10 млн детей умирает от инфекционных заболеваний, причем 3 млн — от инфекций, против которых имеются вакцины.

По данным ВОЗ, за последние годы выявлено более 30 новых болезнетворных микроорганизмов, начиная от исключительно опасного вируса геморрагической лихорадки Эбола до ротавируса — наиболее распространенного возбудителя диареи у детей во всем мире. Малярия, туберкулез, дифтерия, холера, чума вновь заявляют о себе во многих странах. Миру угрожает рост заболеваемости инфекционными болезнями, усугубляющийся растущей резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. «Все на борьбу с глобальной опасностью распространения инфекционных заболеваний» — таков лозунг ВОЗ на современном этапе.

Началом успешной борьбы с инфекционными болезнями считается 1796 г., когда английский врач Э. Дженнер с помощью

прививки коровьей оспы предупредил заражение человека натуральной оспой. Метод прививки он назвал вакцинацией, а материал, взятый из кожного элемента коровьей оспы, — вакциной (от лат. *vacca* — корова).

Выдающийся вклад в развитие вакцинопрофилактики внесли работы Луи Пастера, И.И. Мечникова, П. Эрлиха, Г. Рамона, П.Ф. Здродовского, А.М. Безредка и др. Благодаря их трудам стало очевидным, что решающего успеха в борьбе с инфекционными болезнями можно добиться лишь путем активной иммунизации.

Конечной целью вакцинопрофилактики является ликвидация болезни, ближайшей целью — предотвращение заболеваний у отдельных лиц или групп населения. Блестящим примером достижений вакцинопрофилактики является ликвидация натуральной оспы. С октября 1977 г. в мире не зарегистрировано ни одного случая заболевания оспой, что позволило ВОЗ в 1980 г. декларировать ликвидацию этой инфекции.

Такого успеха удалось достичь сочетанием эффективной программы иммунизации с хорошо продуманной системой наблюдения и адекватными контрольными мерами здравоохранения во всемирном масштабе. Комплекс мер, приведших к ликвидации оспы, стал моделью для ликвидации многих инфекционных заболеваний с помощью метода активной иммунизации.

Согласно расширенной программе иммунизации (РПИ), принятой в 1974 г. ВОЗ, уже сегодня в Европейском регионе не должно быть заболеваний корью, полиомиелитом, столбняком новорожденных, дифтерией, врожденной краснухой, эпидемическим паротитом, а заболеваемость коклюшем должна быть менее 1 на 100 000 населения.

Для решения поставленной задачи необходимо осуществлять иммунизацию не менее 90% детей в возрасте до 2 лет против полиомиелита и дифтерии, до 95% детей — против кори, а к 1995 г. не менее 90% — против краснухи. ВОЗ также рекомендовала с 1997 г. обязательно включить в программу расширенной иммунизации вакцинацию против гепатита В.

В нашей стране выполнены практически все рекомендации ВОЗ. В 2003 г. уровень привитости против дифтерии составил 96%,





против коклюша — 95,9%, эпидемического паротита — 97,5%, кори — 97,7%, краснухи — 92,7%, туберкулеза — 96,8%, полиомиелита — 96,9%, гепатита В — 93,6%. Достигнутый уровень привитости позволил радикальным образом решить проблему инфекционных заболеваний, управляемых вакцинопрофилактикой. В настоящее время сведена до спорадической заболеваемость дифтерией (0,36), столбняком (0,02), стабильно низкой стала заболеваемость корью (1,71 на 100 000 населения), коклюшем (7,73), эпидемическим паротитом (2,97), появились первые признаки снижения заболеваемости гепатитом В. Накопленный опыт позволил в целом изменить негативное отношение к вакцинопрофилактике. Обоснованные противопоказания для проведения вакцинопрофилактики редки, риск развития тяжелой реакции на введение современной вакцины ничтожно мал и не идет ни в какое сравнение с последствиями естественной встречи с возбудителями инфекционной болезни.

Оказалось, что вакцинами на основе анатоксинов (дифтерийного, столбнячного) можно привить всех детей независимо от преморбидного фона, тяжелых заболеваний или аллергических реакций. Постоянным противопоказанием для введения живых вакцин (полиомиелит, корь, краснуха, паротит) можно считать только первичный иммунодефицит, и, возможно, беременность из-за теоретического риска для плода.

В ближайшем будущем остро встанет вопрос о включении в национальные календари профилактических прививок новых вакцин. Очевидно, что для нашей страны весьма актуально включение в календарь прививок вакцинаций против менингококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, пневмококковой инфекции, гепатита А, гриппа и др.

Вакцинация против менингококковой инфекции и зарегистрированная в России французская вакцина «Менинго А+С» отличаются высокой иммуногенностью и низкой реактогенностью. Эффективность однократной прививки составляет 80–90%. ВОЗ рекомендует проводить вакцинопрофилактику против менингококковой инфекции при уровне заболеваемости более 2,0 на 100 000 населения. Если учесть, что в нашей стране заболеваемость среди детей в последние годы составляет около 10 на 100 000 детского населения, то становится очевидной необходи-

мость включения в календарь прививок вакцинации против менингококковой инфекции.

В отечественном календаре профилактических прививок нет и вакцинации против гемофильной инфекции типа b, которая остается главной причиной гнойного менингита у детей раннего возраста. В западных странах принята обязательная вакцинация против этой инфекции, что привело к резкому снижению случаев гнойного менингита и других гнойно-септических заболеваний у детей раннего возраста.

Согласно зарубежному опыту, высокоэффективной можно считать вакцинацию по показаниям детей старше 2 лет пневмококковой вакциной Пневмо 23 («Санофи Пастер») — смесью очищенных капсульных полисахаридов наиболее часто встречающихся серотипов пневмококка. С помощью этой вакцины удается предупредить пневмококковую инфекцию — одну из главных причин смерти и главную причину пневмонии, менингита и отита у детей.

В настоящее время во многих развитых странах рассматривается вопрос о вакцинации детей против гепатита А. Такая вакцина создана и в нашей стране. Поскольку инфекция, вызываемая гепатитом А, имеет тотальное распространение (до 80% детей в возрасте до 14 лет переносят гепатит А), необходимо ставить вопрос о включении вакцинации против этой инфекции в календарь прививок детям с 12-месячного возраста.

Актуальной задачей отечественного здравоохранения следует считать и вакцинопрофилактику гриппа. Отечественная промышленность выпускает ряд хорошо зарекомендовавших себя живых и инактивированных вакцин, кроме того, в России зарегистрированы инактивированные расщепленные сплит- и субъединичные вакцины флюарикс («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия), инфлювак («Солвей Фарма», Нидерланды), ваксигрип («Санофи Пастер», Франция) и др. Все эти препараты слабо реактогенны и высокоиммуногенны. Однако после вакцинации формируется непродолжительный иммунитет, а изменчивость вируса требует достаточно часто менять антигенный состав вакцины с учетом циркулирующих штаммов и проводить вакцинацию ежегодно. Во многих развитых странах мира вакцинация против гриппа проводится лицам из групп высокого риска, а в США с 2005 г. она





введена в обязательный календарь прививок и проводится всем детям от 6 до 23 мес.

Для профилактики диарейных заболеваний наиболее актуальна вакцинация против ротавирусной инфекции. В настоящее время ротавирусы являются основной причиной тяжелой дегидратирующей диареи у детей в возрасте до 2 лет. В развитых странах на их долю приходится до 40–60% случаев диарейных заболеваний, требующих госпитализации.

Первые образцы ротавирусной вакцины прошли испытания за рубежом и хорошо себя зарекомендовали. Вакцинация против ротавирусной инфекции необходима и в нашей стране, поскольку практически все дети неоднократно инфицируются разными сероварианта ротавирусов, у некоторых из них заболевание протекает тяжело, с выраженной дегидратацией и даже летальным исходом. Кроме того, в России в можно считать своевременным использование по эпидпоказаниям вакцин против шигеллеза, сальмонеллеза и других бактериальных диарейных заболеваний. Первые образцы таких вакцин уже созданы.

В недалеком будущем должен остро встать вопрос о вакцинации против цитомегаловирусной инфекции, простого герпеса, хламидиоза, аденовирусной инфекции, энтеровирусных инфекций (ECHO, Коксаки), респираторно-синцитиальной инфекции и др. Все эти инфекционные болезни имеют повсеместное распространение, формируя группу так называемых внутриутробных инфекций, играют существенную роль среди причин младенческой смертности. Борьба с этими заболеваниями возможна лишь путем широкой иммунизации.

На основе новейших технологий уже сейчас созданы первые образцы генноинженерных, субклеточных, цельновирионных, живых и инактивированных вакцин против цитомегалии, простого герпеса, хламидийной инфекции и др. Испытания многих образцов показали их безвредность и высокую эффективность. Однако при реализации расширенной программы иммунизации закономерно возникает вопрос о способности иммунной системы ребенка адекватно ответить на множество вакцинных препаратов и о практическом использовании расширенного календаря профилактических прививок. В этом отношении важно учитывать, что предполагается вак-

Национальная библиотека Чувашской Республики
1456339

цинация против тотально распространенных инфекционных болезней. Независимо от того, получит ребенок вакцину или нет, он встретится с дикими и, следовательно, высоковирулентными штаммами возбудителя. Результатом такой встречи может стать манифестная инфекция, в том числе и тяжелая, в ряде случаев с летальным исходом. Формирование невосприимчивости после вакцинации достигается введением микроорганизмов или их фрагментов, лишенных патогенных свойств, поэтому реакция на введение вакцины *по тяжести не может идти ни в какое сравнение с естественной* инфекцией после встречи с диким штаммом возбудителя.

Напряженность календаря профилактических прививок, используемую многими отечественными педиатрами как аргумент против введения новых вакцин, также следует считать надуманной. Во-первых, при «естественной иммунизации» врач лишен возможности регламентировать очередность и массивность антигенной нагрузки, а также контролировать состояние здоровья ребенка. Весьма часто происходит одновременное инфицирование несколькими дикими видами возбудителей с возникновением микст-инфекций. Во-вторых, показано, что иммунная система ребенка адекватно отвечает на одновременное введение многих антигенов, при этом продукция антител в ответ на все эти антигены происходит так же, как при их раздельном введении. Более того, некоторые вакцины при их одновременном введении способны оказывать адъювантное действие, то есть усиливать иммунный ответ на другие антигены. Наконец, безопасность ассоциированных вакцин доказана. В связи с этим ВОЗ считает возможным вводить одновременно все вакцины, которые необходимы ребенку данного возраста.

Можно предположить, что календарь профилактических прививок России в XXI веке будет расширен. Реализация расширенной программы иммунизации — задача непростая, поскольку некоторые из предполагаемых новых вакцин (против гепатита С, *цитомегаловирусная, хламидийная) еще не вышли из стадии* клинических испытаний, а другие (пневмококковая, ротавирусная, гемофилюс инфлюэнца типа b, ветряной оспы — опоясывающего герпеса) выпускаются лишь зарубежными фирмами.

## Список литературы

*Учайкин В.Ф.* Руководство по инфекционным болезням у детей. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 1998. — 809 с.

*Учайкин В.Ф., Шамшева О.В.* Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 400 с.

*Медуницын Н.В.* Вакцинология. // Изд. 2-е, перераб. и доп. — М. : Триада-Х, — 2004. — 448 с.

*Основы* вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. // Под ред. М.П. Костинова. — М. : Медицина для всех, 2002. — 320 с.

*Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В.* Вирусные гепатиты от А до TTV у детей. — М. : ООО «Изд-во «Новая волна», — 2003. — 432 с.

*Иммунопрофилактика* — 2005 (Справочник). // Под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского. — М. : «Изд-во «Серебряные нити», 2003. — С. 176

*Отчетные* материалы по программе «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего». // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — М. :, 2003, — №9, — т.. 7. — С. 223.

*Вакцинопрофилактика* при нарушении здоровья. // Под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баранова. — М. : ООО «ИнформПресс-94», 2001. — С. 339.

*Мониторинг* поствакцинальных осложнений и их профилактика. МУ 3.3.1.1123–02. — М. :, 2002.

*Ада Г., Рамсей А.* Вакцины, вакцинация и иммунный ответ: Пер. с англ. — М. : Медицина, 2002. — 344 с.

*Гомес Л.А.* Вакцинация при иммунодефицитах. Научные обоснования. // Практическая реализация программ иммунизации детей в России и США: Сб. материалов международной конференции. — Новгород, 1996.

*Железникова Г.Ф.* Иммуномодулирующее действие вакцин: новые аспекты известной проблемы. // Иммунология. — 2000. — № 4. — С. 20–24.

*Карпочева С.В.* Вакцинация против дифтерии и столбняка детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли: Дис... канд. мед. наук. — М. :, 1998. — 104 с.

*Костинов М.П.* Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья / Практическое руководство для врачей. — М. : Медицина для всех, 2000. — 117 с.

*Лебедев В.В., Данилина А.В., Сгибова И.В.* и др. Фармакологическая иммунореабилитация в системе специфической иммунопрофилактики и вакцинотерапии: современные подходы и перспективы развития. // Intern. J. Immunorehabilitation. — 2000, — V. 2, — № 1. — С. 48–53.

*Магаршак О.О.* Иммунизация детей с гломерулонефритом и пиелонефритом АДС-М-анатоксином: Автореф... дис... канд. мед. наук. — М. :, 1999. — 24 с.

*Магаршак О.О., Костинов М.П., Сергеева Т.В., Шавырин А.А.* Вакцинопрофилактика управляемых инфекций у детей с заболеваниями почек. Пособие для врачей. — М. :, 2000. — 15 с.

*Медуницын Н.В.* Иммунный ответ на сложные антигены и комбинированные вакцины. // Иммунология. — 2001, — № 1. — С. 4–6.

*Петров Р.В., Хаитов Р.М.* Вакцины нового поколения на основе структурного объединения антигенов и синтетических полимерных иммуномодуляторов. // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Сб. науч. тр. — М. :, 1998. — С. 1–45.

*Снегова Н.Ф.* Вакцинация при иммунодефицитных состояниях у детей: Дис... канд. мед. наук. — М. :, 1997. — 115 с.





Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. // Иммунология. — 1999, — № 1. — С. 14–17.

*Шамшева О.В.* Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: Дис... докт. мед. наук. — М. :, 2001. — 238 с.

*Platsoucas C.D., Fincke J.E., Pappas J.* et al. Immune responses to human tumors: development tumor vaccines. // Anticancer Res., 2003, — May-Jun; — 23(3A): 1969–1996.

*Restifo N.P., Rosenberg S.A.* Use of standard criteria for assessment of cancer vaccines. // The lancet Oncology, — V. 6, — Issue 1, — January, — 2005: 3–4.

*Moingeon P.* Cancer vaccines (review). // Vaccine, — V. 19, — Issue 11–12, — January, — 2001: 1305–1326.

*Moingeon P.* Recombinant cancer vaccines based on viral vectors. // Dev. Biol. (Basel), — 2004: 116:117–22; discussion: 133–43.

*Ying H., Zeng G., Black K.L.* Innovative cancer vaccine strategies based on the identification of tumour-associated antigens. // BioDrugs, — 2001: 15(12): 819–31.

*Bronte B.M.V., Colombo M.P., de Vincentiis A.* et al. Antitumor vaccination: where we stand. // Haematologica, — 2002, — Jul; 87(7): 675–7.

*Parmiani G., Castelli C., Dalerba P.* et al. Cancer Immunotherapy With Peptide-Based Vaccines: What Have We Achieved? Where Are We Going? (review). // Journal of the National Cancer Institute, — V. 94, — № 11, — June 5, — 2002: 805–818.

*Руководство для врачей*

**Учайкин** Василий Федорович,
**Шамшева** Ольга Васильевна

# Руководство по клинической вакцинологии

Подписано в печать 03.04.06. Формат 60x90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 37 .
Тираж 3000 экз. Заказ № 495.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,
тел./факс: (495) 101-39-07,
info@geotar.ru, www.geotar.ru.

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография № 1».
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 15.

Эта книга — первое издаваемое в России руководство по клинической вакцинологии. В нем отражен опыт, накопленный ведущими педиатрическими школами нашей страны и зарубежных стран по актуальной проблеме педиатрии. В сжатой форме представлены теоретические основы вакцинопрофилактики, стратегия и тактика реализации национального календаря профилактических прививок. Подробно описаны отдельные нозологические формы инфекционной патологии, по которым проводится как «обязательная» вакцинация, так и по эпидемиологическим показаниям.

В руководстве показаны перспективы расширения календаря профилактических прививок как за счет включения уже существующих, так и тех, которые находятся на стадии разработки и клинических испытаний. Впервые читателю предлагаются данные о вакцинации с целью иммунореабилитации, а также излагаются перспективы вакцинопрофилактики и вакцинотерапии онкогематологических заболеваний.

Руководство предназначено для педиатров, инфекционистов, семейных врачей, терапевтов, врачей других специальностей, а также студентов медицинских вузов.

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

*Глава 1*

# ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней является научно обоснованным средством снижения заболеваемости многими инфекционными болезнями и их ликвидации.

От гениального опыта Эдварда Дженнера (1796) до ликвидации натуральной оспы на земном шаре (1978) прошло 200 лет. В течение этого времени разработаны вакцины против очень многих инфекционных заболеваний, часть из которых используется для активной иммунизации в большинстве стран мира.

В табл. 1.1 приведены годы внедрения в практику наиболее распространенных вакцин.

**Таблица 1.1.** Хронологическая последовательность создания вакцин

| Год создания вакцины | Название вакцины |
|---|---|
| 1796 | Натуральная оспа |
| 1885 | Бешенство (*rabies*) |
| 1896 | Брюшной тиф (*typhoid*), холера (*cholera*), чума (*plague*) |
| 1923 | Дифтерия (*diphtheria* (D) |
| 1926 | Коклюш (*pertussis* (Pw) |
| 1927 | Туберкулез (*tuberculosis*), столбняк (*tetanus* (T) |
| 1935 | Желтая лихорадка (*yellow fever*) |
| 1936 | Грипп (*influenza*) |

Продолжение таблицы 1.1

| | |
|---|---|
| 1955 | Полиомиелитная (Солк) (ИПВ), polio (Salk) (IPV) |
| 1957 | АКДС (DTPw) |
| 1958 | Полиомиелитная (Сэбина), polio (Sabin) (OPV) |
| 1961 | (DT-IPV) |
| 1963 | Корь (*measles*) (M) |
| 1966 | АКДС-ИПВ (DTP-IPV) |
| 1967 | Паротитная (*mumps*) (M) |
| 1969 | Краснуха (*rubella*) (R) |
| 1971 | Корь, краснуха, паротит (MMR) |
| 1972 | Менингококковая (*meningococcus*) |
| 1976 | Пневмококковая (*pneumococcus*) |
| 1981 | Гепатит В плазменная (*hepatitis B*) (HB) |
| 1984 | Ацеллюлярная коклюшная (*accellular pertussis* (Pa) |
| 1986 | ДНК-рекомбинантная гепатит В (r DNAHB) |
| 1988 | Гемофильная тига b (ХИБ) (*H. influenza b*) (Hib) |
| 1991 | Гепатит А (*hepatitis A*) (HA) |
| 1993 | АКДС-ИПВ-ХИБ (DTPw-IPV-Hib) |
| 1994 | АКДСа (DTPa) |
| 1996 | АКДС-ГВ-ГА ( DTPw-HB-HA) |
| 1997 | АКДС-ХИБ (DTPa-Hib) АКДСа ГВ (DTPa-HB) АКДСа-ИПВ-ХИБ (DTPa-IPV-Hib) |
| 1998 | Ротавирусная (*rotavirus*), Лайма (*lyma*) |
| 1999 | (DTPa) HAVTF |
| 2000 | PCV MCCV DTPa-HB-IPV DTPa-HB-IPV-Hib |

Создание вакцин стало возможным в результате раскрытия теоретических основ вакцинопрофилактики на основе достижений иммунологии.

Считается, что иммунология как наука берет начало с 1891 г., когда Луи Пастер сделал гениальное открытие: если понизить ядовитость микроба, то он превращается в средство защиты от болезни, которую вызывает. Однако еще до работ Луи Пастера в 1884 г. И. И. Мечников сделал доклад с обобщением своих исследований, доказавших, что фагоциты способны пожирать микробов. Наконец, в 1901 г. немецкий врач, микробиолог и биохимик Пауль Эрлих создал теорию образования антител. Согласно этой теории у клеток имеются рецепторы, способные специфически распознавать и связывать антигены.

Дальнейшие научные исследования подтвердили основные положения теории Эрлиха и установили, что антитела — это иммуноглобулины с разными физико-химическими свойствами и





функциями. Доказано, что антителообразование осуществляется В-лимфоцитами, рецепторы которых, расположенные на поверхности клеток, представляют собой иммуноглобулины 5 классов: IgA, IgG, IgM, IgD и IgE.

Со времен И. И. Мечникова и П. Эрлиха понятие об иммунитете значительно расширилось. С современной точки зрения иммунитет — это иммунологический надзор организма, распознавание «своего и чужого», то есть «способ защиты» внутреннего постоянства организма от различных субстратов, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации» (Петров Р. В. и др., 1987).

Гуморальный иммунитет — это невосприимчивость организма к той или иной инфекции, обусловленная специфическими антителами. Различают естественный (врожденный) гуморальный иммунитет, обусловленный генетически (выработанный в филогенезе), и приобретенный, в течение жизни индивидуума. Приобретенный иммунитет может быть активным, когда организм сам вырабатывает антитела, и пассивным, когда вводятся готовые антитела.

**Активный приобретенный** иммунитет может вырабатываться при попадании в организм возбудителя из внешней среды, что либо сопровождается заболеванием (постинфекционный иммунитет), либо проходит незамеченным. Активный приобретенный иммунитет можно получить, если ввести в организм антиген в виде вакцины. На создание активного противоинфекционного иммунитета и рассчитана вакцинопрофилактика. Антитела IgG, передаваемые от матери плоду, обеспечивают пассивно приобретенный естественный иммунитет у детей 1-го года жизни.

**Пассивно приобретенный** искусственный иммунитет возникает также в результате введения готовых антител в виде специфических иммуноглобулинов (противокоревой, противогриппозный, антистафилококковый и др.) или после введения сыворотки, плазмы и крови переболевших.

Пассивный иммунитет развивается быстрее, чем активный, что приобретает особое значение при постэкспозиционной профилактике ряда заболеваний, например клещевого энцефалита, а также для экстренной профилактики ряда инфекций (гепатита А и В, ветряной оспы и др.), в том числе у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию.

Установлено, что в ответ на введение определенной вакцины вырабатывается иммунитет только против данного возбудителя. Отсюда возникают вопросы о сроках введения вакцин и возможной их комбинации. Кроме того, в ответ на введение любой вакцины в организме развивается вакцинальный процесс, включающий, помимо антителообразования, различные изменения гомеостаза.

## Теоретические основы вакцинопрофилактики

Вакцинопрофилактика (активная иммунизация, специфическая иммунопрофилактика) — это искусственное воспроизводство иммунного ответа путем введения вакцины с целью создания невосприимчивости к инфекции.

Вакцинопрофилактику проводят вакцинными препаратами, содержащими специфический антиген.

К вакцинам относятся препараты, получаемые из бактерий, вирусов, грибов, простейших, а также продуктов их жизнедеятельности, предназначенные для активной иммунизации с целью профилактики и терапии инфекционных, грибковых и паразитарных болезней.

В ответ на введение антигена в организме закономерно активизируется иммунная система в виде ряда последовательных этапов:

- захват антигена макрофагами;

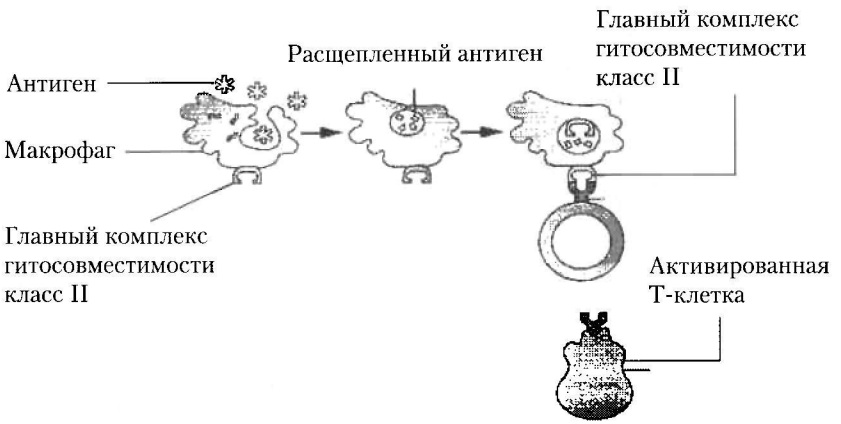



**Рис. 1.1**. Активация Т-хелперов





- расщепление (процессинг) и представление (презентация) пептидных фрагментов антигена Т-клеткам (рис. 1.1);

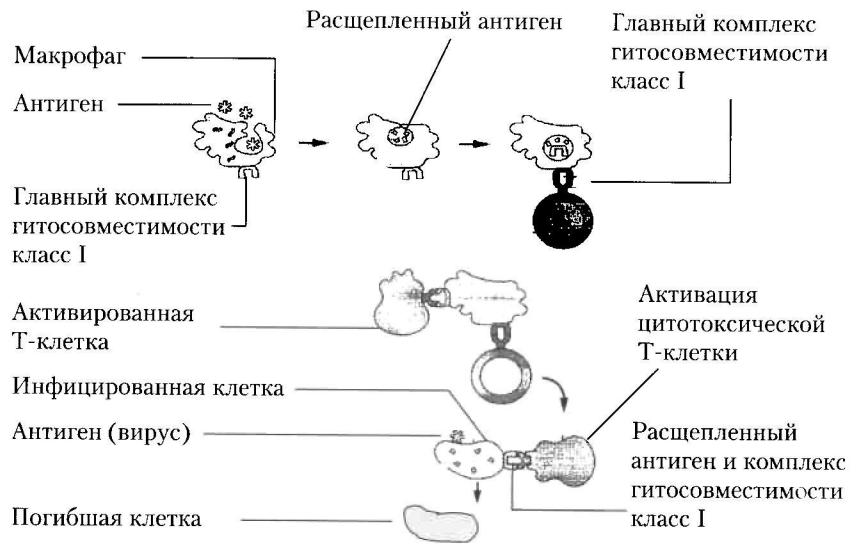



**Рис. 1.2.** Активация Т-киллеров

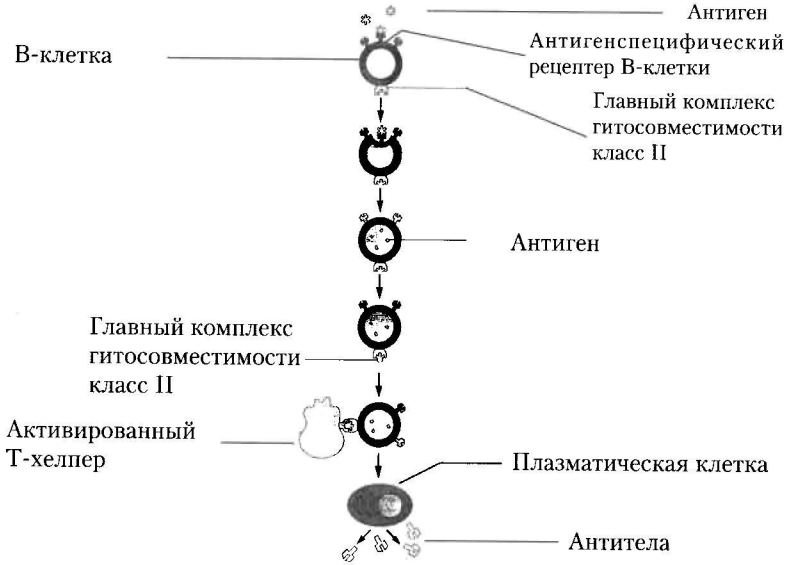



**Рис. 1.3.** Активация В-клетки для синтеза антител

• пролиферация и дифференцировка Т-клеток с появлением регуляторных хелперов и супрессоров, цитотоксических Т-клеток, клеток памяти;

• активация В-клеток с превращением их в плазматические антителопродуцирующие клетки;

• формирование иммунной памяти;

• продукция специфических антител;

• снижение уровня антител.

Как видно из рис. 1.1–1.3, антиген попадает в организм, захватывается антигенпредставляющей клеткой (АПК) — макрофагом (а также клетками Лангерганса, дендритными клетками), который передает обработанный сигнал двум типам лимфоцитов — В-клетке и Т-клетке. Одновременно В-клетка получает сигнал от Т-лимфоцита-помощника. Только после этого В-клетка начинает делиться, чтобы превратиться в антителопродуцирующую клетку, или клетку памяти. В основе взаимодействия АПК с Т-клеткой лежит явление, названное «двойным распознаванием». Смысл этого явления состоит в том, что макрофаг может передать сигнал об антигене не любому Т-лимфоциту, а только «своему», тождественному по генам гистосовместимости. Гены гистосовместимости относятся к главному комплексу тканевой гистосовместимости MHC (от англ. major *histocompatibility complex*), который осуществляет генетический контроль иммунных реакций. Сегодня исследованы MHC различных видов млекопитающих, при этом наиболее полно изучены MHC мыши — система H-2 и человека — система HLA (Human Leykocyte Antigen). Система HLA является наиболее полно изученной генетической системой в геноме не только человека, но и млекопитающих.

Захваченные путем фагоцитоза антигены процессируются до пептидных фрагментов и представляются на поверхности антигенпрезентирующей клетки в комплексе с HLA-молекулами (клеточными детерминантами MHC) I и II класса, что в дальнейшем приводит к активации специфических хелперных (CD4+) и цитолитических (CD8+) Т-лимфоцитов.

Регуляция иммунного ответа осуществляется Т-хелперами через цитокины. В 1986 г. T. Mosmann и соавт. описали две альтер-





нативные субпопуляции Т-хелперов (Th): Th1, продуцирующие ИЛ-2, γ-ИФН и лимфотоксин (ФНО-β), основная функция которых — контроль клеточно-опосредованной формы ответа в виде гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), и Th2 — хелперы антителообразования, продуцирующие ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13. Помимо перечисленных субпопуляций, были выделены дополнительные клоны: Th0, одновременно продуцирующий Th1 и Th2, а также Th3, продуцирующий трансформирующие факторы роста, которые генерируются при энтеральном введении антигена в иммунной системе слизистых оболочек и регулируют локальный синтез IgA.

Теоретически в развитии антиинфекционной защиты участвуют как клеточные, так и гуморальные факторы, но при каждой инфекции преобладает тот или иной вид иммунитета. В эксперименте показано, что с ответом Th1-типа ассоциировано развитие протективного иммунитета при инфекциях, вызванных патогенами с внутриклеточным размножением (туберкулез, листериоз, сальмонеллез, туляремия, бруцеллез, токсоплазмоз, риккетсиоз).

В то же время гуморальные механизмы иммунного ответа развиваются при многих вирусных инфекциях (краснуха, ветряная оспа, клещевой энцефалит, полиомиелит, паротит, корь) (Воробьев А.А., Медуницын Н.В., 1995).

Основные механизмы иммунного ответа действуют и при иммунизации различными вакцинами, что, по всей видимости, определяет эффективность вакцины. Например, доказано в эксперименте, что живой респираторно-синцитиальный вирус индуцирует Th1-подобный иммунный ответ, а инактивированный — Th2-ответ, с чем связывали неэффективность вакцинации детей инактивированной субъединичной РСВ-вакциной (Graham B. et al., 1993; Welliver R. et al., 1994).

Многие исследователи описывали иммуномодулирующее действие вакцин, связанное с генерацией Th различных типов. Сильное неспецифическое воздействие на иммунную систему оказывает коклюшный компонент АКДС-вакцины.

Н.В. Медуницын (2004) отмечает, что многие возбудители

инфекций и вакцины способны неспецифически стимулировать антителообразование, фагоцитоз и другие реакции клеточного иммунитета. В результате возможна супрессия иммунного ответа.

По мнению Г.Ф. Железниковой (2003), иммуномодулирующее действие вакцин, способных вызвать как супрессию, так и активацию отдельных иммунных функций, нужно учитывать при вакцинации детей с аутоиммунной патологией, обусловленной аутореактивными Th1. В частности, автор предполагает, что у таких детей надо с осторожностью применять вакцины, индуцирующие преимущественно Th1-подобный иммунный ответ. Напротив, детей с аллергическими заболеваниями, в генезе которых предполагается участие Th2 с IgE-зависимым механизмом немедленной аллергической реакции, следует с повышенной осторожностью прививать белковыми или инактивированными вирусными вакцинами.

Имеются существенные различия в иммунной реакции на введение живых и инактивированных вакцин, на первичное и повторное введение вакцинных антигенов. Н.В. Медуницын в своей монографии «Вакцинология» (2004) отмечает, что многоступенчатый процесс формирования иммунного ответа на введение вакцин начинается в участке введения антигена. Вакцинный антиген подвергается процессингу и презентации с помощью местных вспомогательных клеток (Лангерганса, дендритных клеток, М-клеток кишечника и др.), в дальнейшем антиген фиксируется в регионарных лимфатических узлах, селезенке, печени и других органах, в которых также происходит тот же процесс переработки и презентации антигена.

Несомненно, характер развития иммунитета зависит от типа вакцины (живая или убитая).

При **первичном введении** (вакцинация) живой вирусной вакцины в неиммунном организме вакцинный штамм возбудителя попадает в тропный орган, где происходит его репродукция с последующим выходом в свободную циркуляцию и включением цепи иммунных реакций, идентичных таковым при естественной инфекции. В связи с этим реакция на введение живых вакцин особенно часто возникает по истечении как бы инкубационного периода и проявляется ослабленным симптомокомплексом естественной инфекции (увеличение затылочных лимфатических узлов при введении краснушной вакцины, околоушных слюнных желез при введении паротитной вакцины и т.д.). Иммунный ответ в этом случае можно определить по появлению в крови на 3–6-й день антител IgM с последующим переключением на синтез антител IgG. Очевидно, что в ходе такого взаимодействия формируются и клетки иммунной памяти, отвечающие за длительность иммунитета. При повторном введении вакцины происходит быстрое и интенсивное образование IgG антител.





Формирование иммунной памяти связано с образованием популяций Т- и В-клеток памяти. Им свойственна быстрая пролиферация под влиянием специфического антигена с образованием большой популяции клеток-эффекторов и синтезом соответственно большого количества антител и цитокинов. Иммунная память может сохраняться годами, а иногда и всю жизнь (оспа, корь и др.).

Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин (2000) отмечают, что именно иммунная память лежит в основе поствакцинального иммунитета и представляет собой высокоэффективную защиту организма от реинфекции, то есть повторного заражения тем же возбудителем. В принципе иммунная система «способна к обучению» при введении любого вакцинного препарата. Однако при введении **инактивированных** адсорбированных вакцин (АКДС, АДС) иммунный ответ сопровождается низкой и непродолжительной продукцией антител, что требует повторного введения препарата.

Адсорбированные вакцины вводятся троекратно с интервалом 1–2 мес с ревакцинацией через 1 год после последней вакцинации. При этом формируется **грунд-иммунитет**. Впоследствии ревакцинация проводится анатоксинами с уменьшенной антигенной нагрузкой (АДС-М), что приводит к развитию так называемого бустерного эффекта в результате включения клеток памяти.

Приобретенный антиинфекционный иммунитет является типоспецифическим, то есть против конкретных видов микроорга-

низмов. Он может быть антитоксическим, антибактериальным, противовирусным, к грибам, паразитам и гельминтам.

Антитоксический иммунитет развивается при дифтерии, столбняке, ботулизме и др. Следует отметить, что антитоксический иммунитет не предотвращает бактерионосительство.

Живые вирусные вакцины, действие которых рассчитано на размножение вируса в организме привитого, создают стойкий иммунитет уже после первого введения. Ревакцинация позволяет привить от инфекций тех лиц, у которых первая доза вакцины по той или иной причине не привела к выработке иммунитета, либо доза вакцины оказалась «некачественной», что нередко бывает при несоблюдении холодовой цепи или в результате других причин (гибель вакцинного штамма, отсутствие репликации в тропном органе и др.).

Надо полагать, что в случае, если антитела выработались, ревакцинирующая доза вируса будет инактивирована циркулирующими в крови антителами. Вероятнее всего, не произойдет усиления специфического антителообразования или иммунный ответ будет слабым из-за возможной его стимуляции иммунными комплексами.

При ревакцинации ребенка с утраченным иммунитетом, но с клетками памяти вторая доза вакцины приведет к быстрому и высокоэффективному иммунному ответу.

В случае, если у ребенка отсутствуют не только иммунитет, но и клетки памяти, введение ревакцинирующей дозы вызовет цепь последовательных иммунных реакций, свойственных таковым при первой встрече с этим антигеном.

Иммунная система ребенка адекватно отвечает и на одновременное введение нескольких антигенов. При этом продукция антител в ответ на все эти антигены происходит так же, как при раздельном их введении. Более того, некоторые вакцины при их одновременном введении способны оказывать адъювантное действие, то есть усиливать иммунный ответ на другие антигены.

Из комбинированных вакцин в России производятся АКДС-вакцина, АДС, АДС-М, ОПВ, вакцина против гепатита А ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ, дивакцина против кори и паротита, вакцина





против гриппа, менингококковой инфекции А+С, вакцина из условно-патогенной флоры.

В мире создано около 20 комбинированных вакцин, из которых наиболее сложные комбинации представляют сочетание АКДС-вакцины с инактивированной полиомиелитной, гемофильной типа b и рекомбинатной против гепатита В вакцинами.

Создание многокомпонентных вакцин актуально применительно к побежденным инфекциям, против которых уже созданы высокоэффективные моновакцины. Однако предстоит создать искусственные вакцины против еще не побежденных инфекций, таких, как паразитарные инфекции (малярия и др.), ряд вирусных заболеваний, включая грипп, чуму, болезни, передаваемые половым путем. Эти антигены относятся к так называемым слабым, то есть против них не развивается выраженный иммунный ответ.

В 1980 г. были открыты механизмы генетического контроля иммунного реагирования или гены иммунного ответа, так называемые Ir-гены, которые определяют развитие у индивидуума высокого или низкого иммунного ответа на конкретный антиген. Кроме генетической составляющей, на силу иммунного ответа влияют фенотипические особенности организма, приобретенные в течение жизни. Важное значение имеют различные виды иммунопатологии, в том числе иммунодефицитные состояния. По мнению Н.В. Медуницына (2001), на уровень иммунного ответа у людей влияют демографические, природные, профессиональные факторы, сезонные ритмы и пр.

Р.З. Князев, П.М. Лузин (1998) показали, что у лиц с кровью IV группы чаще наблюдается недостаточность Т-системы, что повышает риск возникновения инфекций. Более низкие титры противодифтерийных и противостолбнячных антител наблюдаются у людей с кровью I и III групп (Прилуцкий А.С., Сохин А.А., Майлян Э.А., 1994). У лиц с низкими титрами антител против гепатита В определяется пониженная концентрация IgG, IgM и IgA (Platkov E. et al., 1990).

Таким образом, требовалось создать способы фенотипической коррекции генного контроля иммунитета, то есть превраще-

ния генетически низкореагирующих на конкретный антиген особей в высокореагирующие. Результатом многолетнего труда российских ученых во главе с акад. Р.М. Хаитовым в области иммуногенетики стало создание иммуностимулирующих полимеров, обладающих высокой иммуногенностью, конъюгация которых (химическое связывание) с антигеном, например, вирусом гриппа, приводит к стимуляции антителообразования без каких-либо дополнительных адъювантов. Блестящим примером создания форсифицированных вакцин являются гриппозная инактивированная вакцина Гриппол, вакцина против гепатита А ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ, дивакцина против кори и паротита, аллерговакцины, в перспективе — вакцины против туберкулеза, дифтерии и др.

## Характеристика и классификация вакцинных препаратов

К вакцинам относятся препараты, получаемые из бактерий, вирусов, грибов, простейших, а также из продуктов их жизнедеятельности, предназначенные для активной иммунизации с целью профилактики и терапии инфекционных, грибковых и паразитарных болезней.

В настоящее время принята единая классификация препаратов, создающих активный иммунитет: живые, убитые, химические вакцины и анатоксины. Химические вакцины и анатоксины являются разновидностью инактивированных препаратов. Кроме того, выделяют рекомбинантные вакцины, форсифицированные вакцины, ассоциированные или комбинированные вакцины.

**Живые вакцины** производятся на основе аттенуированных штаммов со стойко закрепленной авирулентностью (вирулентность — способность возбудителя вызывать заболевание). Будучи лишеными способности вызывать инфекционную болезнь, они, тем не менее, сохраняют способность к размножению в организме вакцинированного. Развивающаяся вследствие этого вакцинальная инфекция хотя и протекает у большинства привитых без выраженных клинических симптомов, приводит к формированию, как правило, стойкого иммунитета.





Вакцинные штаммы, применяемые в производстве живых вакцин, получают разными путями: выделением аттенуированных мутантов от больных (вакцинный штамм вируса паротита Джерил Линн) или из внешней среды; селекцией вакцинных клонов (штамм СТИ сибирской язвы); длительным пассированием в организме экспериментальных животных и куриных эмбрионах (штамм 17D вируса желтой лихорадки).

Для быстрого приготовления безопасных вакцинных штаммов, предназначенных для изготовления живых гриппозных вакцин, в нашей стране используют гибридизацию актуальных эпидемических штаммов вирусов с холодоадаптированными штаммами, безвредными для человека. Наследование от холодоадаптивного донора хотя бы одного из генов, кодирующего негликолизированные белки вириона, ведет к утрате вирулентности. В качестве вакцинных штаммов используют рекомбинанты, унаследовавшие не менее 3 фрагментов генома донора.

Иммунитет, развивающийся после прививки большинством живых вакцин, сохраняется значительно дольше, чем после прививки инактивированными вакцинами. Так, после однократного введения коревой, краснушной и паротитной вакцин продолжительность иммунитета достигает 20 лет, вакцины желтой лихорадки — 10 лет, туляремийной вакцины — 5 лет. Этим определяются и значительные интервалы между первым и последующим введением данных препаратов. Вместе с тем для достижения полноценного иммунитета против полиомиелита трехвалентную живую вакцину на 1-м году жизни вводят троекратно, а ревакцинации проводят на 2-м и 14-м году жизни. Повторные введения вакцины обусловлены возможной интерференцией между 3 типами вирусов, входящих в состав вакцины, в результате чего может развиться недостаточный иммунный ответ на один из них.

Живые вакцины, за исключением полиомиелитной, выпускаются в лиофилизированном виде, что обеспечивает их относительно длительную стабильность.

Как живые, так и инактивированные вакцины чаще используются в виде монопрепаратов.

**Инактивированные** или **убитые вакцины** подразделяются на следующие подгруппы.

**Корпускулярные (цельновирионные) вакцины** представляют собой бактерии и вирусы, инактивированные путем химического (формалин, спирт, фенол) или физического (тепло, ультрафиолетовое облучение) воздействия или комбинацией обоих факторов. Для приготовления корпускулярных вакцин используют, как правило, вирулентные штаммы микроорганизмов, поскольку они обладают наиболее полным набором антигенов. Для изготовления отдельных вакцин (например, антирабической культуральной) используют аттенуированные штаммы. Примерами корпускулярных вакцин являются коклюшная (компонент АКДС), антирабическая, лептоспирозная, гриппозные цельновирионные инактивированные вакцины, вакцины клещевого и японского энцефалита и др. Помимо цельновирионных, в практике используют также **расщепленные** или дезинтегрированные препараты (сплит-вакцины), в которых структурные компоненты вириона разъединены с помощью детергентов. К этой же категории можно отнести инактивированные **субъединичные** вирусные вакцины, содержащие отдельные структурные компоненты вируса, например, субъединичную гриппозную вакцину, состоящую из гемагглютинина и нейраминидазы. Субъединичные и расщепленные вакцины, лишенные липидов, хорошо переносятся и обладают высокой иммуногенностью.

**Химические вакцины** представляют собой антигенные компоненты, извлеченные из микробной клетки, которые определяют ее иммуногенные потенции. Для их приготовления используют различные физико-химические методики. К таким вакцинам относятся полисахаридные против менингококковой инфекции групп А и С, гемофильной инфекции типа b, пневмококковой инфекции, а также вакцина брюшнотифозная — Vi-антиген брюшнотифозных бактерий. Так как бактериальные полисахариды являются тимуснезависимыми антигенами, для формирования Т-клеточной иммунной памяти используют их конъюгаты с белковым носителем (дифтерийным или столбнячным анатоксином в количестве, не стимулирующем выработку соответствую-

щих антител, или с белком самого микроорганизма, например, наружной оболочки пневмококка).

Химические вакцины имеют низкую реактогенность. Химические вакцины являются разновидностью убитых вакцин.

**Рекомбинантные вакцины.** Их примером является вакцина гепатита В, для производства которой применяют рекомбинантную технологию. Участок гена субъединицы S вируса гепатита В, кодирующий синтез HBsAg, встраивают в ДНК дрожжевых клеток, которые, размножаясь, осуществляют синтез данного антигена. Белок HBsAg выделяют из дрожжевых клеток путем их разрушения и подвергают очистке с помощью физических и химических методов. Полученный препарат HBsAg полностью освобождается от дрожжевой ДНК и содержит лишь следовое количество белка дрожжей. Такие вакцины также можно отнести к инактивированным.

Инактивированные бактериальные и вирусные вакцины выпускаются как в сухом (лиофилизированном), так и в жидком виде. Жидкие вакцины, как правило, содержат консервант. Для создания полноценного иммунитета обычно необходимо двух- или троекратное введение инактивированных вакцин. Развивающийся после этого иммунитета относительно кратковременный, для его поддержания на высоком уровне требуются ревакцинации.

**Анатоксины**[1] представляют собой бактериальные экзотоксины, обезвреженные длительным воздействием формалина при повышенной температуре. Подобная технология получения анатоксинов, сохраняя антигенные и иммуногенные свойства токсинов, делает невозможной реверсию их токсичности. В процессе производства анатоксины освобождают от балластных веществ (питательной среды, других продуктов метаболизма и распада микробной клетки) и концентрируют. Эти процедуры снижают их реактогенность и позволяют использовать для иммунизации небольшие объемы препаратов. Для активной профилактики токсинемических инфекций (дифтерии, столбняка, ботулизма, газовой гангрены, стафилококковой инфекции) применя-

[1] В ряде стран применительно к анатоксинам используется наименование «вакцина», например, «дифтерийная вакцина», «столбнячная вакцина».

ют препараты анатоксинов, сорбированных на различных минеральных адсорбентах. Адсорбция анатоксинов значительно повышает их антигенную активность и иммуногенность. Это обусловлено, с одной стороны, созданием депо препарата в месте его введения с постепенным поступлением антигена в систему циркуляции, а с другой — адъювантным действием сорбента, вызывающего благодаря развитию местного воспаления усиление плазмоцитарной реакции в регионарных лимфатических узлах.

Анатоксины выпускают в виде монопрепаратов (дифтерийный, столбнячный, стафилококковый и др.) и ассоциированных препаратов (дифтерийно-столбнячный, ботулинический трианатоксин). В последние годы разработан препарат коклюшного анатоксина, который в ряде зарубежных стран вошел в состав бесклеточной коклюшной вакцины. В России используется иммуноглобулин человека нормальный с повышенным содержанием коклюшного анатоксина, предназначенный для лечения тяжелых форм коклюша. Для создания напряженного антитоксического иммунитета препараты анатоксинов требуют, как правило, двукратного введения и последующей ревакцинации. При этом их профилактическая эффективность достигает 95—100% и сохраняется в течение нескольких лет. Анатоксины обеспечивают сохранение в организме привитого стойкой иммунной памяти. В связи с этим при повторном их введении людям, полноценно привитым 10 лет назад и более, происходит быстрое образование антител в высоких титрах. Это свойство препаратов обусловливает их применение при постэкспозиционной профилактике дифтерии в очаге, а также для экстренной профилактики столбняка. Другой не менее важной чертой анатоксинов является их относительно низкая реактогенность, что позволяет свести к минимуму противопоказания к применению.

**Форсифицированные вакцины** — вакцины нового поколения, полученные путем химического ковалентного связывания (конъюгация) иммуномодуляторов с иммунизирующими антигенами, входящими в состав вакцин.

В качестве иммуномодуляторов используются некоторые синтетические неприродные полиэлектролиты с контролируемой структурой. Эффект стимуляции антителогенеза связан со





способностью полиэлектролитов сорбироваться на клеточной мембране и прямо активировать деление и антигензависимую дифференцировку лимфоцитов (Петров Р.В., Хаитов Р.М., 1998). Одним из представителей синтетических полиэлектролитов является отечественный препарат полиоксидоний, созданный в Институте иммунологии МЗ РФ под руководством Р.В. Петрова.

Использование иммуномодулирующих препаратов в вакцинопрофилактике диктуется в первую очередь необходимостью уменьшения дозы вводимого антигена. Примером тому служит конъюгированная полимер-субъединичная гриппозная вакцина гриппол, в которой присутствие иммуномодулятора полиоксидония позволило в 3 раза снизить прививочную дозу антигенов (Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др., 1999).

Полиоксидоний, а также ликопид, миелопид (МП-3) воздействуют *преимущественно на клетки макрофагально-моноцитарной* системы. К иммуномодуляторам, воздействующим на Т-систему иммунитета, относятся многочисленные препараты, полученные из тимуса крупного рогатого скота, их родоначальник Т-активин и иммуномодуляторы последнего поколения — миелопид (его фракция МП-1) и имунофан, которые используются в качестве форсификаторов вакцинального процесса.

В настоящее время находятся в стадии разработки и испытаний форсифицированная брюшнотифозная вакцина на основе Vi- и О-антигенов (форсификатор полиоксидоний), вакцина против гепатита А и В ГЕП-А+В-ин-ВАК-ПОЛ (форсификатор — полиоксидоний), поликомпонентная вакцина ВП-4 против условно-патогенных микроорганизмов (форсификатор мультиплетные пептиды), бесклеточная коклюшная вакцина (фосификатор полиоксидоний).

Перспективным может также оказаться совместное применение вакцинных препаратов и иммунотропных лекарственных средств, восстанавливающих реакции иммунитета, в том числе способность к продукции антител. С этой точки зрения внимание иммунологов привлекают простота эксперимента и возможность добиться быстрого эффекта. Предпринятые на нашей кафедре попытки форсификации иммунного ответа на вакцина-

цию против гепатита В у детей со злокачественными опухолями на фоне полихимиотерапии сочетанным введением рекомбинантной вакцины и иммуномодуляторов в целом показывают перспективность такого подхода. В конечном итоге у детей с иммуносупрессией после введения иммуностимуляторов возрастает способность к продукции специфических антител на рекомбинантную вакцину. Уровень антител в ответ на введение иммунофана, полиоксидония и гепона практически всегда возрастал (в среднем в 46–77 раз). Достоверные различия получены во всех сериях опыта при анализе среднегеометрических титров антител при введении полиоксидония и гепона.

Метод форсифицированной вакцинации можно считать актуальным, он открывает перспективы совершенствования вакцин для формирования протективного иммунитета, в частности, у иммунодефицитных лиц.

## Состав вакцин

Кроме аттенуированных микроорганизмов или антигенов, обеспечивающих развитие специфической невосприимчивости, в состав вакцин входят и другие компоненты. Их можно разделить на две группы.

К первой группе относятся вещества, вносимые в препарат с целью обеспечения стабильности его антигенных свойств (стабилизаторы), поддержания стерильности (консерванты), повышения иммуногенности (адъюванты).

В качестве ***стабилизаторов*** используются исключительно вещества, на которые имеются фармакопейные статьи: сахароза, лактоза, альбумин человека, натрия глютамат. Их присутствие в препарате не влияет на его реактогенность.

***Консерванты*** — химические вещества бактерицидного действия добавляют для обеспечения стерильности инактивированных вакцин, выпущенных стерильными. Стерильность может быть нарушена в результате образования микротрещин в отдельных ампулах, при неправильном обращении со вскрытой ампулой (флаконом) при проведении вакцинации.

ВОЗ рекомендует использование консервантов прежде всего для сорбированных вакцин, а также препаратов в многодозовой





расфасовке. Наиболее распространенным консервантом как в России, так и во всех развитых странах мира является мертиолят (тиомерсал), представляющий собой органическую соль ртути, не содержащую, естественно, свободной ртути. Содержание мертиолята в АКДС, анатоксинах, вакцине гепатита В и других сорбированных препаратах (не более 50 мкг в дозе), требования к его качеству и методам контроля в нашей стране не отличаются от таковых в США, Великобритании, Франции, Германии, Канаде и других странах.

Поскольку мертиолят неблагоприятно влияет на антигены инактивированных полиовирусов, в зарубежных препаратах, содержащих инактивированную полиомиелитную вакцину, в качестве консерванта используют 2-феноксиэтанол.

В качестве минеральных сорбентов с ***адъювантными*** свойствами используют гидроксид алюминия, фосфат алюминия, N-оксидированное производное поли-1,4-этиленпиперазина — полиоксидоний, холерный токсин и лабильный токсин *E. coli*, стимулирующие образование секреторных IgA антител. В настоящее время проходят испытания и другие виды адъювантов. Они позволяют снизить антигенную нагрузку и тем самым уменьшить реактогенность препарата.

Вторая группа включает вещества, присутствие которых в вакцинах обусловлено технологией их производства (гетерологичные белки субстрата культивирования, антибиотики, вносимые в культуру клеток при производстве вирусных вакцин, компоненты питательной среды, вещества, используемые для инактивации). Современные методы очистки вакцин позволяют свести содержание балластных примесей к минимуму, регламентируемому нормативной документацией на соответствующий препарат. Так, по требованиям ВОЗ, содержание гетерологичного белка в парентерально вводимых вакцинах не должно превышать 0,5 мкг в прививочной дозе, а содержание антибиотиков (канамицина или мономицина) в коревой, паротитной и краснушной вакцинах не должно превышать 10 ЕД в прививочной дозе. При производстве вирусных вакцин запрещено использовать антибиотики с выраженными сенсибилизирующими или токсическими свойствами (пенициллин и его производные, стрептомицин, тет-

рациклины). При производстве бактериальных вакцин антибиотики не используются.

Указание в анамнезе прививаемого на аллергические реакции немедленного типа на вещества, входящие в состав конкретного препарата (сведения о них содержатся во вводной части инструкции по применению), являются противопоказанием к его применению.

## Производство вакцин и государственный надзор за их качеством

В соответствии с Законом Российской Федерации «О лекарственных средствах», утвержденным 22.06.98, производство лекарственных средств, к которым относятся и иммунобиологические препараты, осуществляется предприятиями-производителями лекарственных средств, имеющими лицензию на их производство.

В России на 16 предприятиях производится 50 видов вакцин против 28 инфекционных заболеваний (табл. 1.2). Практически все вакцины соответствуют по основным показателям безопасности и эффективности требованиям ВОЗ, по активности каждая из них нуждается в дальнейшем совершенствовании.

**Таблица 1.2.** Вакцины, выпускаемые в Российской Федерации

| Виды вакцин | Инфекции, для профилактики которых применяются вакцины |
|---|---|
| Живые вакцины | Бруцеллез, грипп, корь, лихорадка Ку, желтая лихорадка, эпидемический паротит, полиомиелит, сибирская язва, туберкулез, сыпной тиф, туляремия, чума |
| Убитые (инактивированные) и субъединичные вакцины | Бешенство, брюшной тиф, грипп, клещевой энцефалит, коклюш, холера, лептоспироз, гепатит А, сыпной тиф, герпес I и II типа |
| Химические вакцины<br>Анатоксины | Менингококковая инфекция, холера, брюшной тиф<br>Дифтерия, столбняк, гангрена, ботулизм, холера, стафилококковые и синегнойные инфекции |
| Рекомбинантные вакцины<br>Вакцины с искусственным адъювантом | Гепатит В<br>Гриппозная вакцина с полиоксидонием, вакцина гепатита А с полиоксидонием |





При производстве вакцин, как и других медицинских иммунобиологических препаратов, соблюдаются санитарные правила СП 3.3.2.015-94 «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества», соответствующие зарубежным «Good Manufacture Practice» (GMP). Этот нормативный документ включает комплекс требований к производству и контролю, гарантированно обеспечивающих активность, безопасность и стабильность препаратов, и распространяется на все предприятия, производящие эти препараты, независимо от их ведомственной принадлежности. В соответствии с законом запрещаются производство, продажа и применение лекарственных средств (в том числе произведенных за рубежом), не прошедших государственную регистрацию, то есть не включенных в Государственный реестр лекарственных средств.

Основным нормативным документом, определяющим требования к качеству медицинского иммунобиологического препарата и методы его контроля, является **Фармакопейная статья,** утверждаемая Министерством здравоохранения и социального развития РФ. Этот документ является государственным стандартом и содержит требования, предъявляемые ВОЗ к биологическим продуктам.

Технологию производства иммунобиологического препарата определяет **Регламент производства** препарата, который согласовывается с ГИСК им. Л. А. Тарасевича или другой контролирующей организацией.

К нормативным документам относится также **инструкция по применению препарата.**

Законом Российской Федерации «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», утвержденным 17.09.98, определена обязательная **сертификация производства препарата,** выдаваемая ГИСК им. Л.А.Тарасевича, **и лицензия на производство и реализацию препарата,** выдаваемая Министерством медицинской промышленности.

Государственный контроль качества иммунобиологических препаратов, в том числе и импортных, осуществляет Государственный НИИ стандартизации и контроля медицинских биоло-

гических препаратов им. Л. А. Тарасевича Министерства здравоохранения и социального развития РФ (ГИСК им. Л. А. Тарасевича).

Постановлением Правительства Российской Федерации № 1241 от 18.12.95 на ГИСК им. Л. А. Тарасевича возложены функции **национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов:**

1) экспертиза нормативно-технической документации на препараты;

2) испытания новых препаратов с целью их регистрации;

3) сертификация производственных серий вакцин;

4) научная работа по совершенствованию методов стандартизации и контроля иммунобиологических препаратов;

5) разработка национальных стандартов и требований к условиям производства и контролю качества иммунобиологических препаратов.

Помимо ГИСК им. Л. А. Тарасевича, в структуру национального органа контроля входит еще 8 испытательных организаций, а именно Онкологический научный центр, Гематологический научный центр, Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И.Марциновского и др.

При Национальном органе контроля медицинских иммунобиологических препаратов действуют номенклатурная комиссия, комиссия по GMP, комитет по медицинской этике. При Министерстве здравоохранения и социального развития РФ работает Комитет медицинских иммунобиологических препаратов, в состав которого входят ведущие эксперты в области разработки, производства и контроля препаратов. Комитет разрешает или отказывает в регистрации новых вакцинных препаратов, а также вносит заключение об изъятии из практики устаревших препаратов.

## Перспективы разработки новых вакцин

Идеальная вакцина при однократном непарентеральном введении должна формировать пожизненный протективный иммунитет к большинству актуальных инфекционных болезней без каких-либо побочных эффектов. В настоящее время не существует препарата, который полностью соответствовал бы приведенным требованиям, но к этому стремятся все создатели вакцин.





Разработка новых вакцин предполагает создание ассоциированных вакцин на основе существующих монопрепаратов; расширение номенклатуры вакцин; использование новых технологий.

**Ассоциированные вакцины.** По мнению экспертов ВОЗ, стратегия вакцинации в новом веке предполагает охват прививками не менее 95% детей первых лет жизни и введение каждому из них от 20 до 40 препаратов ежегодно. Высказывается мнение, что уже в начале века общее число инъекций ребенку многократно возрастет, в том числе и за счет увеличения числа введений вакцин. Очевидно, такая инъекционная нагрузка может оказаться чрезмерной и мало выполнимой даже в организационном плане. Перед практическим здравоохранением всегда стоит вопрос, как уменьшить число медицинских манипуляций (прежде всего инъекций) и связанных с этим стрессов и дополнительных рисков возникновения осложнений (повреждение сосудов или нервов, развитие контрактур, абсцессов, некрозов и др.). Частично решить эти задачи поможет переход на повсеместное использование комбинированных (ассоциированных) вакцин.

По мнению Т.А. Бектемирова (2000), использование комбинированных вакцин оправдано и с экономической точки зрения, так как ведет к сокращению объема медицинских услуг, инъекционного оборудования, затрат на транспортировку, канцелярскую работу и др.

Ассоциированные вакцины обычно разрабатывают на основе существующих монопрепаратов. К ассоциированным препаратам, выпускаемым в России, относятся АКДС-вакцина, АДС-анатоксины, дивакцина против кори и паротита, а также недавно зарегистрированные Бубо-М (против гепатита В, дифтерии и столбняка), Бубо-Кок (против гепатита В, дифтерии, столбняка и коклюша), а также вакцины из условно-патогенной флоры. К таким препаратам относятся вакцины, состоящие из 2–3 вакцинных штаммов, серотипов или сложных анти-

генов (полиомиелитная, гриппозная, менингококковая вакцины и др.).

Значительно больше ассоциированных вакцин выпускается за рубежом. Некоторые из них широко используются в России: вакцина тетракок 05 (против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита), инфанрикс (ацеллюлярная вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка), вакцины приорикс и MMR II (против кори, краснухи и паротита), вакцина пневмо 23 (против 23 видов полисахаридов различных штаммов возбудителей), а также менингококковые и гриппозные вакцины. В настоящее время проходят регистрацию 5-валентная комбинированная вакцина тританрикс (против гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита), 6-валентная ацеллюлярная вакцина гексавак (против гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гемофильной инфекции типа b) и твинрикс (против гепатитов А и В).

По мнению Н.В. Медуницына (2001), число компонентов в ассоциированных вакцинах может быть неограниченным. Наиболее совместимы и эффективны вакцины, сходные по физико-химическим свойствам, например, белковые, полисахаридные, живые вирусные вакцины и др.

Еще в 50–60-х годах для нужд армии были созданы бутулинический трианатоксин (А, В и С), пентаанатоксин (А, В, С, Д и Е), а также различные варианты полиаанатоксинов из гангренозных, ботулинических и столбнячных анатоксинов. Число антигенов в ассоциированных вакцинах достигало 18. Такие вакцины применялись для иммунизации лошадей с целью получения поливалентной иммунной сыворотки.

В комбинированных вакцинах должна отсутствовать конкуренция антигенов, которая может возникнуть на стадии фагоцитоза и переработки антигена во вспомогательных клетках (микрофагах, дендритных клетках и др.). Способность вспомогательных клеток фагоцитировать антиген и расщеплять его до фрагментов, узнаваемых Т-клетками, влияет на силу иммунного ответа. Скорость такого процессинга неодинакова как у разных групп вакцин (живых, убитых, химических), так и у антигенов одной группы препаратов. Кроме того, к конкуренции





имеют отношение и Т-клетки, регулирующие иммунный ответ (Th1 и Th2 — хелперы), когда стимуляция одного вида Т-клеток под влиянием антигена может сопровождаться угнетением активности хелперов другого вида. Это влияние неспецифично и осуществляется за счет медиаторов иммунного ответа (интерферонов, интерлейкинов и др.). Показано, что при иммунизации здоровых добровольцев столбнячным анатоксином доминирует Th1-ответ, а коклюшная вакцина индуцирует преимущественно Th2-ответ (Железникова Г.Ф., 2000). Конкуренция антигенов значительно снижается, если антигены вводить одновременно, но в разные части тела. Некоторые вакцины нельзя вводить одновременно (см. главу «Одновременное введение вакцин»). Если вакцины вводятся последовательно, то интервал между введениями должен быть не менее 1 мес. Смешивать вакцины нельзя. В ассоциированных вакцинах антигены могут оказывать друг на друга не только угнетающее влияние. Коклюшная корпускулярная вакцина и брюшнотифозный антиген стимулируют активность анатоксинов (Медуницын Н.В., 2001).

Что касается побочных реакций на введение комбинированных вакцин, то многочисленные исследования показывают отсутствие корреляции между степенью реактогенности вакцины и суммой ее компонентов. Мы также не выявили каких-либо различий в частоте поствакцинальных реакций у здоровых и больных детей, которым ввели 1, 2, 3 и 4 вакцины (в том числе и комбинированные) одновременно в разные части тела. Так, у 7,8% здоровых детей и у 8,2% детей с хронической патологией наблюдались слабые и средней силы постпрививочные реакции (повышение температуры тела до 38 С, вялость, нарушение сна и аппетита) на 1 инъекцию, у 14 и 12% соответственно среди детей, которым ввели 2 вакцины одновременно в разные части тела, и у 18 и 17% соответственно при введении 3 препаратов. Мы не наблюдали суммирования побочных реакций отдельных антигенов при сочетанном введении вакцин. Не отмечалось и усиления выраженности общих и местных реакций на введение препаратов. Субъективные жалобы также не имели каких-либо особенностей (Шамшева О.В., 2000).

Комбинированные вакцины имеют как достоинства, так и недостатки. К недостаткам относят возможность конкуренции отдельных антигеных компонентов вакцины; иногда более быстрое угасание иммунного ответа на отдельные компоненты вакцин; физико-химическую несовместимость некоторых антигенов. По всей видимости, для устранения этих недостатков будут использоваться новые технологии, в первую очередь генные технологии и генная инженерия.

## Расширение номенклатуры вакцин

С 1996 г. в отечественную медицинскую практику внедрены следующие вакцины и анатоксины российского производства:

– анатоксин коклюшный адсорбированный;

– вакцина дифтерийно-столбнячно-гепатитная В Бубо-М;

– вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная-гепатитная В Бубо-Кок;

– вакцина брюшнотифозная Vi-полисахаридная вианвак;

– анатоксин синегнойной палочки адсорбированный;

– вакцина гепатита А культуральная концентрированная очищенная инактивированная ГЕП-А-ин-ВАК;

– вакцина гепатита А культуральная очищенная концентрированная адсорбированная инактивированная жидкая с полиоксидонием ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ;

– вакцина гриппозная тривалентная полимерсубъединичная гриппол;

– вакцина стафило-протейно-синегнойная адсорбированная;

– вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная;

– вакцина клещевого энцефалита концентрированная очищенная для вакцинации детей;

– вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная жидкая для в/м введения ЭнцеВир;

– вакцина шигелл-вак.

– вакцина рекомбинантная дрожжевая против гепатита В регевак В.

Комитетом медицинских иммунобиологических препаратов Министерства здравоохранения и социального развития РФ утверждены программы клинических испытаний:





• вакцины дифтерийной корпускулярной кодивак (для иммунотерапии бактерионосителей);

• вакцины коксиелл Бернета инактивированной комбинированной;

• вакцины менингококковой В;

• вакцины коревой живой культуральной таблетированной для орального применения.

В настоящее время в 47 странах мира проводятся клинические испытания вакцины против холеры, лихорадки Денге, малярии, лейшманиоза, ВИЧ, японского энцефалита, менингококковой инфекции А+С, шистосомоза, брюшного тифа, шигеллеза и туберкулеза (табл. 1.3).

**Таблица 1.3.** Характеристика вакцин, проходящих клинические испытания в различных странах мира

| Вакцина | Тип вакцины | Страна |
|---|---|---|
| Плазмодиум фальципарум | Синтетическая пептидная | Англия, США, Бразилия, Колумбия, Эквадор, Гамбия, Кения, Танзания, Тайланд, Венесуэла |
| Лейшманиозная | Цельноклеточная инактивированная | Бразилия, Колумбия, Иран, Судан, Венесуэла, Эквадор |
| Холерная | Живая аттенуированная лиофилизированная | Австралия, Австрия, США, Чили, Индонезия, Мали, Перу, Вьетнам |
| Холерная | Инактивированная цельноклеточная с субъединицами холерного токсина В | Австралия, Австрия, США, Чили, Индонезия, Мали, Перу, Вьетнам |
| Денге | Живая аттенуированная моновалентная и тетравалентная | США, Тайланд |
| Энтеротоксигенной кишечной палочки (ETEC) | Инактивированная + субъединицы холерного токсина В | Швеция, Бангладеш, Египет |
| Энтеротоксигенной кишечной палочки (ETEC) | Живая аттенуированная на основе нетоксигенного деривата, экспрессированная в картофеле | США |

Продолжение таблицы 1.3

| | | |
|---|---|---|
| Японского энцефалита | Живая аттенуированная | США, Швеция, Китай, Тайвань |
| Японского энцефалита | Цельновирионная инактивированная | США, Япония, Индия |
| Менингококковая A+C | Полисахаридная | Гамбия, Саудовская Аравия |
| Менингококковая A+B+C | Полисахаридная | Исландия |
| Менингококковая A+C | Полисахаридная конъюгированная с дифтерийным анатоксином | США, Италия, Гамбия, Нигерия |
| Брюшнотифозная | Vi-полисахаридная | Италия, Англия, США, Чили, Китай, Кения, Корея |
| Брюшнотифозная Ty21a | Оральная живая аттенуированная | США, Тайланд |
| *Shigella dysenteriae* | Живая аттенуированная на основе ауксотрофных мутантов | США, Вьетнам |
| *Shigella flexneri*, а также в сочетании с *Shigella sonnei* | Живая аттенуированная | Швеция, США, Германия, Бангладеш |
| *Shigella sonnei* и *flexneri* | Полисахаридно-белковый конъюгат | Израиль |
| *E.coli — Shigella flexneri* | Гибрид | США, Израиль |
| Туберкулезная | | США, Англия, Аргентина, Бразилия, Гамбия, Иран, Кювейт, Нигерия, Румыния, Турция, Уганда |
| Шистосомоза | | Франция, Сенегал |
| ВИЧ-инфекции | Рекомбинантные, векторные, антиидиотипические, синтетические | США, Англия, Швеция, Швейцария, Нидерланды, Италия, Германия, Франция, Канада, Австралия, Китай, Куба, Тайланд, Тайвань |

Только в одних США проходят первую и вторую фазу клинических испытаний более 40 различных вариантов профилактических и лечебных вакцин против ВИЧ (рекомбинантные, векторные, антиидиотипические, синтетические).

За этот же период в США были лицензированы:





– вакцина гемофильной инфекции типа b (конъюгированная с менингококковым белком);

– вакцина гепатита B (рекомбинантная) Comvax;

– вакцина гепатита A инактивированная VAQTA;

– вакцина антирабическая RabAvert.

Кроме того, прошли клинические испытания или находятся на их завершающей стадии:

– вакцина кокцидиозная инактивированная;

– вакцина гепатита A живая;

– ассоциированная вакцина против гепатита A и гепатита B;

– вакцина герпес симплекс типов 1 и 2;

– вакцина гриппозная холодоадаптированная живая аттенуированная;

– вакцина коревая живая высокотитражная из нескольких штаммов;

– вакцина лейшманиозная цельноклеточная инактивированная;

– вакцина лепрозная (живая и инактивированная);

– вакцина менингококковая B;

– вакцина менингококковая C, конъюгированная со столбнячным анатоксином;

– вакцина плазмодиум фальципарум;

– вакцина полиомиелитная инактивированная с повышенной активностью;

– вакцины ротавирусные живые (бычий/человеческий и человеческий/резус аттенуированные реассортантные вирусы);

– вакцины брюшнотифозные (Vi-полисахаридная, живая аттенуированная Ty21a);

– вакцины пневмококковые (различные варианты);

– вакцины холерные (инактивированная + субъединицы холерного токсина B; живая рекомбинантная 01);

– вакцина желтой лихорадки живая;

– вакцина дифтерийно-столбнячно-коклюшная (бесклеточная), конъюгированная с вакциной *H.influenzae b* и вакциной гепатита B.

Помимо этого, в рамках первого и второго этапов клинических испытаний проходят изучение безвредности и специфической активности:

– вакцина кампилобактериозная корпускулярная инактивированная с мутантным лабильным токсином *E. coli* пероральная;
– анатоксин ботулинический;
– анатоксин столбнячный (сальмонеллезный вектор);
– вакцина чикунгунья живая;
– анатоксин дифтерийный (сальмонеллезный вектор);
– вакцина коксиелл Бернета инактивированная;
– вакцина *Cryptococcus neoformans* полисахаридная, конъюгированная со столбнячным анатоксином;
– вакцины цитомегаловирусные живые (аттенуированные; вектор канарипокс);
– вакцины Денге (живые аттенуированные моновалентная и четырехвалентная);
– вакцина восточного энцефалита лошадей инактивированная;
– вакцины энтеротоксигенной кишечной палочки (ETEC) (инактивированная + субъединицы холерного токсина B; живая аттенуированная на основе нетоксигенного деривата, экспрессированная в картофеле);
– вакцины против инфекционного мононуклеоза;
– вакцина туляремийная аттенуированная живая;
– вакцина стрептококковая группы B полисахаридная типов Ia, Ib, II, III, V конъюгированная;
– вакцина хантавирусная (вектор вирус вакцины);
– вакцина *Helicobacter pylori* рекомбинантная с холерным токсином для перорального применения;
– вакцина гепатита B – генерация цитотоксических Т-лимфоцитов;
– вакцины против вируса папилломатоза человека (вектор-вирус вакцины; рекомбинантные белки L2 и E7);
– вакцины гриппозные (очищенные субъединицы HA; липосомы, содержащие HA; микроинкапсулированная инактивированная вакцина; очищенная нейраминидаза; бакуловирусные экспрессированные рекомбинантные HA субъединицы; бакуловирусная экспрессированная нейраминидаза и нуклеопротеин);
– вакцины японского энцефалита (цельновирионная инактивированная; живая аттенуированная; вектор-вирус вакцины);





– вакцина аргентинской геморрагической лихорадки живая аттенуированная;
– вакцина коревая (вектор-вирус вакцины);
– вакцина микоплазменная инактивированная для перорального применения;
– вакцина менингококковая B нативная везикулярная для интраназального введения;
– вакцины менингококковые A+C и A+B+C+W-135, конъюгированные с дифтерийным анатоксином;
– вакцины парагриппозные (холодоадаптированный аттенуированный вирус; бычий аттенуированный вирус);
– вакцина *Plasmodium falciparum;*
– вакцина *Plasmodium vivax;*
– вакцины синегнойной палочки (из очищенных бактериальных белков, инактивированных токсинов и высокомолекулярных полисахаридов; инактивированной корпускулярной для перорального применения; из синтетических пептидов);
– вакцины респираторно-синтициальные (Rs-вакцина) (живая, аттенуированная; из очищенных субъединиц F протеина);
– вакцины лихорадки *Rift Valley* (инактивированная; живая аттенуированная);
– вакцина ротавирусная из холодоадаптированного аттенуированного человеческого штамма;
– вакцины брюшнотифозные (Vi-полисахаридная, конъюгированная с белком; живая аттенуированная на основе ауксотрофных мутантов);
– вакцины *Shigella dysenteriae* (живая аттенуированная на основе ауксотрофных мутантов; полисахаридно-белковый конъюгат);
– вакцины *Shigella flexneri* (гибрид *E. coli*; полисахаридно-белковый конъюгат; живая аттенуированная);
– вакцина *Shigella sonnei* – полисахаридно-белковый конъюгат;
– вакцина стафилококковая из капсульного полисахарида, конъюгированного с рекомбинантным экзопротеином A *Pseudomonas aeruginosa;*
– вакцина пневмококковая 23-валентная с новыми адъювантами (Quil A, QS 21, MPL);

– вакцина клещевого энцефалита инактивированная адсорбированная;

– вакцины венесуэльского энцефаломиелита лошадей (инактивированная цельновирионная; живая аттенуированная шт ТС-83);

– вакцина холерная живая рекомбинантная О 139;

– вакцина западного энцефаломиелита лошадей инактивированная цельновирионная.

Ориентировочно сегодня в мире ведутся работы над содержанием более 500 новых вакцин. Особое внимание уделяется разработке вакцин для профилактики наиболее распространенных заболеваний: ротавирусной инфекции, цитомегалии, ВИЧ-инфекции, гепатита С и др. Известно, что ротавирусной инфекцией ежегодно в мире переболевает более 130 млн детей, из которых около 800 000 умирает.

К числу ротавирусных вакцин относятся:

– *живая вакцина из штамма RIT 4237 бычьего типа (фирма* «Smyth Klein Bichem»);

– генно-инженерная вакцина RRV-TV из ротавирусного штамма обезьян резус, реассортированного с 4 человеческими штаммами – возбудителями до 90% случаев заболеваний (фирма «Wyeth-Lederle»);

– живая пероральная реассортантная вакцина WC3 на основе бычьего и человеческого штаммов (фирма «Merck&Co Inc»).

Надо полагать, что в скором времени вакцинация против ротавирусной инфекции будет рекомендована к включению в календарь профилактических прививок.

Ведутся также разработки по созданию вакцин:

– для профилактики тропических, в том числе паразитарных болезней (малярии, лейшманиоза, шистозоматоза);

– для профилактики и терапии некоторых соматических заболеваний (например, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — вакцина *Helicobacter pylori*).

В нашей стране работы над созданием новых вакцин ведутся в основном в рамках общенациональной программы «Вакцины нового поколения и диагностические системы будущего».





## Новые технологии получения вакцин

**Вакцины, получаемые с помощью методов генной инженерии.** Сущность получения подобных препаратов заключается во «встраивании» гена, кодирующего определеннос биологическое соединение, в вектор с помощью высокоспецифических ферментов, – рестрикционных эндонуклеаз, разрезающих ДНК вектора в строго определенных местах, и лигаз, вшивающих генную вставку в вектор. Следующий этап заключается в отборе клонов, несущих данный ген, и их размножении.

Получаемые подобным образом клетки можно или разрушить с целью выделения и последующей очистки соответствующего антигена, что используется, например, при получении дрожжевых рекомбинантных вакцин гепатита В, или ввести в организм. Препараты последнего вида носят название **векторных вакцин.** Такой вектор после введения в организм прививаемого обеспечивает репликацию и экспрессию введенных генов с выделением больших количеств антигена. Непременным условием для применения таких препаратов является сохранение способности вектора к размножению в организме человека.

Наибольшее количество векторных вакцин разработано на основе вируса вакцины и аттенуированных мутантных штаммов сальмонелл.

За рубежом получены рекомбинантные вирусные вакцины, способные к экспрессии антигенов вирусов кори, гепатита А и В, японского энцефалита, герпеса простого, бешенства, Хантаан, Денге, Эпштейна-Барр, ротавирусов, *M. leprae, M. tuberculosis.* Разработанные в США вакцины для профилактики кори, японского энцефалита, папилломатоза человека, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (восточный серотип) уже проходят клинические испытания. Хотя за рубежом в качестве вектора используют штаммы вируса вакцины с относительно низкой вирулентностью (NYCBOH, WR), практическое использование подобных рекомбинантных вакцин в значительной степени будет затруднено в связи с давно известной способностью вируса вызывать как неврологические (поствакцинальный энцефалит), так и кожные (вакцинальная экзема, генерализованная вакциния, ауто- и гетероинокуляция) поствакцинальные осложнения при

обычно применяемом скарификационном способе вакцинации. Обе формы поствакцинальной патологии, особенно первая, значительно чаще развиваются при первичной вакцинации, а их частота прямо зависит от возраста прививаемого. В связи с этим для предотвращения осложнений в России разработана таблетированная оспенно-гепатитная В вакцина для орального применения, которая проходит клинические испытания.

На основе сальмонелезного вектора за рубежом созданы и изучаются препараты столбнячного и дифтерийного анатоксинов, вакцины для профилактики гепатита А, инфекций, вызванных ротавирусами и энтеротоксигенной кишечной палочкой. Естественно, что последние два рекомбинантных препарата в связи с энтеральным введением сальмонелл весьма перспективны.

Изучается возможность использования в качестве микробных векторов вирусы оспы канареек, бакуловирусов, аденовирусов, вакцины БЦЖ, холерного вибриона.

Относительно недавно было обнаружено, что для иммунизации можно использовать ДНК как таковую при ее внутримышечном введении вместе с подходящим промотором (часто вирусным). Принцип получил название «оголенной» ДНК (депротеинизированной), или генетической вакцинации. Также **ДНК-вакцины** представляются весьма перспективными, поскольку они приводят к развитию напряженного как гуморального, так и клеточного иммунитета.

**Вакцины на основе трансгенных растений.** С помощью методов генной инженерии представляется возможным «внедрить» чужеродные гены почти во все технические сельскохозяйственные культуры, получив стабильные генетические трансформации. С начала 90-х годов были начаты исследования по использованию трансгенных растений для получения рекомбинантных антигенов. Данная технология особенно перспективна для создания оральных вакцин, поскольку рекомбинантные белки, образуемые трансгенными растениями, могут действовать непосредственно, вызывая иммунизацию. Естественно, растительный продукт следует использовать как пищу без термической обработки. Кроме того, образуемый растениями антиген можно извлекать из растительного сырья.





В первоначальных исследованиях была использована модель табак-HBsAg. Из листьев трансгенных растений был выделен вирусный антиген, по иммуногенным свойствам почти не отличающийся от рекомбинантного HBsAg, продуцируемого клетками дрожжей. В дальнейшем был получен трансгенный картофель, продуцирующий антиген энтеротоксигенной кишечной палочки и антиген вируса *norfolk*. В настоящее время начаты исследования по генетической трансформации бананов и сои.

«Растительные» вакцины весьма перспективны, поскольку:
– во-первых, в ДНК растений можно встроить до 150 чужеродных генов;
– во-вторых, они, будучи пищевыми продуктами, применяются орально;
– в-третьих, их использование приводит не только к образованию системного гуморального и клеточного иммунитета, но и к развитию местного иммунитета кишечника, так называемого иммунитета слизистых (*mucosal immunity*). Он особенно важен при формировании специфической невосприимчивости к кишечным инфекциям.

В настоящее время в США проводится первая фаза клинических испытаний вакцины энтеротоксигенной кишечной палочки, представляющей собой лабильный токсин, экспрессированный в картофель.

В ближайшем будущем технология рекомбинантных ДНК станет ведущим принципом конструирования и изготовления вакцин.

**Антиидиотипические вакцины.** Их создание коренным образом отличается от ранее описанных методик получения вакцин и заключается в изготовлении ряда моноклональных антител против идиотипов молекул иммуноглобулина, обладающего протективной активностью. Препараты таких антиидиотипических антител по пространственной конфигурации подобны эпитопам исходного антигена, что позволяет использовать эти антитела взамен антигена для иммунизации. Подобно всем белкам, они приводят к развитию иммунной памяти, что весьма важно, если введение соответствующих антигенов не сопровождается ее развитием.

**Вакцины в биодеградируемых микросферах.** Инкапсуляция антигенов в микросферы представляет собой заключение их в защитные полимеры с образованием специфических частиц. Наиболее часто для этих целей используют *poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA)*, который в организме подвергается биодеградации (гидролизу) с образованием молочной и гликолевой кислот — нормальных продуктов обмена веществ. Скорость выделения антигена может варьировать от нескольких дней до месяцев, что зависит как от размеров микросфер, так и от соотношения лактида и гликолида в диполимере. Так, чем больше содержание лактида, тем медленнее процесс биодеградации. При однократном применении смеси микросфер с быстрым и длительным распадом представляется возможным использовать подобный препарат одновременно как для первичной, так и для последующей вакцинации. Этот принцип был использован при разработке препарата столбнячного анатоксина, который в настоящее время проходит клиническое испытание. Однако подобный препарат представляет определенную опасность для сенсибилизированного субъекта, который ответит на вакцинацию тяжелой аллергической реакцией. Если бы подобная реакция развилась при первом введении адсорбированного столбнячного анатоксина, то повторная вакцинация была бы противопоказана, между тем она неминуемо произойдет при применении микрокапсульной формы.

Помимо столбнячного анатоксина, в США на людях изучается микрокапсульная форма инактивированной гриппозной вакцины для парентерального применения.

Микрокапсулированные вакцины можно вводить непарентерально (орально, интраназально, интравагинально). В этом случае их введение будет сопровождаться развитием не только гуморального, но и местного иммунитета, обусловленного продукцией IgA-антител. Так, при оральном введении микросферы захватываются М-клетками, представляющими собой эпителиальные клетки пейеровых бляшек. При этом захват и транспортирование частиц зависят от их размера. Микросферы диаметром более 10 мкм выделяются пейеровыми бляшками, с диаметром 5–10 мкм остаются в них и утилизируются, а микросферы диаметром менее 5 мкм диссеминируются по системе циркуляции.





Использование биодеградируемых микросфер принципиально позволяет провести и одномоментную иммунизацию несколькими антигенами.

**Липосомальные вакцины.** Липосомы представляют собой пузырьки с двуслойной мембраной, состоящей из фосфолипидов, их используют для транспортирования антигенов к антигенпрезентирующим клеткам. Размеры липосом варьируют от 0,01 до 150 мкм. Антигены могут включаться в липосомы в растворимой водной фазе или прикрепляться к мембране. Это обеспечивает снижение их токсичности и более продолжительную циркуляцию. Установлено также, что липосомы потенцируют иммунный ответ к включенному в них бактериальному, вирусному или паразитарному антигену, являясь, таким образом, иммунными адъювантами.

Липосомы изготавливают обычно при помощи механической дисперсии. При этой процедуре липиды (например, холестерол) растворяют в органическом растворителе (обычно смеси хлороформа и метанола) и затем высушивают. К образующейся при этом липидной пленке добавляют водный раствор, в результате чего образуются многослойные пузырьки. Липосомы оказались весьма перспективной формой при использовании в качестве антигенов пептидов, поскольку они стимулировали образование как гуморального, так и клеточного иммунитета.

В настоящее время в ветеринарной практике используются липосомальные вакцины против болезни Ньюкастла и реовирусной инфекции птиц. В Швейцарии в Swiss Serum and Vaccine Institute впервые разработана лицензированная липосомальная вакцина гепатита А-Epaxal-Berna® и проходят испытание липосомальные вакцины для парентеральной иммунизации против гриппа; гепатита А и В; дифтерии, столбняка и гепатита А; дифтерии, столбняка, гриппа, гепатита А и В.

В США осуществляется клиническое испытание липосомальной гриппозной вакцины из гемагглютинина и проходит доклиническое изучение липосомальная менингококковая В вакцина.

Хотя в большинстве исследований липосомы использовались для системной иммунизации, имеются работы, свидетельствующие об их успешном применении для иммунизации через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (вакцина эшерихиозная,

шигеллезная Флекснера) и верхних дыхательных путей. При этом развивается как общий, так и местный секреторный иммунитет.

**Синтетические пептидные вакцины.** В отличие от традиционных вакцинных препаратов, эти вакцины, будучи целиком синтетическими, не несут в себе риска реверсии или неполной инактивации. Кроме того, эпитопы могут быть селекционированы и освобождены от компонентов, которые определяют нежелательное побочное действие. Использование пептидов создает возможность изготовления антигенов, которые трудно воспроизвести в достаточном количестве из природных источников сырья, например, паразитарные антигены, а также открывает перспективу создания иммунитета к антигенам, которые в обычных условиях не распознаются, как например, «собственные» антигены, или такие, как опухолевоспецифические антигены при различных формах рака. Пептиды можно конъюгировать с носителем или инкорпорировать в него. В качестве носителя можно использовать белки, полисахариды, полимеры, липосомы.

При доклинических испытаниях таких препаратов особое значение приобретает изучение возможных перекрестных реакций образуемых антител с тканями человека, поскольку образовавшиеся «аутоантитела» могут стать причиной развития аутоиммунных патологических состояний.

Пептидные вакцины можно присоединить к макромолекулярным носителям (например, к столбнячному анатоксину) или использовать в комбинации с бактериальным липидным мицелием.

Таким образом, человечество вступило в XXI век, имея за плечами солидный опыт разработки как новых вакцин, так и новых технологий их получения и способов применения. Это позволяет быть уверенным в том, что новый век принесет дальнейшие успехи в элиминации одних и резком уменьшении других инфекционных и паразитарных болезней, которые ежегодно уносят жизни более 15 млн человек.

## Анатомические места и пути введения вакцин для эффективной и безопасной иммунизации

Теоретически наиболее желательным местом введения вакцины является желудочно-кишечный тракт. Однако оральная им-





мунизация используется довольно редко, преимущественно для профилактики тех заболеваний, при которых желудочно-кишечный тракт является тропным органом при естественной инфекции. Оральным путем вводят полиомиелитную вакцину Сэйбина, холерную, брюшнотифозную, ротавирусную и др. Значительно чаще применяют парентеральную, внутримышечную и подкожную иммунизацию, а также как исключение, внутрикожную и накожную.

Выбор метода иммунизации определяется реактогенностью и иммуногенностью вакцины. Очевидно, что высокореактогенные вакцины можно вводить только внутрикожно или даже накожно (бруцеллезная живая, туляремийная живая, чумная живая и др.), а слабо реактогенные и низкоиммуногенные (против гепатита В, полисахаридная менингококковая В, АДС, АДС-М и др.) рекомендуется вводить внутримышечно, поскольку быстрое всасывание иммунизирующего антигена обеспечивает более высокий иммунный ответ. Кроме того, при внутримышечном введении местная реакция менее выражена, чем при подкожном.

Живые вакцины (коревая, паротитная, краснушная, желтой лихорадки) предпочтительно вводить подкожно хотя бы потому, что этот путь менее болезненный и более безопасный, а также в связи с тем, что иммунный ответ на живую вакцину есть результат привитой инфекции и существенно не зависит от пути введения вакцинного вируса.

При внутримышечном введении вакцины важно правильно выбрать место для инъекции, чтобы уменьшить вероятность повреждения расположенных поблизости нервов и кровеносных сосудов. Инструкциями по применению отечественных вакцин основным местом вакцинации при внутримышечном введении определяется верхний наружный квадрант ягодичной мышцы, что с современных позиций считается необоснованным и даже нежелательным. Существует обширный фактический материал, показывающий, что введение любых иммунобиологических препаратов в ягодичную мышцу чревато опасностью повреждения седалищного нерва с возникновением длительно сохраняющейся мышечной слабости, контрактуры, провисания стопы и замедления роста ноги на стороне повреждения.

Описаны повреждения и других нервов, иннервирующих ягодичную область или проходящих через нее (верхний ягодичный нерв, задний бедренный кожный, половой и нижний ягодичный нервы), в результате неверного выбора места введения инъекции или в случае их аномального расположения.

В зарубежной практике для внутримышечного введения вакцин используют переднебоковую область верхней части бедра у детей грудного и раннего возраста (до 18 мес) и область дельтовидной мышцы у детей старше 18 мес.

Отказ от введения вакцины в ягодичную мышцу мотивируется еще и тем, что у новорожденных и детей раннего возраста ягодичная область состоит преимущественно из жировой ткани, а четырехглавая мышца бедра является самой крупной мышцей человеческого тела, она хорошо развита у детей с первых месяцев жизни и, кроме того, в переднебоковой области бедра не располагаются жизненно важные нервы и кровеносные сосуды. Вместе с этим использование в качестве места инъекции среднебоковой области бедра нежелательно, поскольку возможно введение вакцины близко к нервно-сосудистому пучку.

У детей старше 18 мес предпочтительным местом введения вакцины считают дельтовидную мышцу (посередине между латеральным концом ости лопатки и дельтовидной бугристостью), при этом необходимо избегать инъекций в трехглавую мышцу из-за опасности травмировать лучевой, плечевой и локтевой нервы, а также глубокую артерию плеча.

Оптимальные способы применения конкретных зарубежных вакцин включены в инструкцию, прилагаемую к каждой упаковке вакцины. Эти рекомендации основаны на результатах клинических испытаний, в ходе которых была установлена максимальная эффективность иммунизации именно при введении вакцины в ту или иную область. Однако данные рекомендации не могут быть строго обязательными. Важно обеспечить индивидуальный подход к каждому ребенку в зависимости от количества *инъекционного материала и размера мышцы, с учетом желания* родителей и самого вакцинируемого. Внутримышечное введение особенно желательно, если ставится цель получить менее выраженную местную реакцию (например, при введении АКДС)





или усилить иммунный ответ (рекомбинантная вакцина против гепатита В).

Подкожно вакцину обычно вводят в подлопаточную область и наружную поверхность плеча на границе верхней и средней трети, а также в переднелатеральную часть бедра.

Внутрикожные инъекции обычно делают в область наружной поверхности плеча (вакцина БЦЖ) или внутренней поверхности предплечья. Накожная вакцинация обычно применяется для введения живых вакцин против особо опасных инфекций (туляремия, чума, Ку-лихорадка).

Для вакцинации применяют одноразовые шприцы и иглы. Осложнений, связанных непосредственно с инъекцией, обычно не бывает, но все же при внутримышечном введении возможны бактериальные абсцессы, внутримышечные кровоизлияния, кожные пигментации, тканевые некрозы, повреждения нерва и др. Нарушение техники внутрикожного введения вакцины БЦЖ может привести к возникновению холодных абсцессов, гранулемы или некроза. По данным В.А. Аксеновой (2004), за 1995–1996 гг. на 50 территориях России среди детей в возрасте 0–14 лет было зарегистрировано 938 случаев осложнений на вакцину БЦЖ. Среди них 37,8% осложнений были обусловлены нарушением техники внутрикожного введения вакцины, в половине случаев диагностировались холодные абсцессы.

Изучали влияние на безопасность и эффективность вакцинации размера и диаметра иглы. Так, по данным Д. Цукерман, у взрослых с массой тела до 90 кг безопаснее использовать иглу длиной 25 мм и более. Использование игл меньшего размера, связанное с опасением причинить боль, не обосновано, так как скелетная мускулатура содержит меньше болевых рецепторов по сравнению с кожей и подкожной жировой клетчаткой. Большой диаметр иглы обеспечивает большую площадь распространения вакцины, снижая риск появления красноты и отека.

Вакцину БЦЖ вводят одноградусными или туберкулиновыми *одноразовыми шприцами и тонкими иглами (№ 0415) с коротким* срезом, при их отсутствии — инсулиновыми шприцами. Иглу вводят срезом вверх в поверхностный слой кожи. При правильной технике образуется папула белого цвета («лимонная ко-

рочка»), исчезающая через 15–20 мин. Накладывать повязку и обрабатывать места введения дезинфицирующими растворами нельзя.

Вакцинация против гепатита В лиц с хронической соматической патологией в условиях иммунодефицита с применением стандартных схем, доз и способов вакцинации не всегда приводит к появлению длительного и напряженного протективного иммунитета. До сих пор не выработано единого мнения о дозах и режиме введения вакцин пациентам с онкогематологическими заболеваниями, находящимся на гемодиализе, и др. Обсуждается изменение способа вакцинации у этих больных.

Ono и Kashiwagi (1991) сообщили об удачном внутрикожном введении вакцины по 5 мкг каждые 2 нед у больных, находившихся на программном гемодиализе. Авторы отмечали, что внутрикожный способ введения вакцины не уступает внутримышечному как по уровню антителообразования, так и по числу серопозитивных лиц после вакцинации. Однако титр анти-HBs при интрадермальном введении вакцины нарастает существенно быстрее по сравнению с внутримышечным — через 1 и 8 нед соответственно. Быстрое развитие положительного ответа при внутрикожном введении актуально при лечении этих больных в условиях раннего инфицирования HBsAg.

Подтверждением эффективности внутрикожного метода вакцинопрофилактики ГВ у больных, находящихся на гемодиализе, стали работы Marangi и соавт., (1994). Внутрикожное введение вакцины против гепатита В пациентам, не выработавшим специфические антитела на внутримышечное введение препарата по схеме 0–1–2–6–12–18 мес, привело к формированию протективного иммунитета уже через 2 мес. Положительные результаты данного способа введения препарата авторы объясняют возможностью более длительного присутствия антигена в коже и особенностями представления антигена иммунной системе специфическими интрадермальными антигенпредставляющими клетками (клетками Лангерганса), которые оказались более эффективными и менее подверженными влиянию уремии по сравнению с антигенпредставляющими клетками лимфатических узлов.





## Вакцинация по календарю профилактичеких прививок

Календарь профилактических прививок, или график иммунизации — это инструктивно закрепленная возрастная последовательность введения вакцин, обязательных в данной стране. В России обязательны прививки против 9 инфекций: туберкулеза, дифтерии, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, столбняка, коклюша и гепатита В (см. Приложение 1). В других странах перечень обязательных прививок может быть различным. Так, например, в США, кроме указанных вакцин, обязательны прививки против пневмококковой инфекции, инфекции гемофильной инфекции типа b, ветряной оспы — опоясывающего герпеса и др., но не обязательны прививки против туберкулеза; в Англии обязательны прививки против туберкулеза, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, эпидемического паротита, краснухи.

Прививочный календарь Франции отличается от российского тем, что им предусмотрены прививки против гриппа (лицам старше 65 лет).

Календарь профилактических прививок, принятый в конкретной стране, отражает прежде всего эпидемиологическую ситуацию, которая требует создания собственных вакцин. Например, для нашей страны остро необходима вакцинация против гепатита А, пневмококковой инфекции, краснухи, гемофильной инфекции типа b, ветряной оспы — опоясывающего герпеса и др. Однако часть этих вакцин до настоящего времени не включена в календарь профилактических прививок из-за отсутствия коммерческих отечественных препаратов. Решить эту проблему пытаются путем закупки зарубежных вакцин, что мало перспективно из-за их высокой стоимости. Попытки обеспечить поставки вакцин на основе хозрасчета входят в противоречие с законом Российской Федерации о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения и законом об иммунопрофилактике, где декларируется, что все граждане обеспечиваются государством необходимыми прививками бесплатно.

Тем не менее, нам представляется, что по ходу реализации социально-экономической программы и по мере реформирования здравоохранения, помимо государственной, появятся и другие формы финансирования, которые будут способствовать дальней-

шему совершенствованию календаря профилактических прививок в нашей стране.

При построении графика профилактических прививок в расчет берут способность организма к полноценному иммунному ответу и достижение защиты ребенка от конкретного инфекционного заболевания. Необходимость защитить детей от ряда инфекций в самом раннем возрасте требует декретировать ранние сроки введения прививок, несмотря на риск относительно низкого иммунного ответа. Так, например, известно, что вакцина АКДС и полиомиелитная вакцина в раннем младенческом возрасте дают меньший иммунный ответ, чем в более поздние сроки. Тем не менее, почти во всех странах мира вакцинация против этих инфекций начинается с 2-месячного возраста, а в некоторых развивающихся странах вакцинацию против полиомиелита начинают сразу после рождения.

*В отличие от живых вакцин*, ***инактивированные (убитые) вакцины*** вызывают менее напряженный иммунный ответ, поэтому для достижения эффективной защиты их вводят несколько раз для завершения вакцинации, а ревакцинация проводится на протяжении всей жизни (АДС-М).

Согласно отечественному календарю профилактических прививок **живые вакцины** (корь, паротит, краснуха) рекомендуется вводить с 12-месячного возраста. В календаре прививок США вакцинацию против этих инфекций начинают в 15 мес, Великобритании — в 12–18 мес, Канады — в 12 мес.

Более раннее введение данных вакцин нежелательно, поскольку существует опасность нейтрализации вакцинного вируса антителами, полученными от матери.

Теоретически можно допустить, что если мать не имеет иммунитета против этих инфекций, то ее ребенок может быть вакцинирован и в более ранние сроки, однако, определять специфические антитела перед введением вакцины у всего населения практически невозможно. Кроме того, в этом нет острой необходимости, так как дети 1-го года жизни редко инфицируются и, следовательно, вероятность заболевания этими инфекциями невысока.

После введения живых вакцин, как известно, формируется иммунитет в результате того, что ребенок как бы переносит инапарантную инфекцию, поэтому вводить повторные дозы при правильной вакцинации нет необходимости.





Однако контрольные исследования показали, что у ряда детей в силу тех или иных причин в ходе такой иммунизации вообще не формируется поствакцинальный иммунитет. В связи с этим в календарях практически всех стран рекомендуется повторная прививка, но уже не столько с целью повышения уровня иммунитета, сколько в расчете на серонегативных.

Особенно показательна в этом смысле схема вакцинации против **полиомиелита**. Многочисленными исследованиями показано, что после I дозы живой полиовакцины многие дети вырабатывают антитела только против одного или двух типов полиовируса, поэтому для достижения надежной и полной защиты рекомендуются повторные введения ОПВ.

Вместе с тем справедливо поставить вопрос о целесообразности *слишком частого введения вакцины против полиомиелита*. По последнему календарю России, ОПВ вводят 6 раз, а именно с 3-месячного возраста троекратно с интервалом 45 дней, в 18 мес однократно, в 20 мес однократно и в 14 лет однократно. Во всех зарубежных странах полиомиелитную вакцину вводят значительно реже. Так, например, в США вакцинацию против полиомиелита проводят 4 раза (в 2 мес двукратно с интервалом 2 мес, в 15–18 мес однократно, в 4–6 лет однократно), во Франции — 5 раз, в Великобритании и Канаде — 4 раза.

Живая отечественная полиомиелитная вакцина ареактогенна и не уступает по качеству зарубежным образцам, при ее однократном введении у большинства привитых формируется стойкий иммунитет. Мировой опыт показывает, что при четырехкратном введении живой полиомиелитной вакцины создается достаточная защита каждого ребенка и всей популяции в целом, поэтому встает вопрос об уменьшении кратности ее введения с 6 до 4 раз.

Другие живые вакцины (против кори, паротита и краснухи) рекомендуется вводить однократно (Канада), двукратно (США, Великобритания) или троекратно (Украина).

ВОЗ планирует снизить заболеваемость этими инфекциями в Европейском регионе к 2010 г. до 1 случая паротита на 100 000 населения, менее 0,01 случая синдрома врожденной краснухи на

1000 родов и провести сертификацию региона как свободного от кори. В основе этой стратегии лежит достижение 95% охвата детского населения двумя прививками против всех 3 инфекций, что возможно при использовании тривакцин. Такая тактика, по мнению В.К. Таточенко (2001), обеспечит снижение восприимчивой к кори прослойки до 10–15% в возрасте 1–5 лет, до 10% — в 6–12 лет и до 5% — в более старшем возрасте. Очевидно, что для быстрого снижения пула восприимчивых лиц нужна массовая кампания вакцинации против кори подростков и молодежи, не вакцинированных и не получивших второй прививки.

И.В. Михеева, И.Н. Лыткина (2003) отмечают, что от 5 до 50% однократно вакцинированных против **паротита** детей различного возраста остаются восприимчивыми к этой инфекции. Авторы не выявили увеличения доли серонегативных лиц по мере продления срока, прошедшего после прививки, что характеризует поствакцинальный иммунитет в случае его развития как стойкий.

Приказом МЗ РФ № 386 от 26.10.99 регламентирована вакцинация (а для однократно привитых — ревакцинация) школьников и студентов I и II курсов средних и высших учебных заведений, не болевших эпидемическим паротитом. В Москве в региональный календарь профилактических прививок включена ревакцинация против паротита школьников 9–10-х классов, не получивших ее в шестилетнем возрасте.

Важным этапом решения этих задач стало создание в 2000 г. отечественной **дивакцины против кори и эпидемического паротита.** Результаты испытаний, проведенных в ГИСК им. Л.А. Тарасевича (Попов В.Ф., 2003) показали ее безвредность и низкую реактогенность (5,4–9,3% слабых и средних поствакцинальных реакций) при высокой антигенной активности — серопозитивных к вирусу кори 94,7–100%, к вирусу паротита 85,7–93,2%. По данным М.В. Сухинина и соавт. (2003), повторное введение дивакцины детям 6–7 лет и взрослым повышает уровень коллективного иммунитета до 98,2–100% и существенно увеличивает напряженность гуморального иммунитета к вирусам кори и эпидемического паротита.

Проведенная И.Л. Шаханиной и соавт. (2002) оценка экономической эффективности использования дивакцины (серия 403) показала, что предотвращенный ущерб составил 6,4 млн руб., а затра-

ты на вакцинацию — 4,9 млн руб., то есть на 1 руб. затрат обеспечен выигрыш в размере 1,3 руб. Применение вакцины против краснухи рудивакс в сочетании с дивакциной позволило предотвратить в течение года 39,8 тыс. заболеваний краснухой с экономической выгодой в размере 57,6 млн руб., то есть на 1 руб. затрат получен выигрыш в размере 6,7 руб. (цены указаны на декабрь 1999 г.).

Высокая социально-экономическая значимость **краснухи** определяется способностью возбудителя этой инфекции вызывать самопроизвольные выкидыши у беременных и тяжелые пороки развития плода.

Среди российских женщин детородного возраста прослойка восприимчивых довольно высока и имеет тенденцию к увеличению. По данным А.И. Заргарьянц и соавт. (2002), в среднем по стране женщины, не имеющие антител к вирусу краснухи, составляют около 11%, а в некоторых регионах — 30% и более. Хотя официальная статистика заболеваемости синдромом врожденной краснухи (СВК) не ведется, по данным ВОЗ, число случаев СВК составляет 0,13% всех заболеваний краснухой, то есть при существующем уровне заболеваемости ежегодно в нашей стране рождается до 500 детей с пороками развития краснушной этиологии.

Л.Л. Нисевич и соавт. (1997) показали, что врожденная краснуха составляет 27–35% случаев внутриутробной патологии, отмечая при этом высокую летальность новорожденных.

В 2000 г. в рамках Национального календаря прививок началась массовая иммунизация детей 2-го года жизни вакциной рудивакс «(Санофи Пастер», Франция) а в ряде регионов — индийской вакциной («Серум Институт»). По данным ФЦ Госсанэпиднадзора МЗ РФ (Ясинский А.А., 2004), охват прививками против краснухи за 2002 г. детей до 2 лет по России составил 88,1%, а в 2003 г. — 92,7% против 43% в 2001 г. В конечном итоге иммунизацией были охвачены все административные территории страны, кроме Чеченской республики.

ВОЗ рекомендует проведение массовой вакцинопрофилактики детей против краснухи только в тех странах, где можно обеспечить высокий охват прививками (не менее 80%), так как при недостаточном охвате создается опасность сдвига заболеваемости на старшие возраста и увеличения частоты СВК (Ramsay M. et al., 1998).

По мнению ряда исследователей, при условии охвата прививками меньше 84% нужна вакцинация взрослых; если охват выше, то лучше проводить вакцинацию детей (Plotkin S.A., Orenstein W.A., 1999).

Авторы пришли к выводу, что прививка всех младенцев позволит провести эрадикацию СВК за 30–40 лет; прививка всех школьниц, возможно, ликвидирует СВК за 10–20 лет, прививка взрослых женщин при 100% охвате практически сразу сведет на нет риск развития СВК.

В России, где массовая вакцинопрофилактика детей раннего возраста против краснухи начата недавно, имеет смысл двукратная вакцинация в 12 мес и в 6 лет с последующей ревакцинацией девочек-подростков в 13 лет и женщин детородного возраста. На добровольной основе желательно прививать и молодых женщин, а также девушек старше 13 лет.

Отдельного рассмотрения заслуживает вакцинация против **туберкулеза.** Заболеваемость туберкулезом зависит главным образом от социальных факторов, поэтому массовая вакцинация против этой инфекции в ряде стран не считается обязательной и не внесена в календарь прививок. Так, в развитых странах вакцинацию против туберкулеза проводят только в группах риска, но она обязательна в 64 странах и официально рекомендована в 118 странах и территориях. В нашей стране согласно принятому календарю вакцинируют всех детей в периоде новорожденности (3–7-й день жизни). Ревакцинация проводится неинфицированным детям в возрасте 7 и 14 лет под контролем туберкулиновой пробы Манту. Однако противотуберкулезная вакцинация не может препятствовать инфицированию туберкулезом при рассмотрении даже с общебиологических позиций. Кроме того, исследования, проведенные В.А. Аксеновой и соавт. (2004), показали, что увеличение интервала между прививками БЦЖ приводит к увеличению числа лиц с отрицательными реакциями на туберкулин при уменьшении числа лиц с сомнительными и положительными реакциями. После полной отмены повторных иммунизаций к 7 годам 53,3% обследованных имели отрицательные реакции на туберкулин и 9,1% — сомнительные. К 14 годам эти показатели оставались на том же уровне — 52 и 7% соответственно. Явно недооценивается





и гиперсенсибилизирующее действие частых ревакцинаций: полная отмена ревакцинаций привела к снижению числа гиперергических реакций на туберкулин в 7 раз. По мнению авторов, при благоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу одна только ревакцинация в 14-летнем возрасте не приводит к увеличению заболеваемости туберкулезом детей и подростков.

ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию против туберкулеза в периоде новорожденности с одной ревакцинирующей дозой в возрасте 7 лет без предварительной пробы Манту.

Заканчивая характеристику календаря профилактических прививок, следует подчеркнуть, что создание схемы наиболее рациональной вакцинопрофилактики для России, как и для любой страны, является серьезной проблемой, обусловленной рядом обстоятельств (заболеваемость, социальные условия, обеспечение вакцинами и др.). Поскольку все эти слагаемые подвержены постоянным изменениям, календарь профилактических прививок в каждой стране подлежит пересмотру каждые 3–5 лет.

## Одновременное введение вакцин

Одной из наиболее актуальных проблем современной вакцинологии является возможность, целесообразность и безопасность одновременного введения вакцин. Есть данные о том, что одновременное введение всех вакцин, положенных по возрасту, безопасно и эффективно. В бюллетене Американской академии педиатрии сообщается, что одновременное введение вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, гепатита В и гемофильной инфекции типа b (9 компонентов) дает иммунологический эффект и частоту побочных реакций, аналогичные таковым при проведении раздельной вакцинации. Высказывается мнение, что можно одновременно вводить 15 компонентов вакцин и более. Естественно, это существенно облегчает реализацию календаря профилактических прививок даже при его дальнейшем расширении. Однако на практике одновременно ввести все вакцины непросто и далеко не все специалисты имеют однозначное мнение по этому вопросу. Так, практическим врачам США был задан вопрос: «Применили бы они одновременно вакцины АКДС, ОПВ, КПК (корь, паро-

тит, краснуха) и вакцину против гемофильной инфекции типа b 18-месячному ребенку?» Только 2/3 врачей ответили утвердительно. Во всех остальных случаях в качестве аргументов против такой вакцинации выдвигались опасения осложнений, сомнения в полноценности иммунного ответа или нежелание причинить многократные болевые ощущения, а 3% американских педиатров считают, что такая одновременная вакцинация детям противопоказана.

Нетрудно догадаться, какой ответ дали бы на подобный вопрос отечественные педиатры. Во всяком случае, еще совсем недавно большинство врачей считали такой подход неприемлемым и очень опасным.

Однако сегодня по отечественному календарю разрешается вакцину АКДС сочетать с оральной полиомиелитной вакциной, а в последние годы — с вакциной против гепатита В. Нет возражений и против одновременного введения вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи и гепатита В.

При необходимости, когда повторная явка ребенка невозможна или нужно восстановить календарь профилактических прививок ребенку, не вакцинированному по тем или причинам (особенно в случае его выезда за пределы страны), ВОЗ рекомендует вводить одновременно все вакцины в соотвстствии с возрастом, включая АКДС, ОПВ, тривакцину против кори, краснухи, паротита и гепатита В.

В обширной мировой литературе, посвященной одновременному введению всех вакцин календаря прививок, не приводится фактических данных, которые бы указывали на неэффективность или дополнительную опасность такого подхода, более того, сообщается не только о полной безопасности, но и даже об адъювантном эффекте. Лишь в единичных работах приводятся данные о частичном отрицательном результате в виде небольшого снижения среднегеометрического титра коклюшных агглютининов при сочетанном введении АКДС и инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ). Местные реакции на КПК (корь, паротит, краснуха) регистрируются несколько чаще, если в другую руку вводится АКДС, но титры антител, обеспечивающие надежную защиту против кори, паротита, краснухи, дифтерии, столбняка и полиомиелита, были такими же, как и у детей, получивших моновакцины.





По мнению отдельных зарубежных педиатров, календарные прививки нежелательно сочетать с вакцинацией против желтой лихорадки, холеры и брюшного тифа из-за возможного усиления местных и системных побочных реакций. Кроме того, при одновременной прививке вакциной желтой лихорадки и холерной вакциной происходит угнетение антителообразования к обоим компонентам. Однако эти опасения касаются единичных случаев, в большинстве сообщений отмечаются полная безопасность и высокая эффективность одновременного введения всех вакцин, положенных ребенку по возрасту.

В США действует положение, по которому возможно одномоментное применение всех вакцин календаря прививок, а также гриппозной и полисахаридной пневмококковой вакцин престарелым лицам.

В табл. 1.4 приведены сочетания вакцин, разрешенные к одномоментному (в один день) применению в РФ.

**Таблица 1.4.** Допустимые сочетания вакцин при одномоментном введении

| Препарат | Допустимое сочетание |
|---|---|
| Вакцина туберкулезная (БЦЖ и БЦЖ-М) | Вакцина гепатита В (в разные дни) |
| Вакцина полиомиелитная живая | АКДС-вакцина, АДС, АДС-М, АД-М анатоксины, вакцина гепатита В, корь, краснуха, паротит |
| АКДС-вакцина | Полиомиелитная вакцина, вакцина гепатита В |
| АДС, АДС-М, АД-М анатоксины | Полиомиелитная вакцина, брюшнотифозная химическая сорбированная вакцина, вакцина гепатита В, вакцина желтой лихорадки, вакцина гемофильной инфекции типа b |
| Краснушная вакцина | Вакцина гепатита В, коревая, паротитная, ОПВ |
| Коревая вакцина | Вакцина гепатита В, краснушная, паротитная, ОПВ |
| Паротитная вакцина | Вакцина гепатита В, коревая, краснушная, ОПВ |
| Вакцина гепатита В | АКДС, краснушная, полиомиелитная, коревая, паротитная вакцины, АДС, АДС-М, АД-М анатоксины |
| Антирабическая вакцина | Столбнячный анатоксин |

Продолжение таблицы 1.4

| | |
|---|---|
| Бруцеллезная живая вакцина | Вакцина Ку-лихорадки, чумная и туляремийная живые вакцины |
| Брюшнотифозная химическая сорбированная вакцина | АДС-М, АД-М анатоксины |
| Вакцина гемофильной инфекции типа b | АКДС-вакцина, АДС-анатоксин |
| Вакцина желтой лихорадки | Холерная вакцина (старше 15 лет), АДС, АДС-М анатоксины |
| Вакцина Ку-лихорадки | Бруцеллезная живая вакцина |
| Вакцина туляремийная | Чумная вакцина (все возраста), бруцеллезная вакцина (взрослые) |
| Холерная вакцина | Вакцина желтой лихорадки (старше 15 лет) |
| Чумная вакцина | Бруцеллезная и туляремийная вакцины |

При проведении одномоментных прививок нужно учитывать противопоказания к каждому из препаратов.

Заканчивая этот раздел, можно согласиться со словами из отчета Департамента здравоохранения США (1996): «Дети каждый день подвергаются влиянию многих антигенов. Обычное потребление пищи приносит новые бактерии, и многочисленные бактерии колонизируют все полости организма, подвергая иммунную систему воздействию еще большего количества антигенов. В свете этих событий кажется невероятным, что число отдельных антигенов в детских вакцинах будет представлять значительную дополнительную нагрузку на иммунную систему и иметь иммуносупрессивный эффект».

## Совмещение отечественных и зарубежных вакцин

Отечественные вакцины АКДС, ОПВ, коревая, паротитная, против гепатита В, БЦЖ полностью соответствуют международному стандарту как по иммуногенности, так и по безопасности, что многократно подтверждалось международными организациями, контролирующими их качество.

Как указывалось выше, главным компонентом всех вакцин является иммунизирующий антиген. В отечественной вакцине АКДС так же, как и в зарубежных аналогах (тетракок 05, Франция; АКДС, США, и др.), иммунизирующий антиген представлен убитыми коклюшными бактериями, дифтерийным и столбнячным анатоксином. В качестве консерванта эти вакцины содержат минимальное количество мертиолята, а в качестве адсорбента — алюминия гидроксид. Несущественные различия между препаратами отечественного и зарубежного производства могут быть лишь в количестве иммунизирующих антигенов.





Отечественная и зарубежная технология изготовления живых вакцин против полиомиелита, кори, эпидемического паротита также не имеет принципиальных различий. Во всех образцах отечественных и зарубежных живых вакцин в качестве иммунизирующего компонента выступают ослабленные вирусы. Различны лишь штаммы-изоляты, а также клеточные субстраты для культивирования вакцинного вируса. Так, например, по отечественной технологии для выращивания вирусов кори и паротита используется эмбриональная культура фибробластов японских перепелов, а в зарубежных аналогах — культуры фибробластов куриного эмбриона. Эти технологические различия не могут иметь отношения к качеству вакцинного штамма вируса, но их необходимо учитывать при прогнозировании осложнений.

Так, если у пациента имеется аллергия к куриному яичному белку, то ему противопоказаны живые вакцины зарубежного производства, а вакцинация должна быть осуществлена отечественными вакцинами и наоборот.

Нет существенных различий и в качественной характеристике отечественной вакцины против гепатита В — Комбиотех ЛТД с зарубежными аналогами — Энджерикс В (Бельгия), HB-Vax (США), Эувакс В (Южная Корея) и др. Во всех этих вакцинах иммунизирующий антиген представлен поверхностным антигеном вируса гепатита В, который получают рекомбинантным путем (участок гена вируса гепатита В, кодирующий HBsAg, встраивается в ДНК дрожжевой клетки). Различия между этими вакцинами выявляются лишь в степени очистки получаемого рекомбинантным путем HBsAg, что определяет их реактогенность.

Как отечественная вакцина БЦЖ, так и ее зарубежные аналоги представляют собой туберкулезные палочки Кальметта-Герена (бычий тип микобактерий туберкулеза). Хотя существуют неко-

торые антигенные различия между используемыми вакцинными штаммами, до настоящего времени не удалось выявить существенных различий в их протективной активности.

Представленные данные показывают принципиальное сходство всех отечественных вакцин с зарубежными аналогами. Различия во второстепенных компонентах вакцин не имеют отношения к иммунизирующему антигену.

Некоторые различия в штаммах вируса, используемых для изготовления вакцин, не меняют характера формируемого иммунитета (антитоксический, антимикробный и др.) и не сказываются на протективной активности.

Таким образом, не существует принципиальных возражений против использования отечественных и зарубежных вакцин для специфической профилактики той или иной инфекции. Это положение в последние годы все чаще приобретает практическое значение, поскольку многие педиатры вынуждены решать вопрос о возможности продолжать вакцинацию, начатую отечественными препаратами, зарубежными вакцинами и наоборот. Мы считаем, что не существует сколько-нибудь аргументированных возражений против полной совместимости отечественных и зарубежных вакцин. При необходимости вакцинацию, начатую отечественным препаратом АКДС, можно продолжить вакциной тетракок 05 (Франция) или вакциной инфанрикс (Бельгия) и наоборот, также можно применять зарубежные вакцины приорикс, MMR II и другие для ревакцинации у детей, получивших в качестве первой дозы отечественную коревую или паротитную вакцину. Аналогичным образом можно поступать при решении вопроса о совместимости и других отечественных и зарубежных вакцин (Комбиотех ЛТД, Энджерикс В, Эувакс В и др.), прошедших регистрацию в нашей стране.

Наш опыт убеждает в том, что отмена ограничений по совместимости отечественных и зарубежных вакцин увеличивает число своевременно вакцинируемых, не вызывая учащения побочных реакций. У детей формируется такой же напряженный иммунитет, как и при использовании только отечественных или только зарубежных препаратов.





## Патология поствакцинального периода

Несмотря на более чем двухвековую историю вакцинопрофилактики и достигнутые за последнее десятилетие успехи в создании вакцин нового поколения, абсолютно безопасных вакцин не существует. Если под понятием «безопасность» подразумевать любое негативное последствие, то никакая вакцина в принципе не безопасна, поскольку обладает определенной реактогенностью.

По мнению Н.В. Медуницына (2001), термин «побочное действие» употребляется аналогично понятию «реактогенность» вакцин. Побочные реакции на введение вакцин обусловлены антигенами и некоторыми другими компонентами, определяющими иммунный ответ и уровень реактогенности.

Т.А. Бектимиров (2000) считает, что термином «побочные реакции» можно обозначать прививочные реакции и поствакцинальные осложнения, так как различия между ними весьма условны.

В некоторых странах, например в США, вместо вакцинальных реакций и осложнений выделяют «предсказуемые события», указываемые в наставлениях к вакцинам (невысокая лихорадка, покраснение и болезненность в месте инъекций, сыпь, увеличение слюнных желез и др.).

Патологию, возникающую в поствакцинальном периоде, предложено делить на 3 группы:

– присоединение интеркуррентной инфекции в поствакцинальном периоде и осложнения, связанные с сочетанным течением инфекционного и вакцинального процессов. Присоединение какой-либо интерркурентной инфекции может изменить и утяжелить реакцию организма на прививку, а в ряде случаев и способствовать развитию поствакцинальных осложнений;

– обострение хронических и первичные проявления латентных заболеваний. При этом прививки становятся не причиной, а скорее условием, благоприятствующим развитию указанных процессов;

– вакцинальные (прививочные) реакции и поствакцинальные осложнения, вызванные самой вакциной («истинные»).

К *вакцинальным реакциям* относят комплекс клинических и параклинических проявлений, стереотипно развивающихся после введения конкретного препарата. Их выраженность и частота определяет степень реактогенности вакцины.

К *поствакцинальным осложнениям* относятся тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья, развивающиеся вследствие профилактических прививок.

## Вакцинальные реакции

Любая вакцина может вызывать реакцию организма, которая обычно не ведет к серьезным расстройствам жизнедеятельности. Вакцинальные реакции на инактивированные вакцины, как правило, однотипны, а на живые вакцины типоспецифичны. Чрезмерно сильные (токсические), вакцинальные реакции переходят в категорию поствакцинальных осложнений.

Вакцинальные реакции подразделяют на местные и общие.

К **местным реакциям** относят все проявления в месте ведения препарата. Неспецифические местные реакции появляются в течение 1-х суток после введения, как правило, адсорбированных препаратов в виде гиперемии, не превышающей 8 см в диаметре, отека, иногда болезненности в месте инъекции.

Местные реакции развиваются в день введения как живой, так и инактивированной вакцины, держатся не более 2–3 сут и, как правило, не требуют лечения.

Сильная местная реакция (гиперемия диаметром 8 см и более, отек диаметром 5 см и более) является противопоказанием к последующему применению данного препарата.

При повторном введении анатоксинов могут развиваться чрезмерно сильные местные реакции, распространяющиеся на всю ягодицу, а иногда захватывающие поясницу и бедро; общее состояние ребенка не нарушается. Судя по всему, эти реакции имеют аллергическую природу.

При введении живых бактериальных вакцин развиваются специфические местные реакции, которые обусловлены инфекционным вакцинальным процессом в месте аппликации





препарата. Они появляются по истечении определенного срока после прививки и служат непременным условием развития иммунитета. Так, при внутрикожной иммунизации новорожденных вакциной БЦЖ в месте введения через 6–8 нед развивается специфическая реакция в виде инфильтрата диаметром 5–10 мм с небольшим узелком в центре и образованием корочки, в ряде случаев возникают пустулы. Данная реакция обусловлена внутриклеточным размножением живых аттенуированных микобактерий с остаточной вирулентностью. Обратное развитие изменений занимает 2–4 мес, а иногда и больше. На месте реакции остается поверхностный рубчик размером 3–10 мм. Если местная реакция имеет иной характер, ребенка следует проконсультировать у фтизиатра.

После накожной иммунизации туляремийной вакциной практически у всех привитых с 4–5-го дня (реже с 10-го дня) на месте скарификации развиваются гиперемия и отек диаметром до 15 мм, по ходу насечек появляются везикулы размером с просяное зерно. С 10–15-го дня на месте прививки образуется корочка, после отделения которой на коже остается рубчик.

К **общим реакциям** относят изменение состояния и поведения ребенка, как правило, сопровождающееся повышением температуры. На введение инактивированных вакцин общие реакции развиваются спустя несколько часов после прививки, их продолжительность обычно не превышает 48 ч. При повышении температуры до 38°С и выше ребенок может стать беспокойным, возможны нарушение сна, анорексия, миалгия.

Общие вакцинальные реакции разделяют на:

- слабые — субфебрильная температура до 37,5 °С при отсутствии симптомов интоксикации;
- средней силы — температура от 37,6 до 38,5 °С, умеренно выраженная интоксикация;
- сильные — лихорадка выше 38,6 °С, выраженные проявления интоксикации.

Общие реакции после иммунизации живыми вакцинами развиваются на высоте вакцинального инфекционного процесса, как правило, на 8–12-й день после прививки с колебаниями

с 4-го по 15-й день. Помимо вышеперечисленной симптоматики, бывают катаральные симптомы (коревая, паротитная, краснушная вакцины), кореподобная сыпь (коревая вакцина), одно- или двустороннее воспаление слюнных желез (паротитная вакцина), лимфаденит заднешейных и затылочных узлов (краснушная вакцина).

При гипертермических реакциях у отдельных детей возможны фебрильные судороги, которые, как правило, бывают кратковременными. Частота судорожных (энцефалических) реакций, по данным многолетних наблюдений отечественных педиатров, составляет для АКДС-вакцины 4:100 000, что значительно меньше, чем при применении зарубежных препаратов, содержащих коклюшные микробные клетки. Введение АКДС-вакцины может также стать причиной пронзительного крика в течение нескольких часов, по-видимому, связанного с болевой реакцией на укол.

При сильных общих реакциях назначают симптоматическую терапию.

## Поствакцинальные осложнения

Если легкие формы вакцинальных реакций развиваются после введения большинства препаратов у значительной части привитых, то тяжелые формы реакций встречаются с частотой 1:1000 и менее.

Что касается поствакцинальных осложнений, то такие патологические процессы как вакциноассоциированный полиомиелит, генерализованная БЦЖ-инфекция, энцефалит после коревой прививки, менингит после живой паротитной вакцины встречаются в 1 случае и менее на 1 млн вакцинированных. Естественно, что при таком частотном распределении возможность случайного совпадения развившейся патологии с вакцинацией достаточно велика. Руководствуясь постулатом «после этого не означает вследствие этого», Рабочая группа ВОЗ по неблагоприятным реакциям после вакцинации (Оттава, 1991) предложила использовать следующие дефиниции:

- местные неблагоприятные события (абсцесс в месте введения, гнойный лимфаденит, тяжелая местная реакция);





- неблагоприятные события со стороны центральной нервной системы (острый паралич, энцефалопатия, энцефалит, менингит, судороги);
- прочие неблагоприятные события (аллергические реакции, анафилактический шок, артралгии, генерализованная БЦЖ-инфекция, остит/остеомиелит, гипотензивно-гипореспонсивное (коллаптоидное) состояние, пронзительный крик, сепсис, синдром токсического шока).

Предложенную классификацию с нашей точки зрения нельзя считать оптимальной, так как в одну группу попадают и осложнения, обусловленные действием препарата как такового, и осложнения, связанные, например, с введением препарата, контаминированного при хранении во вскрытой ампуле. Помимо этого, в основу классификации положен не патогенетический, а синдромный принцип.

Само понятие «неблагоприятное событие» (*adverse events*) включает все патологические состояния, развившиеся в поствакцинальном периоде. По причинной связи с вакцинацией их также подразделяют на следующие подгруппы:

- возможные;
- вероятные;
- маловероятные;
- неклассифицированные (отсутствие попыток классификации);
- неклассифицируемые (из-за недостатка данных).

Существует альтернативная классификация, подразделяющая «неблагоприятные события» по их связи с прививкой следующим образом:

- свидетельства, указывающие на причинную связь;
- свидетельства, не противоречащие причинной связи;
- недостаточно свидетельств причинной связи;
- нет свидетельств причинной связи.

В качестве «побочного эффекта» (*side-effect*) иммунизации считаются события, классифицированные как «вероятные» или «возможные», а также как «указывающие на причинную связь» или «не противоречащие причинной связи».

Чтобы связать неблагоприятное событие с вакцинацией,

необходимо собрать материал о различных клинических формах неблагоприятного события, развившегося после применения конкретных препаратов, с последующим его анализом. Результаты такого анализа позволили Верховному суду Великобритании прийти к заключению о том, что «коклюшная вакцина не является причиной развития тяжелых и длительных мозговых нарушений». В последующем этот вывод поддержало большинство стран. Тщательный статистический анализ случаев синдрома внезапной смерти (SIDS), проведенный специалистами США, отверг ранее бытовавшее мнение о большей частоте SIDS у детей в ранние сроки после прививки АКДС-вакциной. Наконец, на специально созванном ВОЗ совещании (Женева, сентябрь 1998 г.) было сформулировано заключение о том, что введение рекомбинантной вакцины гепатита В не приводит к увеличению случаев заболевания рассеянным склерозом, а также утяжелению заболевания, имевшему место до прививки, о чем ранее периодически сообщалось в публикациях.

В табл. 1.5 приведены основные клинические формы осложнений после применения вакцин национального календаря прививок, имеющих с ними причинную связь, и время их развития после проведенной иммунизации.

**Таблица 1.5.** Осложнения, имеющие причинную связь с вакцинацией, и сроки их развития

| Осложнения (состояния) | Сроки развития после вакцинации | |
|---|---|---|
| | АКДС, АДС и другими инактивированными препаратами | коревой, паротитной и другими живыми вакцинами |
| Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс | Первые 12 ч | |
| Генерализованная сыпь, полиморфная экссудативная эритема, отек Квинке, синдром Лайела, другие формы тяжелых аллергических реакций | До 3-х суток | До 3-х суток |





Продолжение таблицы 1.5

| | | |
|---|---|---|
| Энцефалит, энцефалопатия, полирадикулоневрит, мононеврит | До 10 суток | 5–30 суток |
| Энцефалические реакции: | | |
| фебрильные судороги | Первые 48 ч | До 15 суток |
| афебрильные судороги | До 7 суток | До 15 суток |
| Серозный менингит | До 30 суток | |
| Миокардит, острый нефрит, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, артралгия, гипопластическая анемия, системные заболевания соединительной ткани и т.п. | До 30 суток | |
| Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие временную связь с прививками | До 30 суток | |
| Вакциноассоциированный полиомиелит: | | |
| у привитых | До 30 суток | |
| у контактировавших с привитыми | До 60 суток | |
| Осложнения после прививок БЦЖ: | Втечение 1,5 лет | |
| лимфаденит, регионарный абсцесс, келоидный рубец, остеомиелит (остеит) | | |

Принято также различать:

- осложнения, вызванные программными ошибками, то есть связанные с нарушениями правил и техники вакцинации;
- осложнения, вызванные вакциной как таковой (истинные поствакцинальные осложнения);
- события, косвенно связанные с вакцинацией (например, фебрильные судороги в результате температурной реакции, вызванной вакциной);
- случайные совпадения (например, интеркуррентное заболевание в поствакцинальном периоде).

При дальнейшем изложении мы остановимся на первых двух группах.

## Осложнения, развивающиеся вследствие программных ошибок

К осложнениям, развившемся при **нарушении техники вакцинации**, можно отнести холодные абсцессы при подкожном введении вакцины БЦЖ, а также длительно сохраняющиеся инфильтраты после поверхностного подкожного введения адсорбированных препаратов.

**Нарушение стерильности** вакцин является причиной развития гнойно-септических осложнений, в отдельных случаях завершающихся синдромом токсического шока с летальным исходом. Это обстоятельство послужило причиной специального заявления ВОЗ об «использовании открытых флаконов с вакцинами при проведении последующих серий прививок» (WHO/EPI/LHIS/95.1). Необходимо строго соблюдать сроки и условия хранения препаратов во вскрытых ампулах (флаконах), определенные инструкциями по применению препаратов, особенно живых вакцин и других монопрепаратов без консервантов.

Категорически запрещается заранее вскрывать ампулы (флаконы) независимо от наличия в препарате консерванта. В отличие от зарубежных, большая часть отечественных вакцин выпускается в ампулах, при вскрытии и последующем хранении которых не всегда можно обеспечить соблюдение асептики.

К развитию сильных общих и местных реакций может привести **введение вакцины в большей дозе**, что происходит или в результате ошибки, или при плохом перемешивании адсорбированного препарата. *Значительное (в 10 раз и более) увеличение дозы происходит* в случаях подкожного введения живых вакцин против особоопасных инфекций (бруцеллеза, туляремии, чумы), разведенных для накожного применения. В этих случаях возможно развитие тяжелых токсико-аллергических реакций. Необходимо также учитывать, что указанные 3 вакцины могут вызывать тяжелые реакции у иммунных лиц. Перед проведением этих прививок *обязательно определяют антитела или* делают внутрикожную





пробу с соответствующим антигеном. В последующем иммунизируют только серонегативных лиц.

При непреднамеренном введении увеличенной дозы инактивированной вакцины можно рекомендовать однократное парентеральное введение одного из антипиретиков и антигистаминных препаратов, а при увеличении дозы живых бактериальных вакцин назначают курс терапии соответствующим антибиотиком (4–5 дней при введении живых вакцин против особо опасных инфекций, более длительный срок при введении вакцины БЦЖ).

При увеличении дозы живых вирусных вакцин (коревой, паротитной, краснушной, полиомиелитной) достаточно наблюдения за привитыми.

Особую опасность представляет **ошибочное введение вакцин**, поскольку при этом обычно происходит нарушение как дозы, так *и способа введения. В ряде случаев ошибочно применяют* зарубежный препарат без маркировки на русском языке. Такая трагическая ситуация сложилась в 1997 г. в одной из областей Казахстана, где 133 детям вместо паротитной вакцины была подкожно инъецирована импортная вакцина БЦЖ.

Не меньшую опасность представляет и ошибочное введение других лекарственных средств вместо вакцин. Так в материалах ВОЗ, (Global Programme for Vaccines and Immunization, 1997) сообщается о гибели в 1997 г. 21 ребенка из 70, которым вместо АКДС-вакцины был введен инсулин.

Причиной развития аллергических осложнений немедленного типа может быть **нарушение холодовой цепи**. При повышенной температуре и при замораживании-оттаивании адсорбированных препаратов происходит десорбция антигенов, что приводит к их быстрому поступлению в систему циркуляции. Если у прививаемого высокий титр антител, то происходит реакция антиген-антитело. Свидетельством нарушения температурного режима хранения и транспортировки адсорбированных препаратов может стать образование быстро оседающих агломератов.

Адсорбированные препараты (анатоксины, АКДС и гепатитная В вакцины) рекомендуется хранить на нижней полке холодильника, а при транспортировке в термоконтейнерах распола-

гать дальше от холодильных элементов с целью предотвращения замораживания.

Аллергические реакции немедленного типа, в том числе анафилактический шок, могут возникнуть также в случаях введения сенсибилизированным лицам гетерологичных (в основном лошадиных) сывороточных препаратов без соблюдения правил, определенных всеми инструкциями. Инструкции предусматривают:

— обязательную предварительную постановку внутрикожной пробы с препаратом, разведенным 1:100;

— последующее подкожное введение (в область плеча) лицам с отрицательной кожной пробой (размер гиперемии и/или отека через 20 мин менее 1 см) 0,1 мл неразведенного препарата;

— при отсутствии через 30–60 мин общей и местной реакции внутримышечное введение всей дозы препарата.

Положительная реакция на внутрикожное введение разведенного препарата или 0,1 мл неразведенной сыворотки является противопоказанием к ее применению в профилактических целях.

В заключение необходимо отметить, что большинство программных ошибок допускается медицинскими работниками, не прошедшими должной подготовки по вакцинопрофилактике. Следовательно, основа предупреждения данных форм поствакцинальной патологии заключается в постоянном повышении квалификации в первую очередь среднего медицинского персонала, непосредственно проводящего прививки.

## Истинные поствакцинальные осложнения

«Истинные» поствакцинальные осложнения могут быть связаны с различным влиянием вакцинного препарата на организм.

**Патогенез осложнений** может быть обусловлен:

– токсическим (иммунофармакологическим) эффектом (инактивированные корпускулярные вакцины);

– поствакцинальным инфекционным процессом (остаточная вирулентность вакцинного штамма живых вакцин, реверсия его вирулентных свойств, иммунодефицитное состояние);

– сенсибилизацией и аутосенсибилизацией.





На практике достаточно часто перечисленные механизмы сочетаются, при этом вакцинация может спровоцировать проявление вялотекущей или латентной инфекции или послужить причиной проявления заболевания неинфекционной природы.

В развитии сенсибилизации решающая роль принадлежит неспецифическим компонентам препарата (белки субстрата культивирования, антибиотики, консерванты). Присутствие этих веществ в прививочной дозе вакцин национального календаря прививок приведено в табл. 1.6.

**Таблица 1.6.** Вещества, входящие в состав вакцин

| Препарат | Консервант | Антибиотики | Гетерологичные белки |
|---|---|---|---|
| АКДС-вакцина | Мертиолят 50 мкг | | |
| АДС, АД-М, АС анатоксины | Мертиолят 50 мкг | | |
| Вакцина гепатита В | Мертиолят 50 мкг | | Следы дрожжевых белков |
| Полиомиелитная вакцина | | Канамицин не более 25 мкг/доза | |
| Коревая вакцина | | Канамицин или мономицин не более 25 мкг/доза | Сыворотка крупного рогатого скота (следы) белки яйца (следы)* |
| Паротитная вакцина | | Канамицин или мономицин не более 25 мкг/доза | Сыворотка крупного рогатого скота (следы) белки яйца (следы)* |
| Краснушная вакцина | | Канамицин или мономицин не более 25 мкг/доза | |

* Перепелиного — отечественные вакцины; куриного — зарубежные вакцины.

Современная технология производства вакцин, методы, применяемые для контроля их качества на этапах изготовления, а также конечного продукта, требования, предъявляемые к результатам контроля, гарантируют качество выпускаемых препаратов. Требования фармакопейных статей к качеству отечественных препаратов полностью соответствуют таковым ВОЗ. Все отечественные вакцины национального календаря прививок по эффективности и реактогенности не отличаются от препаратов, выпускаемых ведущими зарубежными фирмами, а в ряде случаев и превосходят их.

Говоря о поствакцинальных осложнениях, нельзя не упомянуть о том, что технология производства вакцин в определенной степени определяет их побочное действие. Наибольшая роль в этом принадлежит биологическим свойствам вакцинных штаммов. Так, частота серозных менингитов после прививок паротитной вакциной из штамма *Urabe* превосходит таковую вакцины из штамма *Jeryl Lynn*. В связи с этим ряду зарубежных фирм, использующих для производства паротитной вакцины первый штамм, было отказано в регистрации препарата в России. Значительное различие в реактогенности вакцины БЦЖ, выпускаемой разными фирмами, также определяется биологическими свойствами производственных субштаммов.

Чтобы избежать неблагоприятного воздействия веществ, не определяющих иммуногенность вакцин, требованиями ВОЗ введены их строгие лимиты. Так, содержание белков гетерологичной сыворотки в прививочной дозе ограничено 1 мкг, а гетерологичной ДНК 100 пкг. При изготовлении вакцин запрещено использование антибиотиков, с высокой сенсибилизирующей активностью и токсичностью (пенициллин, стрептомицин, тетрациклины); с этой целью применяются антибиотики из группы аминогликозидов, содержание которых в препаратах живых вирусных вакцин находится на низком уровне.

Чрезвычайно редкое развитие поствакцинальных осложнений свидетельствует о значении **индивидуальной реактивности организма** прививаемого для побочного действия той или иной вакцины. Особенно ярко это проявляется при анализе осложнений после применения живых вакцин. Так, частота вакциноассоциированного полиомиелита у детей 1-го года жизни с первичным иммунодефицитом более чем в 2000 раз превышает таковую у иммунокомпетентных детей того же возраста. Такое тяжелое осложнение, как генерализованная БЦЖ-инфекция, встречающееся с частотой менее 1 случая на 1 млн первично привитых, обычно развивается у детей с тяжелыми нарушениями клеточного иммунитета (комбинированные иммунодефициты, синдром клеточной иммунной недостаточности, хроническая гранулематозная болезнь и др.). В связи с этим все первичные иммунодефициты являются противопоказанием к введению живых вакцин.





## Дифференциальная диагностика поствакцинальной патологии

Нет патогномоничных симптомов, позволяющих разграничить побочные реакции, развившиеся в результате введения вакцин, и интеркуррентное заболевание, возникшее в поствакцинальном периоде.

Особые трудности в диагностике поствакцинальных осложнений возникают у детей, вакцинируемых на 1-м году жизни, когда прививка, в определенной степени нарушающая гомеостаз, может выявить врожденную патологию.

В первую очередь это относится к **судорожному синдрому**, особенно если он не возникал до вакцинации. Афебрильные судороги, возникшие в поствакцинальном периоде, надо дифференцировать с такими заболеваниями ЦНС, как эпилепсия, опухоль мозга, прогрессирующая энцефалопатия, лейкодистрофия и др. Их следует также отличать от спазмофилических судорог при активном рахите с гипокальциемией.

При установлении диагноза спазмофилии следует учитывать избыточную массу тела ребенка, клинические признаки рахита, преобладание в рационе каш, снижение уровня кальция в крови.

Фебрильные судороги в поствакцинальном периоде могут быть связаны с интеркуррентным заболеванием (грипп, ОРВИ и др.).

При возникновении на фоне фебрильной температуры общемозговых симптомов, судорог и менингеальных знаков необходимо в первую очередь исключить **менингококковую инфекцию**. Раннее распознавание менингококковой инфекции имеет решающее значение для судьбы ребенка. Менингококковая инфекция чаще диагностируется у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, преимущественно в зимне-весеннее время. Если начало клинических проявлений генерализованной инфекции пришлось на вакцинальный период, то можно ошибочно предположить, что внезапный подъем температуры до 38—40 °С, часто с ознобом и рвотой, является реакцией на прививку. При появлении менингеальных симптомов (ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Брудзинского, Кернига, выбухание родничка и др.), потере сознания, а также при геморрагической сыпи следует не-

медленно госпитализировать больного и сделать спинномозговую пункцию. Однако даже при отсутствии этих симптомов необычная реакция на прививку в виде резкого угнетения или возбуждения ребенка, бледности, адинамии должна насторожить врача. При менингококковом менингите на первый план выступают гиперестезия, упорная церебральная рвота, не связанная с приемом пищи и не приносящая облегчения, клонико-тонические судороги и пронзительный монотонный плач у детей грудного возраста, а также менингеальные знаки.

Наряду с менингококковым менингитом в поствакцинальном периоде могут развиться гнойные менингиты другой этиологии, а также серозные менингиты, вызванные энтеровирусами, вирусом эпидемического паротита и др.

В литературе описаны случаи развития вакциноассоциированных менингитов после введения паротитной вакцины. После замены штамма Ураба на штамм Джерил-Линн число таких случаев значительно снизилось. Заболевание возникает обычно с 10-го по 30-й день после вакцинации и мало отличается от серозного менингита, вызванного вирусом эпидемического паротита. При этом помимо общемозгового синдрома (головная боль, рвота) могут определяться слабо выраженные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского). В спинномозговой жидкости содержится нормальное или слегка повышенное количество белка, отмечается лимфоцитарный плеоцитоз. Для дифференциальной диагностики с менингитами другой этиологии проводят вирусологическое и серологическое исследование. Лечение заключается в назначении противовирусных, дезинтоксикационных и дегидратационных средств.

Общемозговой симптоматикой могут сопровождаться токсические формы гриппа, пневмония, кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез и др.), развитие которых также возможно в поствакцинальном периоде.

Из заболеваний **неинфекционной природы** при инъекции в область ягодицы можно отметить травматическое повреждение седалищного нерва, клинические признаки которого в виде беспокойства и щажения ноги, на стороне которой был сделан укол,





наблюдаются с 1-го дня. Эти признаки после введения ОПВ могут быть проявлением вакциноассоциированного полиомиелита.

**Тромбоцитопения** входит в число возможных осложнений на введение краснушной вакцины. В.К. Таточенко (2003) описывает случаи тромбоцитопенической пурпуры, развившиеся на 3–4-й день после введения АКДС, с длительным течением и благоприятным исходом, подчеркивая лишь временную ассоциацию подобных заболеваний с прививкой. Е.А. Лакоткина и соавт. (2004) считают данное осложнение крайне редким. Оно проявляется резким снижением количества тромбоцитов в крови и острым геморрагическим синдромом. Доказана причинно-следственная связь тромбоцитопении с введением вакцинных препаратов, содержащих вирус кори.

Примером тромбоцитопенической пурпуры, развившейся на 5-й день после краснушной прививки, может служить выписка из следующей истории болезни.

Никита П., 4,5 лет, рос и развивался нормально, анамнез ничем не отягощен, прививки по возрасту. 30.06 был вакцинирован одновременно в разные части тела против краснухи и гемофильной инфекции типа b. На 5-е сутки после прививки на коже туловища, конечностей появились петехиально-пятнистые геморрагии, кровоизлияния в слизистые оболочки, общее состояние не нарушено.

При поступлении в детскую клиническую больницу состояние средней тяжести, на коже пурпура с элементами полиморфности, несимметричная, проба щипка положительная, на слизистой оболочке дужек, твердого и мягкого неба обильные кровоизлияния, селезенка не увеличена. По остальным органам — без патологии.

В периферической крови:

| День болезни | Hb, г/л | Эр., тыс. | Тромб., $10^9$/л | Лейк. | Э. | П. | С. | Лимф. | Мон. | СОЭ, мм/ч |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-й | 120 | 3,9 | 39 | 4,2 | 5 | – | 36 | 52 | 7 | 6 |
| 7-й | 106 | 3,3 | 198 | 12,8 | 1 | 2 | 67 | 27 | 3 | 4 |

Продолжительность времени кровотечения — 0, времени свертывания крови — 3 мин 44 с.

В миелограмме: пунктат костного мозга нормоклеточный, полиморфноядерный. Все ростки кроветворения сохранены, без

нарушения созревания. Мегакариоциты в достаточном количестве, из них 8% с отшнуровкой единичных тромбоцитов.

Диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, «влажная» форма, острое течение.

Лечение: постельный режим, диета с исключением цитрусовых, земляники, шоколада. Дицинон, тавегил, аскорутин, аспаркам, преднизолон из расчета 2 мг/кг в сутки внутрь в течение 5 дней.

Выписан на 6-й день от начала заболевания в удовлетворительном состоянии.

При катамнестическом осмотре через 6 нед мальчик активен, кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, патологии внутренних органов не выявлено. Общий анализ крови без патологии.

Данный пример иллюстрирует тромбоцитопеническую пурпуру у ребенка, развившуюся на 5-й день после прививки живой краснушной вакциной. О причинной связи между вакцинацией и развитием тромбоцитопении могут свидетельствовать отсутствие острого заболевания за 2–3 нед до прививки, типичная клиническая картина полиморфных геморрагических высыпаний на коже и слизистых оболочках, тромбоцитопения до $39 \times 10^9$/л в анализах крови, относительный лимфоцитоз.

Для дифференциальной диагностики поствакцинальных осложнений с **интерркурентными заболеваниями** необходимо учитывать не только характер клинических проявлений, но и время их развития. Так, после прививок АКДС, АДС и АДС-М и другими инактивированными вакцинами повышение температуры, ухудшение общего состояния, судорожный синдром возникают в течение первых 2–3 дней, а чаще в 1-е сутки после вакцинации.

Побочные реакции на введение живых вирусных вакцин (корь, паротит, краснуха, желтая лихорадка), связанные с репликацией вакцинного вируса, развиваются с 4-го по 15-й день после прививки. В эти сроки могут наблюдаться лихорадка, недомогание, а также сыпь (при введении коревой вакцины), припухлость околоушных желез (у детей, привитых против паротита), артралгия и лимфаденопатия (при иммунизации краснушной вакциной). Как правило, эти реакции проходят в течение нескольких дней после назначения симптоматической терапии. Что касается относительно редкой формы вакцинальной патологии после применения паротитной вакцины — серозного менингита, то он развивается в более поздние сроки: с 10-го по 30-й день после прививки.





Чтобы выяснить, явилось ли ухудшение состояния ребенка следствием присоединения интеркуррентного заболевания или осложнением на прививку, необходимо тщательно собрать сведения об инфекционных заболеваниях в семье, в детском коллективе для установления очага заболевания со схожими клиническими симптомами.

У детей раннего возраста этими интеркуррентными заболеваниями чаще всего бывают **ОРЗ** (моно- и микст-инфекции): грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная, аденовирусная, микоплазменная, пневмококковая, стафилококковая и др.

Если вакцинация проведена в инкубационном периоде, эти заболевания могут осложниться ангиной, синуитом, отитом, синдромом крупа, обструктивным бронхитом, бронхиолитом, пневмонией и др.

Необходимо исключить интеркуррентную **энтеровирусную инфекцию** (ECHO, Коксаки), которая начинается с подъемом температуры до 39–40 °С, сопровождается головной болью, болью в глазных яблоках, рвотой, головокружением, расстройством сна, герпетической ангиной, экзантемой, симптомами поражения менингеальных оболочек и желудочно-кишечного тракта. Заболевание имеет выраженную весенне-летнюю сезонность («летний грипп») и может распространяться не только воздушно-капельным, но и фекально-оральным путем.

В поствакцинальном периоде возможно возникновение **кишечных инфекций**, при которых общая интоксикация сочетается со рвотой, диареей и другими проявлениями поражения желудочно-кишечного тракта. Сильное беспокойство, боли в животе, рвота, отсутствие стула требуют дифференциальной диагностики с инвагинацией.

После прививки может быть впервые выявлена **инфекция мочевыводящих путей**. Она начинается остро, с высокой температуры и изменений в анализах мочи.

Таким образом, развитие патологического процесса в поствакцинальном периоде далеко не всегда связано с вакцинацией. В связи с этим диагноз поствакцинального осложнения правомерен только после того, как отвергнуты все остальные возможные причины возникновения той или иной патологии. Это положение убедительно доказал анализ неблагоприятных событий с летальным исходом, сведения о которых поступили в ГИСК им. Л. А. Тарасевича в 1922–1996 г. Так, из 54 случаев с клиническим диагнозом «поствакцинальный энцефалит» в 51 случае неврологическая симптоматика была обусловлена интеркуррентным заболеванием (ОРВИ, пневмония, кишечная инфекция, менингиты, скарлатина, дифтерия, цитомегаловирусная и другие инфекции, опухоль мозга и др.). Фатальный исход большинства из них при своевременной и правильной диагностике мог быть предотвращен назначением этиотропной терапии.

## Лечение поствакцинальной патологии

Комплексная терапия поствакцинальных осложнений предусматривает проведение как специфического (этиотропного), так и неспецифического (патогенетического) лечения. Важное место в терапии этих больных занимают правильный режим, рациональная диета и тщательный уход. При присоединении интеркуррентного заболевания или обострении хронической болезни проводится соответствующая интенсивная терапия.

Вакцинальные реакции в большинстве случаев не требуют специального лечения и проходят самостоятельно в течение нескольких часов или дней.

При повышении температуры до высоких цифр назначают обильное и частое питье, физические методы охлаждения и жаропонижающие препараты (панадол, тайленол, парацетамол, бруфен-сироп и др.).

При возникновении аллергической сыпи после прививки можно давать один из антимедиаторных препаратов (фенкарол, тавегил, перитол, диазолин, кларитин) 3 раза в день в возрастной дозе в течение 2–3 дней.

Этиотропной терапии требуют некоторые формы осложнений после введения вакцины БЦЖ. К наиболее тяжелым осложнениям при иммунизации БЦЖ относится генерализованная инфекция микобактериями вакцинного штамма, развившаяся на фоне гранулематозной болезни или иных нарушений клеточного иммунитета. Лечение обычно проводится в условиях специализированного стационара. Назначают 2–3 противотуберкулезных препарата (изониазид и пиразинамид или тизамид) из расчета 20–25 мг/кг в сутки не менее 2–3 мес.





Наиболее распространенным осложнением при иммунизации вакциной БЦЖ является гнойный лимфаденит, который, по отечественным данным, наблюдается у 0,01% вакцинированных детей в возрасте до 2 лет. В этом случае делают пункцию пораженного узла с последующим введением в его полость 5% раствора салюзида в возрастной дозе. Та же терапия показана при холодных абсцессах, развившихся вследствие нарушения техники внутрикожного введения вакцины БЦЖ.

Противотуберкулезную терапию назначают в зависимости от распространенности поражения групп лимфатических узлов и фазы воспалительного процесса. При поражении одной группы лимфатических узлов (например, подмышечных) в фазе инфильтрации дают изониазид внутрь из расчета 10–15 мг/(кг в сут), в качестве местного лечения применяют аппликации водного раствора рифампицина с димексидом.

Лечение поствакцинальных осложнений, развившихся после применения других профилактических препаратов, проводится по синдромному принципу.

## Лечение экстренных состояний

Экстренные состояния требуют немедленной медицинской помощи в поликлинике или на дому, госпитализации больного и продолжения терапии в условиях стационара.

При **коллаптоидной реакции** со спазмом периферических сосудов назначают вазодилататоры и спазмолитики: папаверин, эуфиллин, никотиновую кислоту, но-шпу (0,2 мл на год жизни внутримышечно), растирание кожи 50% спиртом или уксусом (1 столовая ложка на 1 стакан воды)

При двигательном беспокойстве, возбуждении, **непрерывном пронзительном крике** рекомендуется седуксен внутрь 1,25–5 мг

(1/4 таблетки 2–3 раза в день) детям от 6 мес до 2 лет, 2,5–7,5 мг (1/2 таблетки 2–3 раза вдень) детям от 2 до 6 лет, 5–15 мг (1 таблетка 2 раза в день) детям от 7 до 14 лет.

Наиболее эффективным средством терапии судорожного синдрома является 0,5% раствор седуксена, его вводят внутримышечно или внутривенно в разовой дозе 0,05 мг/кг на 10% растворе глюкозы капельно или медленно струйно. При достижении эффекта дозу седуксена снижают, затем больного переводят на прием внутрь. Хороший противосудорожный эффект дает 25% раствор магния сульфата из расчета 0,2 мл/кг внутримышечно.

Противосудорожное, снотворное и спазмолитическое действие оказывает фенобарбитал, назначаемый детям до 6 мес в разовой дозе 0,005 г 1–2 раза в сутки, от 6 мес до 1 года — 0,01 г 1–2 раза в сутки.

Комплексная терапия **энцефалического синдрома** наряду с противосудорожной терапией включает также дегидратацию, кортикостероиды, сердечно-сосудистые средства и борьбу с дыхательной недостаточностью.

Для лечения поствакцинального коревого энцефалита назначают иммуноглобулин человека нормальный, хотя достоверные сведения о его эффективности в подобных случаях отсутствуют.

В основе лечения выраженных **аллергических реакций** лежит гипосенсибилизирующая терапия, включающая парентеральное введение антигистаминных препаратов (1% раствор димедрола, тавегил 0,025 мг/кг в сутки, 2% раствор супрастина внутримышечно).

Неэффективность антигистаминных средств служит показанием к назначению кортикостероидной терапии, что может снизить тяжесть или предотвратить развитие тяжелых системных реакций (круп, бронхоспазм, отек Квинке, спазм кишечника и др.) в последующие часы. Внутримышечно или внутривенно вводят 100–200 мг гидрокортизона или 10–40 мг метилпреднизолона каждые 4–6 ч. В дальнейшем в качестве поддерживающей терапии дают внутрь преднизолон из расчета 1–2 мг/кг в сутки, дексаметазон 0,15–0,3 мг/кг в сутки с дальнейшим постепенным уменьшением дозы вплоть до отмены препарата.





Особого внимания заслуживает лечение **анафилактического шока**. От быстроты и правильности медицинской помощи при анафилактическом шоке может зависеть жизнь больного. В кабинетах, где проводится вакцинация, необходимо иметь шкаф с медикаментами и инструментами для оказания помощи в случае этого грозного осложнения.

При развитии шока отмечаются резкая бледность кожи, холодный липкий пот, нитевидный пульс. Возникают острая сердечная недостаточность с резким падением артериального давления, удушье, клонические судороги.

Симптомы шока иногда появляются в момент введения аллергена. Однако у некоторых детей признаки шока нарастают медленнее: сначала появляются чувство жара, покраснение кожи, шум в ушах, затем зуд глаз, носа, чиханье, мучительный сухой кашель, шумное дыхание, схваткообразные боли в животе. При *развитии анафилактического шока любого происхождения* без своевременной помощи в прививочном кабинете ребенок может умереть в течение 5–30 мин.

**Во-первых**, нужно придать больному горизонтальное положение с несколько приподнятыми ногами, согреть его (укрыть одеялом, положить грелку). Голову ребенка нужно повернуть набок для предупреждения аспирации рвотных масс. Очистить полость рта от слизи, рвотных масс, а также обеспечить поступление к больному свежего воздуха (наложить кислородную маску).

**Во-вторых**, с целью уменьшения всасывания вакцины сделать инъекцию 0,1% раствора адреналина гидрохлорида. Если вакцина была введена подкожно, вторую дозу адреналина целесообразно ввести в место инъекции для сужения подкожных сосудов.

**В-третьих**, каждые 2–3 мин следует измерять артериальное давление, не снимая манжеты, записывать время измерения давления, проводимое лечение и его эффективность. Для увеличения частоты сердечных сокращений и поднятия артериального давления в качестве антагониста вводить внутривенно раствор адреналина, для чего 1 мл 0,1% раствора адреналина разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы (концентрация 4 мкг/мл).

**В-четвертых**, для лечения и профилактики последующих аллергических реакций необходимы инъекции кортикостероидов:

преднизолона из расчета 2–6 мг/кг или гидрокортизона из расчета 5–10 мг/кг в сутки; ребенку в очень тяжелом состоянии нужно ввести 2–3 разовые дозы кортикостероидов.

**В-пятых**, в качестве гипосенсибилизирующей терапии внутримышечно вводят антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, тавегил) от 0,25 до 1 мл в зависимости от возраста, но только при четкой тенденции к нормализации артериального давления, которое они нередко снижают. Эти препараты не оказывают немедленного действия и не спасают жизнь ребенку. Супрастин противопоказан детям с аллергией к эуфиллину.

При резком бронхоспазме и затруднении дыхания дополнительно к адреналину внутримышечно вводят 12–24% раствор эуфиллина из расчета 6–10 мг чистого вещества/кг на 5–10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Фармакологический эффект возникнет быстрее при медленном внутривенном введении 2,4% раствора эуфиллина. В случае развития сердечной недостаточности показаны сердечные гликозиды: 0,05% раствор строфантина или 0,06% раствор коргликона в разовых дозах от 0,15 до 0,5 мл в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия в/в капельно или медленно струйно.

После оказания неотложной помощи больного нужно госпитализировать в отделение интенсивной терапии или реанимации.

Таким образом, дифференциальная диагностика и лечение патологии поствакцинального периода представляют собой достаточно сложную задачу. В связи с этим в практической работе следует обращать особое внимание на профилактические мероприятия, предупреждающие развитие поствакцинальной патологии.

## Профилактика поствакцинальной патологии

Согласно современным представлениям, профилактика поствакцинальной патологии включает в себя: создание минимально реактогенных вакцин, рационализацию прививочного календаря, правильный отбор детей на прививку, разработку наименее травматичного способа введения вакцинных препаратов.

Общие профилактические мероприятия играют существенную роль в предупреждении поствакцинальных осложнений.





Прежде всего, это правильный отбор детей для вакцинации. Детей, подлежащих иммунизации, должны отбирать достаточно квалифицированные медицинские работники, способные правильно оценить состояние ребенка и стремящиеся привить максимальное число детей, не причиняя вреда их здоровью.

Современные вакцины имеют минимум противопоказаний и не требуют специального обследования ребенка, но их применяют обязательно после беседы с матерью и осмотра ребенка.

Одновременно с изучением анамнеза необходимо обратить внимание на эпидемиологическую ситуацию, то есть наличие инфекционных заболеваний в окружении ребенка. Поскольку присоединение интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде отягощает его течение и может вызвать различные осложнения, а также снижает выработку специфического иммунитета.

Квалифицированный отбор детей для вакцинации, включающий при необходимости лабораторнос обследование и консультацию специалистов, позволяет выявить противопоказания к прививкам (чаще всего временные). При противопоказаниях назначают соответствующее лечение, используют для вакцинации менее реактогенные вакцины и прививают ребенка по индивидуальному календарю.

Для профилактики вакцинальной патологии определенное значение имеют правильная техника прививок и соблюдение надлежащих санитарных условий при этом. Иногда приходится встречаться с осложнениями, развившимися в результате неправильно выполненной процедуры вакцинации или ошибочного введения препарата, а также заноса бактериальной инфекции при инъекции вакцины.

Нужно обеспечить постоянное медицинское наблюдение за привитыми в поствакцинальном периоде, оберегать их от чрезмерных физических и психических нагрузок. Необходимо обратить внимание и на питание детей перед вакцинацией и после нее, особенно у детей с пищевой аллергией. Они не должны получать в период вакцинации пищу, которая ранее вызывала аллергические реакции, а также продукты, не употреблявшиеся ранее и содержащие облигатные аллергены (яйца, шоколад, цитрусовые, икра, рыба и др.).

В поствакцинальном периоде важно предупреждение инфекционных заболеваний. Не следует стремиться к немедленному проведению прививок перед поступлением или сразу после поступления ребенка в детское или дошкольное учреждение. В детском учреждении ребенок попадает в условия большой микробной и вирусной обсемененности, у него изменяется привычный режим, возникает эмоциональный стресс. Все это неблагоприятно влияет на здоровье и несовместимо с прививкой.

Определенное значение может иметь время года. В теплое время года вакцинальный процесс дети переносят легче, поскольку их организм более насыщен витаминами. Осень и зима — пора высокой заболеваемости ОРВИ, присоединение которых в поствакцинальном периоде крайне нежелательно.

Детей, часто болеющих ОРВИ, лучше прививать в теплое время года, а детей-аллергиков — зимой, вакцинация их весной и летом нежелательна, поскольку возможна аллергия к пыльце растений.

Имеются данные (Лакоткина Е. А. и др., 1996) о том, что при проведении вакцинации следует учитывать суточные биологические ритмы. Рекомендуется делать прививки в утренние часы (до 12 ч).

К мерам профилактики поствакцинальных осложнений относится постоянный пересмотр календаря прививок, который осуществляется на государственном уровне, с использованием последних достижений в области иммунопрофилактики. Рационализацией сроков и последовательности проведения иммунизации должен заниматься каждый педиатр при составлении индивидуального календаря прививок. Иммунопрофилактика по индивидуальному календарю проводится, как правило, детям с отягощенным анамнезом.

## Мониторинг поствакцинальных осложнений. Социальная защита граждан при возникновении поствакцинальных осложнений

Хотя современные вакцины безопасны, ни одна из них не исключает полностью риск развития тех или иных поствакцинальных осложнений.

В руководстве ВОЗ «Надзор за побочными реакциями после иммунизации» (Женева, 1993) говорится о том, что «какой бы ни

была причина в случае побочной реакции после иммунизации, она воздействует на людей в такой степени, что они отказываются от дальнейшей иммунизации своих детей, и в такой ситуации наиболее вероятно, что эти дети могут заболеть, станут инвалидами или даже умрут от заболевания, которое можно было бы предотвратить иммунизацией». ВОЗ считает, что для повышения восприятия иммунизации населением и для улучшения работы служб иммунизации надзор за тяжелыми формами вакцинальной патологии должен стать неотъемлемой частью программы иммунизации. Выявление поствакцинальных осложнений с последующим расследованием и принятием мер повышает толерантность общества к иммунизации, приводит к большему охвату населения прививками, снижая тем самым заболеваемость и смертность.

Данное положение получило развитие в Федеральном Законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», статья 17 которого предусматривает осуществление государственного статистического учета поствакцинальных осложнений. Таким образом, система мониторинга поствакцинальных осложнений в нашей стране закреплена законом. Несоблюдение требований их регистрации и расследования является нарушением закона.

Мониторинг безопасности вакцин проводится для совершенствования мероприятий по предупреждению поствакцинальных осложнений.

Задачи мониторинга: выявление осложнений; определение частоты и характера осложнений для каждого препарата; выявление отдельных территорий и групп населения с повышенной частотой развития осложнений; определение факторов риска, способствующих развитию осложнений.

Приказом Минздрава России от 31.12.96 № 433 поствакцинальные осложнения включены в перечень заболеваний, информация о которых должна направляться в департамент Госсанэпиднадзора в виде внеочередных донесений. Акт расследования каждого случая необычной реакции (осложнения, шока, смерти) на вакцинацию и выписка из истории болезни направляются в адрес национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов — ГИСК им. Л.А. Тарасевича. О необходимости информировать ГИСК им. Л.А. Тарасевича о случаях

повышенной реактогенности препарата и развития поствакцинальных осложнений указано также во всех инструкциях по применению вакцин.

Эти требования распространяются как на осложнения, так и на другие формы заболеваний, развившихся в поствакцинальном периоде, которые можно связать с проведенной прививкой.

Каждый случай заболевания, потребовавший госпитализации, а также каждый случай летального исхода расследуют комиссионно с составлением акта расследования. Образцы серии препарата, вызвавшей осложнение, направляют в ГИСК им. Л.А.Тарасевича (121002, Москва, Сивцев Вражек, 41): АКДС, другие инактивированные вакцины, анатоксины — 50 ампул; коревая, паротитная, краснушная вакцины — 120 ампул; БЦЖ — 6 ампул; гетерологичные сыворотки — 30 мл.

Федеральным Законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» впервые законодательно закреплено право граждан на социальную защиту при возникновении поствакцинальных осложнений, которое реализуется в виде государственных единовременных пособий, ежемесячных денежных компенсаций, пособий по временной нетрудоспособности. Так, при возникновении поствакцинального осложнения гражданин имеет право на получение государственного единовременного пособия в размере 100 минимальных размеров оплаты труда, а в случае смерти гражданина, наступившей вследствие поствакцинального осложнения, члены его семьи имеют право на получение государственного единовременного пособия в размере 300 минимальных размеров оплаты труда (ст. 19). Гражданин, признанный инвалидом вследствие поствакцинального осложнения, имеет право на получение ежемесячной денежной компенсации в размере 10 минимальных размеров оплаты труда (ст. 20). Гражданин, у которого временная утрата трудоспособности связана с поствакцинальным осложнением, имеет право на получение пособия по временной нетрудоспособности в размере 100% среднего заработка независимо от непрерывного стажа работы. Это же положение распространяется и на получение пособия по временной нетрудоспособности за все время болезни несовершеннолетнего, связанной с поствакцинальным осложнением (ст. 21).





Мониторинг с целью предупреждения поствакцинальной патологии должен включать следующие мероприятия:

- соблюдение показаний и противопоказаний к вакцинации;
- соблюдение правил хранения и техники введения вакцин;
- подготовка детей по «группам риска» к вакцинации;
- составление индивидуального календаря прививок;
- использование вакцин с уменьшенным содержанием антигенов;
- правильный выбор времени года для введения вакцин;
- соблюдение сроков наблюдения, диеты и охранительного режима в поствакцинальном периоде.

## Вакцинация детей с отягощенным анамнезом

В настоящее время произошел решительный пересмотр взглядов на показания и противопоказания к вакцинации детей с нарушенным здоровьем. То, что еще недавно рассматривалось в качестве противопоказаний к прививкам, сейчас трактуется как решающий аргумент в пользу вакцинации. Тем не менее, некоторые состояния или указания в анамнезе на перенесенные заболевания представляют для педиатра определенные трудности в плане назначения сроков вакцинации, проведения вакцинации в полном объеме и т.д.

Наиболее часто встречающиеся, так называемые **ложные противопоказания**, следующие.

Состояния: перинатальная энцефалопатия, стабильные неврологические нарушения, анемия, увеличение тени тимуса, аллергия, анемия, экзема, врожденные пороки, дисбактериоз, поддерживающая терапия, стероиды местного применения.

Указания в анамнезе на: недоношенность, сепсис, болезнь гиалиновых мембран, гемолитическую болезнь новорожденных, осложнения после вакцинации в семье, аллергию у родственников, эпилепсию, внезапную смерть в семье.

В этот список включены заболевания, которые, не являясь в сущности противопоказанием, все еще вызывают трудности при определении сроков вакцинации, проведении «щадящей» вакцинации или вакцинации «под прикрытием».

Мы изучили безопасность вакцинации детей с хроническими заболеваниями. В исследовании участвовало 1617 детей с нарушенным графиком прививок. Из них 1408 детей были с различной соматической патологией, в том числе 1199 человек с поражением ЦНС (перинатальная энцефалопатия, задержка психомоторного развития, детский церебральный паралич, болезнь Дауна, олигофрения, эпилепсия), 77 со злокачественными опухолями. У остальных детей были заболевания различных органов и систем. Часто болеющих было 19, детей с текущей острой респираторной инфекцией — 43. Относительно здоровы были 209 детей. Возрастной состав вакцинированных детей представлен в табл. 1.7.

**Таблица 1.7.** Распределение вакцинированных детей по возрасту с учетом основного диагноза

| Диагноз | Возраст, годы | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | до 1 года | 1–3 года | 3–8 лет | старше 8 лет | Всего |
| Патология ЦНС | 317 | 380 | 462 | 40 | 1199 |
| Врожденные пороки сердца | 2 | 5 | 2 | 8 | 17 |
| Патология ЛОР-органов | – | – | 1 | 6 | 7 |
| Патология мочеполовой системы | – | – | 1 | 7 | 8 |
| Патология желудочно-кишечного тракта | – | – | 6 | 19 | 25 |
| ОРВИ | 12 | 23 | 8 | – | 43 |
| Часто болеющие дети | – | 10 | 7 | 2 | 19 |
| Бронхиальная астма | – | – | – | 1 | 1 |
| Церебрастенический синдром | – | – | 2 | 6 | 8 |
| Астеноневротический синдром | – | – | – | 4 | 4 |
| Гемобластоз | – | 21 | 8 | 32 | 61 |
| Солидные опухоли | – | 8 | 2 | 6 | 16 |
| Практически здоровые | | | | | 209 |
| Итого ... | 331 | 447 | 499 | 131 | 1617 |





Помимо основного заболевания, у 610 из 1408 вакцинированных детей отмечались сопутствующие заболевания (табл. 1.8).

**Таблица 1.8.** Сопутствующее заболевание и возраст вакцинированных детей

| Диагноз | Возраст, годы | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | до 1 года | 1–3 года | 3–8 лет | старше 8 лет | Всего |
| Атопический дерматит | 16 | 21 | 35 | 2 | 74 |
| Патология ЛОР-органов | – | – | 9 | 6 | 15 |
| Патология мочеполовой системы | 7 | 10 | 34 | – | 51 |
| Патология желудочно-кишечного тракта | 1 | 3 | 9 | 1 | 14 |
| Функциональные наруше-сердечно-сосудистой системы | 2 | 8 | 14 | 5 | 29 |
| Врожденные пороки развития | 20 | 27 | 32 | 4 | 83 |
| Внутриутробное инфицирование | 37 | 40 | 29 | – | 106 |
| Инфицирование микобактерией туберкулеза | – | – | 11 | 8 | 19 |
| Анемия | 19 | 18 | 14 | 1 | 52 |
| Рахит | 31 | 29 | 17 | – | 77 |
| Гипотрофия | 16 | 16 | 1 | – | 33 |
| Недоношенность | 4 | – | – | – | 4 |
| Реконвалесцент пневмонии | 4 | 1 | 6 | – | 11 |
| Тимомегалия | 4 | 5 | 1 | – | 10 |
| Судорожный синдром | 1 | 2 | 16 | – | 19 |
| Задержка прибавки массы тела и роста | – | – | 3 | 4 | 7 |
| Вегетососудистая дистония | – | – | – | 6 | 6 |
| Итого... | 162 | 180 | 231 | 37 | 610 |

Подготовка детей к вакцинации не проводилась. Дети, получавшие базисную терапию по основному заболеванию, продолжали получать ее и в период вакцинации.

Наибольшее число поствакцинальных реакций отмечалось после введения вакцины тетракок 05 (48%), что можно считать

вполне естественным, поскольку эта вакцина содержит 4 компонента, в том числе относительно высокореактогенную цельноклеточную коклюшную вакцину. Как правило, реакции возникали через несколько часов после введения вакцины и выражались быстрым подъемом температуры тела до 38 °С и выше, ухудшением аппетита, недомоганием. У некоторых детей было возбуждение и нарушение сна. Все эти побочные реакции не сопровождались значительным нарушением состояния здоровья, они не требовали специального лечения и проходили после однократного или двукратного приема бруфена-сиропа, детского тайленола, супрастина и других симптоматических средств.

Значительно менее реактогенной была вакцина Д.Т. Вакс (АДС). Из 153 детей, получивших эту вакцину, температурная реакция в течение первых 1–2 дней отмечалась у 8 (5%), из них у 5 (3%) она сочеталась с болезненностью в месте инъекции. Других реакций не наблюдалось.

Дети хорошо переносили введение вакцины MMR II (корь, краснуха, паротит). В течение первых 2 дней после вакцинации температурная реакция была у 10 (8,6%) из 116 наблюдаемых, болезненность и гиперемия в месте инъекции — у 1 ребенка. Кроме того, у 6 из 10 детей на 7–10-е сутки после вакцинации появилась мелкая пятнисто-папулезная сыпь в сочетании с повышением температуры до 38 °С и увеличением шейных лимфатических узлов. Эти реакции мы трактовали как синдром «привитой кори». Детей не надо было изолировать, поскольку вакцинальный штамм вируса кори и краснухи не выделяется эпителием дыхательных путей и, следовательно, такие дети не могут быть источником инфекции. Клинические проявления привитой кори исчезали на 2–3-и сутки.

Для изучения переносимости вакцинных препаратов течение поствакцинального периода было прослежено у 397 здоровых детей и 389 детей с различной соматической и неврологической патологией.

Частота возникновения и выраженность реакций на прививку практически не различались у детей с хронической патологией и здоровых детей и составили соответственно 48 и 45% на вакцину тетракок 05; 8,6 и 5,5% — на вакцину MMR II; 4 и 3% — на вакцину против гепатита В.





У 7,8% здоровых детей и 8,2% детей с хронической патологией наблюдались прививочные реакции слабой и средней силы (повышение температуры тела до 38,5 °С, вялость, нарушение сна и аппетита).

## Перинатальная энцефалопатия

Нарушения со стороны нервной системы перинатального периода включают в себя гипоксические, травматические, дис- и токсико-метаболические повреждения у новорожденного, а также развившиеся при инфекционных заболеваниях. Эта классификация, отраженная в методических рекомендациях МЗ РФ 2000 года, позволяет выделить нозологическую форму, степень и тяжесть основных неврологических синдромов. В педиатрической практике часто встречается термин «перинатальная энцефалопатия», под которой подразумевают патологию ЦНС травматического или гипоксического генеза, возникшую в перинатальном периоде, то есть на 1-м месяце жизни ребенка. Однако, как указывает В.К. Таточенко (2003), диагноз перинатальная энцефалопатия нередко имеют до 90% всех детей 1-го года жизни. Этот диагноз устанавливают неоправданно широко: при мышечной дистонии, на основании запаздывания становления психических и моторных функций, беспокойства, тремора подбородка и др.

Помимо назначения избыточной медикаментозной терапии, гипердиагностика ведет к необоснованному отводу от профилактических прививок. Ребенок с диагнозом «перинатальная энцефалопатия» должен быть проконсультирован у невропатолога по поводу прогрессирования заболевания, что особенно важно перед началом курса вакцинации АКДС. Противопоказаниями к проведению прививок являются гидроцефалия, судороги, прогрессирующее заболевание ЦНС.

## Дети со стабильной неврологической патологией

Многолетние наблюдения за детьми со стабильными неврологическими состояниями, привитыми против дифтерии, кори, эпидемического паротита, полиомиелита, показали, что вакцинация этих детей эффективна, безвредна и может осуществляться под наблюдением педиатра поликлиники или детского учреж-

дения, которое посещает ребенок. Несмотря на особенности в динамике различных иммунологических показателей, функциональная активность клеток у детей с поражением нервной системы по типу перинатальной энцефалопатии и с не прогрессирующими заболеваниями ЦНС сохранена, что отражается в адекватном антителообразовании после полного курса иммунизации анатоксинами (Костинов М.П., 2000).

По данным С.М. Харит и соавт. (2002), имеются некоторые различия в специфическом антителообразовании у детей с поражением ЦНС в зависимости от патологии. Так, быстрее всего антитела вырабатывались на первую вакцинацию против дифтерии у детей с детским церебральным параличом (на 3-й неделе), медленнее — у детей с болезнью Дауна (в конце 1-го месяца).

Тем не менее, практически все дети с болезнью Дауна ответили на вакцинацию протективными значениями титров антител, в то время как больше всего не ответивших на вакцинацию было среди детей с судорогами и ДЦП. Эти данные коррелировали с нарастанием числа лимфоцитов, СД-3 клеток, субпопуляции СД-4, увеличением альфа-интерферона и IgE. Последующая ревакцинация привела к повышению доли серопозитивных до 95% среди всех детей с поражением ЦНС.

Анализ показателей иммунного ответа при вакцинации против кори, проведенный Е.А. Лакоткиной и соавт. (2000), также выявил тенденцию к замедленному антителообразованию и более низким титрам антител у детей с детским церебральным параличом и судорогами в отличие от детей с болезнью Дауна. Установлена корреляция между ранним приростом ФНО-α и уровнем специфических антител. У детей, имевших уже на 3-й день после прививки прирост спонтанной продукции ФНО-α, регистрировались наиболее высокие титры специфических антител.

По нашим данным, все дети с болезнью Дауна и олигофренией отвечают выработкой специфических антител на троекратную иммунизацию против гепатита В, а дети с детским церебральным параличом и ЗПМР — в 91 и 92% случаев соответственно. Однако самое низкое среднее значение титра антител отмечается у детей с болезнью Дауна, что составило 221,96 МЕ/л против 773 МЕ/л у детей с ЗПМР и >1000 МЕ/л — у детей с олигофренией и ДЦП. Напряженный иммунитет более 2 лет сохранялся у 90% детей с поражением ЦНС после законченной вакцинации против гапатита В по стандартной схеме.





Детей со стабильной неврологической патологией рекомендуется прививать против гриппа, но только инактивированными вакцинами.

В нашем исследовании участвовало 353 ребенка в возрасте от 3 до 14 лет с хроническими соматическими и нервными заболеваниями. Двукратная вакцинация ранее не привитых против гриппа детей препаратом ваксигрип привела к выработке протективного иммунитета в 92–100% случаев к вакцинным штаммам вируса гриппа.

Ежегодная однократная вакцинация препаратом инфлювак позволила защитить от гриппа 81,7–98,6% детей с различной патологией. При этом не было выявлено достоверных различий между средними значениями титров антител у детей с соматической патологией, олигофренией и ЗПМР.

Однократное введение вакцины гриппол детям, ранее не болевшим гриппом и не привитым, привело к формированию специфического иммунитета в 67,8–91,3% случаев при отсутствии вакцинальных реакций. Некоторое снижение иммуногенности вакцины подтверждает необходимость ее двукратного введения с месячным интервалом детям, ранее не болевшим гриппом и не привитым, что указано в инструкции к препарату.

Таким образом, дети со стабильной (не прогрессирующей) неврологической патологией (болезнь Дауна, олигофрения, детский церебральный паралич, ЗПМР и др.), а также с последствиями перинатальной энцефалопатии вакцинируются по календарю. Большинство прививают после дополнительного исследования (ЭЭГ, ЭхоЭГ, рентгенография черепа, осмотр глазного дна и др.), нередко на фоне седативной и противосудорожной терапии (препараты валерианы, пустырника, фенобарбитала и др.). При фебрильных судорогах после прививки в анамнезе, при повышении температуры тела следует назначать жаропонижающие средства (до снижения температуры). В ряде стран таким детям перед прививкой рекомендуют давать парацетамол из расчета 15 мг/кг/сут и далее каждые 4 ч в течение 24 ч.

Более жестким противопоказанием к вакцинации следует считать неврологические заболевания с прогредиентным течением (нервно-мышечная дистрофия, декомпенсированная гидроцефалия, дегенеративные заболевания мозга, тяжелые поражения ЦНС в результате врожденных дефектов метаболизма, внутриутробных инфекций и др.), особенно с судорожным синдромом. Эти заболевания являются абсолютным противопоказанием к применению коклюшного компонента АКДС-вакцины.

Если у ребенка в доприви вочный период был эпизод судорог, прививку АКДС-вакциной следует отложить до исключения прогрессирующего неврологического заболевания или выяснения причины судорожного синдрома.

Новорожденные и дети раннего возраста, с эпизодами судорог в анамнезе, не связанными с развитием прогрессирующего неврологического заболевания, могут быть вакцинированы АКДС и вакциной против кори.

Алиментарная анемия не является противопоказанием к вакцинации инактивированными и живыми препаратами.

Некоторые затруднения могут возникать при обнаружении на рентгенограмме **увеличения вилочковой железы**. По современным представлениям, тимомегалия как результат послестрессовой гиперплазии не должна считаться поводом для отказа от профилактических прививок. Такие дети хорошо переносят АКДС и корevую вакцину, при этом вырабатывается полноценный иммунитет и не бывает выраженных реакций.

## Дети с аллергически отягощенным анамнезом

Большинство отечественных авторов рекомендуют уточнять аллергический анамнез ребенка; выбирать оптимальное время, то есть период наименьшей активности аллергического заболевания (например, осень и зима для страдающих поллинозом, лето для часто болеющих респираторными заболеваниями); увеличивать интервалы между введением вакцин; назначать антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, тавегил, диазолин, фенкарол и др.) за 2–3 дня до вакцинации и в течение 3–5 дней после нее, в отдельных случаях вводить их парентерально в день прививки; обязательно соблюдать гипо- и безаллергенную диету. В этот период детям не рекомендуется вводить новые виды пищи.





С учетом этих рекомендаций удается своевременно и в полном объеме привить практически всех детей, страдающих аллергией.

Вместе с тем введение АКДС противопоказано детям с тяжелыми анафилактическими реакциями по типу шока, отека Квинке или крапивницы. Поскольку такие реакции возникают на коклюшный компонент вакцины, дальнейшая вакцинация этих детей должна проводиться АДС-анатоксином. Кроме того, живые вакцины против кори, эпидемического паротита, полиомиелита и других инъекций таким детям также не противопоказаны.

Вместе с тем детям с тяжелыми аллергическими реакциями на антибиотики в анамнезе могут быть противопоказаны живые вакцины, содержащие антибиотики в качестве стабилизатора. По эпидемиологическим показаниям вакцинацию этих детей нужно проводить в периоде стойкой ремиссии и в стационаре под прикрытием гипосенсибилизирующей терапии.

Другие кожные состояния (атопический дерматит, себорейный дерматит, контактный дерматит и др.), а также проявления респираторной аллергии не являются противопоказанием к проведению специфической иммунопрофилактики. Вакцинация таких детей обычно проводится в периоде стихания аллергических проявлений, под прикрытием антигистаминных препаратов, желательно в условиях кабинета иммунопрофилактики. При незначительных аллергических проявлениях вакцинация проводится по общим правилам. Даже при выраженной аллергии вакцинация как инактивированными, так и живыми вакцинами не приводит к развитию поствакцинальных осложнений. В крови у таких детей нет стойкого повышения уровня и продукции специфических IgE-антител. Так, М.П. Костинов и соавт. (2002) показали, что у детей с аллергически измененной реактивностью вакцинация АКДС-препаратом привела лишь к кратковременному повышению уровня общего IgE после введения 2-й, 3-й дозы и ревакцинации с возвращением к исходному значению спустя 2 месяца.

Большинство исследователей считают, что сдвиг в общем пуле Т-лимфоцитов в процессе вакцинации детей с аллергическими заболеваниями транзиторный и способствует формированию специфического поствакцинального иммунитета (Костинов М.П., 2000; Таточенко В.К., 2003).

Г.Ф. Железнякова (2000) связывает подъем числа интеркуррентных заболеваний в первую декаду после вакцинации АКДС, АДС и во 2-ю и 4-ю недели после введения коревой вакцины с переключением на Th2-подобный иммунитет в соответствующей фазе поствакцинального иммуногенеза, что ассоциируется с проявлением иммуносупрессии в результате иммуносупрессивного действия ряда цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13). Эти данные следует учитывать при иммунизации детей с хронической патологией, значительно больше подверженных в поствакцинальном периоде интеркуррентным инфекциям по сравнению со здоровыми детьми.

Противотуберкулезная вакцинация, по всей видимости, особенно показана детям с атопическими формами бронхиальной астмы, поллинозом и локализованным атопическим дерматитом, поскольку вакцина дает выраженный иммуномодулирующий эффект (Костинов М.П., 2000).

Дети, **часто болеющие острыми респираторными инфекциями** и другими заболеваниями, вакцинируются по общим правилам, то есть сразу после перенесенной легкой и среднетяжелой ОРВИ или через 1–2 нед после выздоровления от тяжелой острой респираторной или другой инфекции. Очевидно также, что вакцинацию часто болеющих детей лучше проводить в теплое время года в период наименьшей заболеваемости ОРВИ и рекомендовать таким детям строгую изоляцию на 3–5 дней до и после прививки.

По мнению практически всех зарубежных педиатров и экспертов ВОЗ, ОРВИ, диарея и другие легкие острые инфекционные заболевания, с температурой ниже 38,5 °С вообще не являются противопоказанием. Таких детей нужно прививать по общим правилам и немедленно в момент посещения врача. Однако, как нам представляется, такая рекомендация может иметь значение для стран, где каждая встреча с пациентом затруднена или по каким-то причинам становится невозможной, поэтому вполне оправдано воспользоваться любой встречей для введения вакцины.

Для нашей страны такой подход представляется чрезмерным, поскольку существует хорошо отлаженная система диспансерного наблюдения за всеми детьми. В связи с этим вакцинацию лучше проводить после выздоровления ребенка.





Вакцинация детей с **врожденными пороками развития** проводится в полном объеме согласно календарю прививок. Мы не зарегистрировали ни одного осложнения на вакцинацию против дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, паротита и краснухи у 37 детей с врожденными пороками сердца в стадии компенсации.

Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, возникающее под влиянием различных причин и трактующееся как **дисбактериоз** кишечника, не является поводом для отказа от проведения прививок. При острой кишечной инфекции, непереносимости молочного сахара, синдроме раздраженной кишки рекомендуется отложить вакцинацию до состояния относительной ремиссии.

Дети, проходящие короткий курс лечения (менее 2 нед) низкими или средними **поддерживающими дозами** системных кортикостероидов [преднизолон 2 мг/кг/сут и более или 20 мг/сут и более для детей с массой тела более 10 кг], а также дети, получающие низкие и средние дозы кортикостероидов через день по поводу заболевания, не связанного с нарушением иммунной системы, не имеют противопоказаний к применению живых вирусных вакцин. Однако от их применения следует воздержаться в случае развития у пациента системной иммуносупрессии в результате длительного применения кортикостероидов. **Местное применение стероидов** в виде мазей, глазных капель, спреев не является противопоказанием к вакцинации.

## Дети с необычными реакциями на предыдущие прививки и поствакцинальными осложнениями в анамнезе

При решении вопроса о дальнейшей иммунизации этих детей следует учитывать характер реакции и осложнения. Очень важно не переносить отвод от введения какой-либо одной вакцины на все остальные виды иммунизации.

При необычных и тяжелых реакциях на АКДС дальнейшая иммунизация этой вакциной не рекомендуется. Однако следует продолжить прививки против дифтерии и столбняка АДС-анатоксином под прикрытием антигистаминных препаратов. Этим детям не противопоказаны прививки против полиомиелита, краснухи, кори, паротита и гепатита В. Пронзительный крик и

коллаптоидное состояние (гипотензивно-гиподинамические реакции) также можно отнести к необычным реакциям на АДС. В этом случае следует использовать АДС-анатоксин для последующих введений.

В редких случаях вакцинацию АДС-анатоксином можно проводить на фоне введения преднизолона из расчета 1,5–2 мг/кг/сутки.

Наблюдение за привитыми детьми с отягощенным анамнезом следует продолжить в течение 2–4 нед, после чего в истории развития ребенка записывают краткое заключение о том, как он перенес прививку, а также отмечают необычные реакции на данную прививку и осложнения после нее. При этом следует иметь в виду, что ребенок первых 1,5–2 лет жизни склонен к частым заболеваниям (особенно ОРВИ), поэтому возникновение осложнений может быть связано не только с данной прививкой, но и возникшей после нее ОРВИ.

Наблюдения и многочисленные данные отечественных и зарубежных специалистов показывают, что дети с измененной реактивностью при соблюдении определенных условий могут и должны быть иммунизированы основными вакцинами, предусмотренными прививочным календарем.

## Противопоказания к вакцинации

Во избежание развития поствакцинальной патологии в наставлениях даются четкие рекомендации относительно доз, схем и противопоказаний к введению препарата. В связи с малой реактогенностью современных вакцин, противопоказания к их введению в последние годы пересмотрены, а абсолютные противопоказания к вакцинации сведены до минимума. Вакцинация не проводится в период острого инфекционного заболевания. Противопоказанием к введению живых вакцин является первичный иммунодефицит. Наконец, патологическая реакция, обусловленная непосредственно прививкой, является противопоказанием к использованию в дальнейшем данной вакцины.

Медицинские противопоказания в значительной степени связаны с видом вводимой вакцины. В табл. 1.9 приведены современные сведения о противопоказаниях к отдельным прививкам.





**Таблица 1.9.** Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок*

| Вакцины | Противопоказания |
|---|---|
| Все вакцины | Сильная реакция или осложнение на предыдущую дозу** |
| Все живые вакцины | Иммунодефицитное состояние (первичное), иммуносупрессия, злокачественные новообразования, беременность |
| БЦЖ-вакцина | Масса тела ребенка менее 2000 г, келоидный рубец после предыдущей дозы |
| АКДС | Прогрессирующее заболевание нервной системы. Афебрильные судороги в анамнезе (вводят АДС вместо АКДС) |
| АДС, АДС-М | Абсолютных противопоказаний нет |
| ЖКВ (коревая)<br>ЖПВ (паротитная)<br>Живая краснушная вакцина<br>MMR (тривакцина) | Тяжелая реакция на аминогликозиды<br>Анафилактические реакции на куриный белок, следы которого определяются в коревой и паротитной зарубежных вакцинах |

* Плановая вакцинация откладывается до исчезновения острых проявлений заболевания и обострений хронических заболеваний. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводятся сразу же после нормализации температуры.

** Сильной реакцией считаются температура выше 40 °С, отек, гиперемия диаметром более 8 см в месте введения вакцины.

## Вакцинация особых групп

Существуют «особые» или «специальные» группы, которым необходимы особые предосторожности при проведении прививок.

**Недоношенность.** В настоящее время недоношенность (масса тела при рождении менее 2000 г) не является противопоказанием к проведению плановой иммунизации ребенка. Недоношенные дети и дети с низкой массой тела при рождении относятся к группе риска по тяжелым исходам от инфекционных заболеваний, поэтому их нужно прививать в первую очередь в соответствии с графиком. Исключением может явиться вакцина БЦЖ. По оте-

чественному календарю прививок глубокую недоношенность считают противопоказанием к введению БЦЖ в роддоме. Вакцинацию таких детей откладывают на 2–3 мес. Справедливо также отметить, что по мнению специалистов других стран недоношенность не является противопоказанием к проведению вакцинации БЦЖ.

*В настоящее время не существует убедительных доказательств* того, что недоношенные в отсутствие других неблагоприятных факторов подвергаются повышенному риску развития судорог в после вакцинации АКДС. Вместе с тем высказывается мнение о необходимости уменьшения дозы цельноклеточной АКДС-вакцины или дробного введения полной дозы. Эксперты ВОЗ считают, что такой подход неоправдан, поскольку может привести к изменению иммунного ответа и неадекватной защите. Более того, *нет фактов, свидетельствующих о том, что такая практика* способна уменьшить частоту реакций на вакцинацию.

Еще труднее решить вопрос о вакцинации недоношенных детей живой полиомиелитной вакциной. Известно, что вакцинный штамм полиовируса у детей, привитых ОПВ, выделяется со стулом в течение нескольких недель и даже дольше, что создает теоретический риск передачи вируса через пеленки и руки персонала. В связи с этим во избежание распространения вакцинного *штамма вируса полиомиелита серию прививок ОПВ лучше начинать* только при выписке из стационара и продолжать ее в соответствии с графиком прививок в домашних условиях. Возможна замена ОПВ на инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ).

Первичная вакцинация недоношенных, родившихся от матерей-носительниц HBsAg, должна начинаться немедленно (не позднее 12 ч жизни) и проводиться четырехкратно по схеме 0, 1, 2, 12 мес. *Эффективность вакцинации находится в прямой зависи*мости от срока введения первой дозы вакцины: чем она раньше будет введена, тем выше профилактическая эффективность вакцины (в течение первых 12 ч жизни — 95%). Теоретически вакцинацию недоношенных от матерей-носительниц HBsAg лучше сочетать с назначением специфического иммуноглобулина против гепатита В (иммуноглобулин человека, содержащий в высоких





титрах антитела против HBsAg). Иммуноглобулин в дозе 0,5 мл (100 МЕ) вводят внутримышечно немедленно после рождения с тем, чтобы нейтрализовать вирус гепатита В, попавший в организм ребенка в момент рождения. Эффективность иммуноглобулина, введенного спустя 12–24 ч после рождения, сомнительна.

Вопрос о целесообразности начала вакцинации сразу после *рождения недоношенных, чьи матери не являются носительни*цами HBsAg, остается открытым. Больше оснований считать, что вакцинацию этих детей следует начинать с 3 месячного возраста и проводить по стандартной схеме 0, 1, 6 мес.

Вакцинация недоношенных детей против гриппа возможна с 6-месячного возраста. В этом случае необходимо вводить субъединичные гриппозные вакцины по схеме 0–1 мес в половинной дозе (0,25 мл). Для защиты детей в течение первых 6 мес жизни *рекомендуется привить персонал больницы и членов семьи.* Для недоношенных детей дозы вакцин такие же, как и для рожденных в срок.

**Иммунодефицитные состояния и заболевания**. Понятие иммунодефицита неоднородно и включает в себя первичные (наследственные) иммунодефициты, иммунодефициты, ассоциированные с тяжелыми заболеваниями (опухоли, лейкоз, лимфогранулематоз), иммунодепрессию при лечении антиметаболитами, ал*килирующими средствами, цитостатиками или большими доза*ми кортикостероидов, а также СПИД и спленэктомию.

Чтобы понять причины противопоказаний к введению живых вирусных и бактериальных вакцин пациентам с иммунодефицитом, необходимо оценить опасность осложнений после вакцинации. К этим потенциальным опасностям относятся:

– диссеминация вакцинальной инфекции при использовании живых аттенуированных вакцин;

– *иммунная недостаточность, проявляющаяся* неспособностью организма отвечать реакциями гуморального или клеточного иммунитета вследствие врожденного (первичного) или приобретенного (вторичного) дефекта иммунной системы;

– аллергия (анафилактические реакции, цитотоксические аллергические реакции, иммунокомплексные реакции, повышенная чувствительность замедленного типа).

Таким образом, при проведении вакцинопрофилактики у конкретного пациента необходимо учитывать не только схему предшествующей иммунизации, но и нозологию данного заболевания, а также оценить риск возможных осложнений и ожидаемый эффект вакцинации.

Первичное иммунодефицитное состояние фигурирует в списке постоянных противопоказаний к введению живых вакцин. Л.А. Томес (1996) выявила 12 случаев очаговых БЦЖ-итов у детей с хронической гранулематозной болезнью, а также вялые парезы нижних конечностей у 2 детей с Х-сцепленной агаммаглобулинемией, которые расценили как осложнение на введении живой полиовакцины.

Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) наблюдается во всех странах, где используется живая полиомиелитная вакцина. Однако редкость возникновения этих заболеваний, а именно 1 случай на 2,5 млн доз вакцины, позволила ВОЗ назвать эту вакцину одной из самых безопасных.

В.Н. Садовникова и Е.В. Лещинская (2003) выявили ряд общих признаков, характерных для больных с ВАПП. По данным авторов, все ассоциированные заболевания, как правило, развивались после введения первой дозы ОПВ (до 80%), клинические симптомы у больных появлялись на 6–23-й день после иммунизации. В большинстве случаев заболевали дети в возрасте от 3 до 5 мес, которые подлежали плановой иммунизации против полиомиелита в соответствии с календарем прививок. В этиологической структуре возбудителей ВАПП преобладал III тип вакцинного полиовируса.

У всех больных развились острые вялые парезы и параличи со стойкими остаточными явлениями.

Между тем ранняя диагностика иммунодефицитных состояний (ИДС) относится к числу наиболее сложных и недостаточно разработанных вопросов. По данным Л. Томес (1998), клиническая манифестация большинства ИДС происходит на 1–2-м году жизни, пик диагностики большинства форм приходится на старший дошкольный возраст. Наиболее типичными клиническими осложнениями всех форм ИДС являются повторные и хронические инфекционно-воспалительные заболевания, в том числе поражения бронхов и легких, придаточных пазух носа, кожи и подкожной клетчатки, среднего уха.





К числу ранних информативных клинических признаков ряда важнейших ИДС, помогающих врачам в долабораторном распознавании ИДС, относятся тяжелое рецидивирующее гнойное заболевание, упорный кандидоз полости рта, других слизистых оболочек и кожи (хронический кожно-слизистый кандидоз), пневмоцистная пневмония. Сочетание тромбоцитопении с экземой может свидетельствовать в пользу синдрома Вискотта-Олдрича. Обращает на себя внимание частота парапроктитов у детей с ВАПП, что также может быть связано с недостаточностью иммунитета. Очень важно собрать семейный анамнез и выявить в семье иммунодефицитного больного.

В случае подозрения на врожденный иммунодефицит у ребенка рекомендуется вакцинировать его ближайших родственников, например, MMR-вакциной (корь, паротит, краснуха).

Инактивированные вакцины не представляют опасности для пациентов с иммунодефицитами.

Имеются данные о том, что дети с частичными первичными иммунодефицитами способны к эффективной выработке антител к дифтерии и столбняку как при вакцинации, так и при ревакцинации. Однако у таких пациентов рекомендуется определять титр антител в крови для составления индивидуального графика вакцинопрофилактики.

Помимо первичных иммунодефицитов, которые довольно редко встречаются в популяции, выделяют вторичные иммунодефицитные состояния, ассоциированные с болезнями (лейкозы, солидные опухоли). Вакцинацию таких детей как инактивированными, так и живыми препаратами проводят в периоде ремиссии. Однако, как показывает опыт, игнорирование противопоказаний не обязательно приводит к возникновению осложнения в поствакцинальном периоде.

В настоящее время не существует однозначных рекомендаций в отношении сроков безопасного и эффективного введения живых вакцин детям, находящимся в стадии ремиссии **злокачественного заболевания**. Это связано с индивидуальными особенностями восстановительного периода иммунитета и зависит от про-

токола лечения, радиотерапии и ряда других факторов. Существует мнение, что живые вакцины можно вводить не ранее, чем через 3 мес после окончания курса иммуносупрессивной терапии. Исключение составляет необходимость вакцинации против *Herpes zoster* детей, находящихся на поддерживающей химиотерапии, но при отсутствии агранулоцитоза и числе лимфоцитов в периферической крови не менее 700 в 1 мкл и тромбоцитов не менее 100 000 в 1 мкл. Прививка предотвращает заболевание в 85% случаев, а также снижает частоту обострений опоясывающего герпеса.

Данное положение касается также инактивированных вакцин и иммуноглобулинов, которые у детей, находящихся на полихимиотерапии, применяют по мере необходимости. Это связано с их недостаточной эффективностью у больных детей по сравнению со здоровыми.

Сегодня остро стоит вопрос о целесообразности вакцинации против гепатита В детей с онкогематологическими заболеваниями.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что прогрессирующая опухоль вызываст серьезные изменения в иммунной системе. Снижаются количество иммунокомпетентных клеток и их функциональная активность. Специфическое антителообразование у детей со злокачественными опухолями, получающими полиохимиотерапию, характеризуется низкими титрами антител на рекомбинантную вакцину даже при увеличении кратности ее введения, что может в конечном счете привести к достаточно быстрой потере защитных титров антител. Так, иммунизация детей со злокачественными опухолями на фоне полиохимиотерапии вакцинами энджерикс В и комбиотех по схеме 0–1–2–6 мес в возрастных дозах приводит к выработке специфических антител в 50–95% случаев с превышением минимального протективного уровня антител в среднем в 25–30 раз. Удвоение дозы вводимых вакцин не оказывает существенного влияния на уровень антителообразования и показатель сероконверсии. Мы рекомендуем начинать вакцинопрофилактику гепатита В в возрастной дозе по схеме 0–1–2–6 мес сразу после установления диагноза онкогематологического заболевания.





Детей со злокачественными опухолями также можно прививать анатоксинами, гемофильной и пневмококковой вакцинами, инактивированной вакциной против гриппа, но желательно не ранее чем через 2–4 нед после завершения курса химиотерапии и при условии содержания лимфоцитов в периферической крови более 1000 в 1 мкл.

По таким же правилам рекомендуется прививать детей с **асплений**, у которых имеется повышенный риск инфицирования капсульными микроорганизмами.

Пациентам с нарушениями свертываемости крови, в частности, с **гемофилией**, вакцину против гепатита В обычно вводят подкожно в связи с высокой вероятностью образования гематом.

Если больной получает препараты, повышающие свертываемость крови, внутримышечную инъекцию вакцины следует делать сразу же после введения таких препаратов. Необходимо применять только тонкие иглы (менее 23 мм), а место инъекции должно находиться под давлением в течение 2 мин после введения вакцины.

Дети, проходящие короткий курс лечения (менее 2 нед) низкими или средними **поддерживающими дозами системных кортикостероидов**, а также дети, получающие низкие и средние дозы кортикостероидов через день по поводу заболевания, не связанного с нарушением иммунной системы, не имеют противопоказаний к применению живых вирусных вакцин.

Однако от их применения следует воздержаться в случае развития у пациента системной иммуносупрессии в результате длительного применения кортикостероидов. По данным зарубежных авторов, поводом для беспокойства относительно безопасности иммунизации живой вирусной вакциной следует считать дозу преднизолона, равную или превышающую 2 мг/кг или общую дозу 20 мг/сут.

Вакцинация детей с **иммунной нейтропенией** начинается с введения анатоксинов и инактивированной вакцины против полиомиелита при абсолютном числе нейтрофильных гранулоцитов не менее $1{,}2–1{,}5 \times 10^9$/л. Живые вакцины вводят после завершения курса вакцинации анатоксинами при отсутствии нейтропении в клиническом анализе крови.

В мировой литературе случаи поствакцинальных осложнений у **ВИЧ-инфицированных** больных были описаны только после прививки БЦЖ. В то же время известно, как тяжело, вплоть до летального исхода, может протекать корь у таких пациентов.

В принятых в настоящее время в педиатрии стандартах иммунизации рекомендуется прививать ВИЧ-инфицированных детей тривакциной (корь-паротит-краснуха) независимо от клинических проявлений (за исключением лиц с тяжелой иммуносупрессией) в соответствии с утвержденным календарем прививок.

Дети с ВИЧ-инфекцией должны получать АКДС-вакцину, вакцину против гриппа, гепатита В и инфекции гемофилюс инфлюэнца типа b, а дети старше 2 лет — пневмококковую вакцину (пневмо-23).

Вакцинация БЦЖ детей от ВИЧ-инфицированных матерей безопасна и рекомендована ВОЗ, проводится при рождении всем детям в развивающихся странах. Однако Министерство здравоохранения и социального развития РФ рекомендует воздержаться от введения вакцины БЦЖ детям, чьи матери инфицированы ВИЧ.

**Беременность**. Хотя не существует доказательств того, что вакцины оказывают патологическое воздействие на плод, беременных следует вакцинировать только тогда, когда риск инфицирования высок и возможна передача инфекции от матери плоду.

Столбнячный и дифтерийный анатоксины являются по существу единственными иммунобиологическими агентами, введение которых в **плановом порядке** возможно как не привитым беременным, так и беременным, получающим бустерную дозу этих препаратов.

Не исключается возможность вакцинации беременных против гепатита В. Несмотря на то, что в настоящее время нет данных о влиянии вакцины гепатита В на развивающийся плод, можно предположить, что она не представляет никакого риска для плода, потому что содержит рекомбинантный поверхностный антиген вируса гепатита В.

Беременность является противопоказанием к введению всех живых вакцин, за исключением тех случаев, когда вероятность воздействия дикого вируса высока (в эндемичных районах) и существует вероятность восприимчивости к нему организма из-за отсутствия постинфекционного иммунитета.





Беременные, вынужденные совершать поездку в страны с высокой заболеваемостью желтой лихорадкой, должны получить прививку от этой болезни. В такой ситуации заболевание, которое надо предотвратить, представляет бóльшую угрозу для женщины и плода, чем вакцинация.

Если есть риск контакта с диким вирусом и требуется срочная защита от полиомиелита, у беременных лучше использовать инактивированную полиомиелитную вакцину.

Вакцинация беременных против гриппа может проводиться инактивированными гриппозными вакцинами после I триместра. Живые вакцины против гриппа беременным противопоказаны.

В настоящее время точно не известно, могут ли живые вирусные вакцины оказывать повреждающее действие на плод в случае вакцинации беременной или повлиять на репродуктивную функцию женщины. Однако хорошо известно, что дикий вирус краснухи, например, легко проникает через плаценту и инфицирует плод, что приводит либо к внутриутробной гибели плода, либо к рождению ребенка с врожденной краснухой.

Вирус паротита способен инфицировать плаценту, а у больных корью существует реальный риск спонтанных абортов, мертворождений, врожденных дефектов и преждевременных родов. Кроме того, ребенок, инфицированный во внутриутробном периоде вирусами кори, паротита и краснухи, может быть носителем вирусов в популяции. В случае явной угрозы заражения и при невозможности предупредить заболевание другими способами теоретический риск поражения плода вакцинным штаммом может показаться гораздо меньшим злом по сравнению с угрозой, представляемой диким вариантом возбудителя. Это делает вакцинацию живыми вакцинами в подобной ситуации весьма желательной или даже необходимой.

Эти рекомендации не противоречат общепринятому положению, что подтвержденная беременность считается противопоказанием к введению живых вакцин против кори, краснухи и паротита.

**Вакцинация детей с хроническими болезнями.** В настоящее время показана эффективность и безопасность вакцинации **детей с сахарным диабетом.** Большая восприимчивость этих больных к инфекциям объясняется определенными иммунологическими особенностями. В отечественных рекомендациях указывается, что помимо АКДС-вакцины, ОПВ, вакцин против кори и паротита, детей, больных сахарным диабетом, необходимо вакцинировать также против гепатитов А и В. Вакцинация проводится на фоне основного лечения: диеты и инсулинотерапии при удовлетворительном состоянии, отсутствии жажды, полиурии, гликемии натощак не выше 10 ммоль/л, суточной глюкозурии около 10–20 г, отсутствии ацетонурии.

Пациентам с **заболеваниями почек** (пиелонефритом и гломерулонефритом) прививки лучше проводить в периоде клинико-лабораторной ремиссии, подтвержденной в ходе предварительного обследования. Отечественные исследователи доказали, что при длительности ремиссии пиелонефрита более 4 мес и гломерулонефрита от 6 мес введение анатоксинов не вызывает обострения основного заболевания, а спустя 12 мес от момента введения у всех детей определяются высокие защитные титры специфических антител. Не было выявлено и зависимости напряженности поствакцинального иммунитета от вида медикаментозного лечения (изолированное применение глюкокортикоидов и в комплексе с цитостатиками). Живые вирусные вакцины не вводят пациентам с гломерулонефритом, за исключением вакцины против ветряной оспы. Это связано с тем, что у таких детей может возникать генерализованная форма ветряной оспы, а заболевание имеет тяжелое течение вплоть до летального исхода. Вакцины против кори, краснухи и паротита рекомендуется вводить при длительности ремиссии гломерулонефрита не менее 3–4 лет. В то же время этим детям показано расширение календаря прививок путем включения вакцинаций против гепатита В, гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций. Поскольку при вакцинации против гепатита В у пациентов с заболеваниями почек, особенно в стадии ХПН, нередко отмечается низкий иммунный ответ, рекомендуют вводить двойную дозу вакцинного препарата.





## Организация прививочной работы

Эффективность вакцинопрофилактики определяется максимальным охватом населения прививками (массовостью), оперативностью проведения противоэпидемических мероприятий, а также строгим учетом реакций и поствакцинальных осложнений.

Все эти задачи можно решить при правильной организации прививочной работы.

Приказом Минздрава России от 18.12.97 № 375 разрешено проведение прививок в медицинских учреждениях государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения, что также нашло отражение в Законе «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний человека».

Создание **частной системы здравоохранения** как альтернативной амбулаторно-поликлинической помощи населению позволило открыть центры (кабинеты) вакцинопрофилактики, значительно расширившие список применяемых отечественных и зарубежных вакцин, зарегистрированных в России и имеющих сертификат национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов — ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

Обязательным условием работы таких центров (кабинетов) является наличие высококвалифицированных специалистов, прошедших подготовку по современным аспектам иммунопрофилактики, основам клинической иммунологии и аллергологии, иммунодиагностике. Они призваны в первую очередь решать проблему **необоснованных отводов** от профилактических прививок, особенно у детей с отягощенным аллерго- и неврологическим анамнезом, а также защиты населения от так называемых управляемых инфекций (дифтерия, краснуха и др.).

К какой бы системе здравоохранения ни принадлежали центры вакцинопрофилактики — государственной, муниципальной или частной, лечебно-профилактическая и противоэпидемическая работа в них должна включать в себя правильную организацию прививочного кабинета, регистрацию и учет прививок, контроль за детьми, не получившими прививки в запланированные сроки, а также учет поствакцинальных осложнений совместно с территориальной санитарно-эпидемиологической станцией.

Центры вакцинопрофилактики должны состоять из помещения для осмотра специалистом, прививочного кабинета (манипуляционная) и помещения, где привитой остается в течение 30 мин после вакцинации. Последнее является необходимым условием прививочной работы, так как в этот промежуток времени наиболее вероятно развитие анафилактического шока.

Опыт работы показывает, что возможность развития анафилаксии при правильном сборе анамнеза ничтожно мала. Тем не менее, в кабинетах, где проводятся прививки и поствакцинальное наблюдение, необходимо иметь противошоковую аптечку.

Осмотр ребенка врачом перед вакцинацией необходим для исключения острого инфекционного заболевания или обострения хронического.

Проверка наличия специфических антител перед прививкой оправдана лишь у категорий взрослых, перед проведением курса вакцинации против гепатита В. Скрининг-тест в массовом порядке не проводится.

Сведения о привитых вносят в карты профилактических прививок (ф. 063у) и в сертификат о профилактических прививках (ф. 156/у-93).

Частным центрам вакцинопрофилактики под силу составление **индивидуального графика** иммунизации на каждого ребенка, что актуально в связи с появлением на российском рынке новых зарубежных и отечественных вакцин (АКТ-Хиб, хаврикс, ГЕП-А-ин-ВАК и др.). Чтобы правильно вести учет привитости детского населения необходимо рационально организовать работу медицинского персонала. Медсестра прививочного кабинета должна вести картотеку, где карты профилактических прививок (ф. 63-у) разложены по месяцам года в соответствии со сроками проведения ближайшей вакцинации, выявлять детей, не привитых в срок по различным причинам. Медсестра в устной или письменной форме приглашает лиц, подлежащих прививкам, в установленный день; предварительно информирует родителей детей, подлежащих профилактической прививке (приложение к Приказу Минздрава России № 375).

На повышение охвата прививками детского населения влияет также одновременная иммунизация сразу несколькими вакцинами. Показаны преимущества сочетанного введения нескольких вакцин в разные части тела или использования комбинированных вакцин (MMR II, АКДС, приорикс). Одновременное введение нескольких вакцин упрощает рутинную иммунизацию детей и сокращает число контактов между детьми в поликлинике.





Приказом Минздрава РФ № 229 от 27.06.01 «О национальном календаре профилактических прививок» введены изменения в части показаний, сроков проведения прививок, схем иммунизации и медицинских противопоказаний (см. Приложение I). Так, в возрасте 12 мес рекомендовано одномоментное введение сразу 3 вакцин — кори, краснухи, паротита с последующей ревакцинацией в 6 лет. Кроме того, вакцинация против гепатита В может быть совмещена с введением АКДС-вакцины или тривакцины (корь, краснуха, паротит).

В настоящее время отношение медработников к иммунизации в целом положительное, но предстоит активная работа в плане разъяснения по включению новых вакцин в график иммунизации и одновременного введения сразу нескольких препаратов. В соответствии со «Стандартами иммунизации в педиатрической практике» медицинские работники должны вводить одновременно все вакцины, которые требуются ребенку согласно календарю прививок на момент каждого визита.

**Хранение и транспортировка вакцин.** Основным условием эффективности иммунизации являются правильное хранение и транспортировка вакцин. Это обеспечивает **«холодовая цепь»** на 4 уровнях следования вакцин от организации-изготовителя до лечебно-профилактической организации (поликлиника, амбулатория и др.) (Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.1028-95 «Условия транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов»).

Большинство вакцинных препаратов хранится при температуре бытовых холодильников (2—8 °С). Температура ниже 0 °С недопустима для хранения вакцин, в состав которых входит адсорбент (АКДС, АДС, АД, вакцина против клещевого энцефалита), так как при этом происходят десорбция антигенов и «хлопкование» сорбента.

В настоящее время выпускаются термоиндикаторы, которые помещают в контейнеры для хранения вакцины. Термоиндикаторы изменяют цвет при воздействии повышенной температуры.

Правила хранения и транспортировки вакцин:

– транспортировку и хранение вакцин осуществляют в термоконтейнерах с термоиндикаторами или авторефрижераторным транспортом при температуре 0–8 °С;

– замораживание адсорбированных препаратов недопустимо;

– вакцину против полиомиелита можно хранить при температуре –20 °С. Транспортировку производят при температуре 0–8 °С. Допускается последующее повторное замораживание до –20 °С;

– вакцину против желтой лихорадки следует хранить при температуре от –12 °С до –20 °С. Транспортировку производят при температуре 0–8 °С;

– при длительном хранении живых сухих вакцин против кори, паротита, краснухи необходима температура –20 °С;

– вакцины нельзя хранить на полках дверцы холодильника, а также вместе с продуктами питания.

В первую очередь следует использовать те вакцины, срок годности которых истекает в ближайшее время. Для того чтобы своевременно пополнять запасы вакцинных препаратов, необходимо вести журнал регистрации поступившей и израсходованной вакцины. Для списания вакцины составляют акт, где указывают причину списания, наименование, количество, серию и контрольный номер.

Списанные вакцины сначала подвергают дезинфекционной обработке, после чего уничтожают. Нельзя использовать вакцины с нарушением целостности ампулы, хлопьями после встряхивания, а также при нарушении холодовой цепи.

Перед употреблением нужно убедиться, что это нужный препарат, прочитать этикетку, проверить срок годности вакцины. Затем ампулу встряхивают и готовят к употреблению.

В настоящее время большинство зарубежных вакцин выпускается в форме шприц-доз, где препарат содержится в одноразовом шприце. Это значительно упрощает технику введения. Лиофилизированные вакцинные препараты разводят только прилагаемым растворителем.





В заключение необходимо подчеркнуть, что успех вакцинопрофилактики в значительной мере обусловлен организацией прививочной работы, законодательно закрепленной в каждой стране.

## Опыт вакцинопрофилактики и ликвидации натуральной оспы

Натуральная оспа — особо опасная острая инфекция, вызываемая ДНК-содержащим вирусом рода *Orthopoxvirus*, с тяжелой интоксикацией, двухволновой лихорадкой, везикуло-пустулезной сыпью на коже и слизистых оболочках.

Натуральная оспа — древнейшая инфекция, существовавшая с III–I тысячелетия до н. э. в Египте, Китае, Индии. Лицо мумии фараона Рамзеса V (умер около 1160 г. до н. э.) сохранило следы оспы.

На протяжении всей истории человечества оспа была одним из наиболее распространенных эпидемических заболеваний. Ни чума, ни холера, ни желтая лихорадка не имели такой распространенности и стойкости, как оспа.

В Европу оспа была завезена в VI веке н. э. Большие эпидемии оспы уносили миллионы жертв. Массовая распространенность, высокая летальность при всеобщей восприимчивости, отсутствие средств защиты сеяли ужас среди населения. В XVII веке от оспы умерло более 60 млн европейцев. За 50 лет от оспы умерли 11 членов австрийской королевской семьи. В XVIII столетии смерть от оспы настигла германского императора Иосифа I, короля Франции Людовика XV, русского царя Петра II; от оспы умерли королева Англии Мария II, императоры Китая и Японии. Королеве Англии Анне Стюарт и французскому королю Людовику XIV посчастливилось выздороветь.

В 1770 г. умерло 3 млн человек в Индии, в 1782 г. болело оспой почти 90% населения Италии. Уже в XX веке в Северной Америке за один год заболело 54 000 человек. Существовала поговорка: «Любовь и оспа минуют лишь немногих».

В России оспа была известна с XV века. В XVII веке оспа унесла треть населения Сибири, а у переболевших оставила тяжелей-

шие последствия — слепоту и глухоту. В 1893–1897 гг. в России болело оспой 275 000 жителей, в 1904–1913 гг. — более 4 млн человек, из них 400 000 умерли, многие десятки тысяч ослепли. В 1919 г. в СССР было зарегистрировано 102 000 заболевших оспой, хотя к этому времени уже существовал препарат, который мог обеспечить невосприимчивость к вирусу оспы.

В настоящее время (с 1978 г.) натуральной оспы нет ни в одной стране мира. Человечеству, объединенному международным сотрудничеством и четкой программой действий под эгидой Всемирной Организации Здравоохранения, удалось ликвидировать эту древнюю инфекцию, веками представлявшую смертельную угрозу и названную историком Макколеем «самым ужасным служителем смерти».

История оспы — заболевания, ушедшего в прошлое, необычайно интересна и поучительна. Опыт, накопленный в процессе выполнения программы ликвидации оспы в мире, уникален и весьма полезен при создании программ по ликвидации инфекций.

Еще до открытия Э. Дженнером способа вакцинации было известно, что легкие формы перенесенной оспы создают такую же невосприимчивость к инфекции, как и тяжелые. На этом был основан первоначальный метод активной иммунизации — вариоляция — введение здоровому человеку заразного материала, в основном через кожу. На маленьких детей надевали рубашки, пропитанные гноем больного (Китай), прикладывали к коже зараженные гноем предметы, скарифицировали кожу зараженными сухими корзиночками хлопка (Средняя Азия); в России в бане парились веником, который до этого прикладывали к телу оспенного больного. В Древней Индии жрецы-брамины весной совершали объезд сельских районов и, читая молитву богине оспы, вводили оспенный вирус. В Англии в начале XVIII века прививку человеческой оспы испытывали на преступниках и сиротах.

В XVII–XVIII веках стало известно, что лица, перенесшие коровью оспу, не заболевали натуральной оспой. Делали искусственную прививку людям материала из пустул оспы коров.

Введение вакцинации связано с именем английского врача Э. Дженнера (1749–1823 гг.), который после экспериментального изучения этого метода провел 14 мая 1796 г. первую вакцинацию.





Он ввел содержимое пустулы на руке доильщицы коров Сарры Нелмс мальчику Джемсу Фиппсу, у которого развилась характерная реакция (головная боль, пустула) и наступило выздоровление к 10-му дню. Спустя 1,5 мес (1 июля) мальчик был заражен материалом оспы человека; реакция на заражение у него отсутствовала, что указывало на защищенность против натуральной оспы. Таким образом, человечество получило могучее средство в борьбе с оспой: было наглядно доказано, что предварительное заражение оспой коров формирует иммунитет к последующему заражению натуральной оспой человека.

Оспенная вакцина — старейший профилактический препарат. За длительный срок своего применения она прошла ряд этапов совершенствования. Вакцину культивировали на животных (телятах, ослах, буйволах и др.) Метод позволял получать большое количество прививочного материала (детрита) и исключал возможность переноса прививаемому болезней человека (сифилиса, рожи и др.). В 60–70-х годах прошлого столетия препарат представлял собой живой вирус вакцины, выращенный в коже телят (дермовакцина). Препарат был лиофилизирован, то есть высушен в вакууме после замораживания, обладал высокой активностью и термостабильностью, что было необходимо для сохранения жизнеспособности при транспортировке и применении в тропиках.

У привитых в месте введения вакцины развивались кожные элементы (везикулы, пустулы) и формировалась невосприимчивость не только к вирусу, входящему в препарат (virus vaccinae), но и к родственному ему вирусу натуральной оспы (virus variolae). Происхождение вируса вакцины осталось неуточненным: полагают, что он происходит из вируса оспы коров или из вируса натуральной оспы человека, потерявшего патогенность, но сохранившего антигенные свойства.

В последнем столетии вплоть до ликвидации оспы применяли 2-этапную вакцинацию: живую оспенную вакцину вводили после введения инактивированной оспенной вакцины. Вакцинацию проводили детям на 1-м или 2-м году жизни.

Ревакцинацию для поддержания иммунитета обычно делали дважды в школьном возрасте (8–10 и 15–16 лет) и затем каждые

5–7 лет. В районах, пограничных с неблагополучными по оспе странами, практиковалась дополнительная ревакцинация детей в 4–5-летнем возрасте; медицинские работники и сотрудники оспенных лабораторий подлежали более частой иммунизации.

До 1967 г. для прививок в основном использовали скарификацию кожи (верхняя наружная треть плеча). Растворенную в 50% растворе глицерина вакцину наносили и слегка втирали в 2 (при вакцинации) или 3 (при ревакцинации) одиночных линейных надреза длиной 0,5 см. В 1967 г. были впервые использованы безыгольные инъекторы, экономичные и позволявшие вакцинировать до 1000 человек в час. С 1969 г. в практику оспопрививания вошел метод множественного накалывания: введение вакцины с помощью бифуркационной иглы, который был простым, эффективным и экономичным. Он позволял быстро вакцинировать небольшие группы людей и проводить прививки на дому; вакцины при этом расходовалось в 4 раза меньше.

**Побочные действия вакцины.** Живая оспенная вакцина была наиболее реактогенным из всех применяемых вакцинных препаратов. Вопрос о побочном действии оспенной вакцины возник одновременно с ее внедрением в практику. Помимо местных реакций с нарушением общего состояния и температурой до 39 °С, могли возникнуть сильные реакции с температурой выше 39 °С, отечностью, некрозом в месте прививки, а также поствакцинальные осложнения.

К осложнениям со стороны кожи относились: генерализованная вакциния (аутогенная или экзогенная инокуляция вируса вакцины на поверхность патологически измененной кожи и слизистых оболочек), вакцинальная экзема, прогрессирующая (или некротическая) вакциния. Осложнения со стороны нервной системы: энцефалитическая реакция с фебрильными или афебрильными судорогами, поствакцинальный энцефалит, энцефаломиелит. Тяжелые осложнения могли закончиться смертью.

Осложнения возникали в основном у первично вакцинированных лиц и очень редко — у ревакцинированных. Риск развития поствакцинального энцефалита возрастал с увеличением возраста первично вакцинируемых детей. Стремление сократить число тяжелых осложнений обусловило в разных странах различ-

ные сроки вакцинации: на 1-м году жизни, с 1 до 2 лет и с 2 до 3 лет. Несмотря на попытки снижения реактогенности оспенной вакцины и использование различных средств профилактики, ни в одной стране мира не удалось избежать развития тяжелых осложнений у привитых.

Однако обязательное оспопрививание осталось единственным способом сократить заболеваемость этой особо опасной инфекцией и поставить вопрос о ее ликвидации на земном шаре.

**Ликвидация натуральной оспы.** Уже в начале XIX веке заболеваемость оспой уменьшилась. Эта победа как наиболее важное достижение того времени была отмечена 14 мая 1896 г. празднованием 100-летия со дня открытия Э. Дженнера.

Эффективность вакцинации стала очевидной после введения в XIX веке юридически обязательного оспопрививания во многих странах Европы. Заболеваемость стала неуклонно снижаться.

При обсуждении возможности глобальной ликвидации оспы и разработке программы действий были учтены особенности оспенной инфекции:

- единственный источник инфекции (больной оспой человек);
- отсутствие резервуара вируса натуральной оспы в природе;
- широкое и обязательное использование высокоэффективного профилактического препарата, способного создать невосприимчивость к оспенной инфекции у привитых;
- возможность быстрого распознавания оспы, особенно при массовых заболеваниях;
- строгая система противоэпидемических мероприятий.

Работа по искоренению (эрадикации) натуральной оспы в мировом масштабе была начата по инициативе делегации СССР, предложившей ВОЗ в 1958 г. разработать и принять соответствующую программу. В то время оспу регистрировали в 63, а в 1967 г. — в 42 странах мира, где болели тысячи и десятки тысяч людей; в Индии, Бразилии, в странах Африки, Индонезии от оспы умирал каждый 4-й заболевший (25% летальности).

С января 1961 г. по январь 1973 г. оспа была 29 раз завезена в страны, где местных заболеваний не было. Известны крупные вспышки оспы в Москве в 1960 г. (46 больных), в Польше в 1963 г. (99 больных), в Югославии в 1972 г. (175 больных).

В основу программы ликвидации оспы была положена массовая вакцинация населения (в 1967–1971 г. планировалось привить 1 790 млн человек). Требовалось создать вакцину, устойчивую к условиям жаркого климата Африки, Азии, Южной Америки, наработать достаточное количество препарата, обучить вакцинаторов из местного населения. Помимо этого, было необходимо преодолеть скепсис местных руководителей здравоохранения и сопротивление жителей, связанное с религиозными представлениями. Одна массовая вакцинация сама по себе не позволила решить проблему. Даже при иммунизации большого процента населения, в частности, детей, распространение оспы не замедлялось; при 95% охвате прививками населения (о. Ява) оспа продолжала распространяться среди детей, оставшихся непривитыми.

Программа была интенсифицирована в 1967 г. Центральным компонентом программы стала система оповещения и активного противоэпидемического надзора для выявления заболевших и ликвидации очагов инфекции путем интенсивной кольцевой вакцинации вокруг очага инфекции. Такая система помогла локализовать и подавить вспышку оспы. В течение 2–3 лет было намечено вакцинировать 80% населения.

За 6 лет интенсивного осуществления программы число эндемичных по оспе стран уменьшилось с 30 до 7, а число заболевших — с 2 500 000 до 200 000.

Более 3000 лет продолжалась передача оспы от человека человеку. Под натиском мирового сообщества оспа постепенно исчезала. Заслон вакцинированного населения не позволял вирусу распространяться. В октябре 1977 г. в г. Мерке (Сомали) был зарегистрирован последний случай оспы естественного происхождения. Международные комиссии ВОЗ провели сертификацию ликвидации оспы в 34 странах. На основании выводов комиссии 33-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения 8 мая 1980 г. торжественно провозгласила окончательную победу над натуральной оспой и указала, «что нет никаких данных, свидетельствующих о возможности возврата оспы как эндемического заболевания».

После 1977 г. в мире не было ни одного больного оспой. Сбылись слова президента США Т. Джефферсона (1806 г.), писавшего Э. Дженнеру, создавшему оружие против оспы: «Благодаря Вашему открытию в будущем народы только по преданиям старины глубокой будут знать о существовании в прошлом омерзительной болезни — оспы».





Оспенная вакцина применялась более 150 лет и сохранила жизнь миллионам людей. Без этого препарата ликвидация оспы в мире была бы невозможной.

Ликвидация оспенной инфекции, освободив людей от угрозы заболевания, поставила вопрос о соотношении полезного и вредного эффекта противооспенной иммунизации и продиктовала еще одно важное решение: были отменены прививки против оспы. В ряде стран вакцинация против оспы была прекращена в 1971 г., когда риск завоза оспы в страны, где ее не существовало, резко сократился. В СССР вакцинация против оспы была исключена из календаря профилактических прививок в 1980 г.; дети, рожденные в 1979 г. и позже уже не прививались против оспы. Был ликвидирован риск развития осложнений, связанных с прививками. Ликвидация оспы завершила один из исторических этапов медицины.

**Перспективы**. Победа над натуральной оспой поставила вопрос: не может ли оспа вскоре или в отдаленном будущем вернуться в человеческую популяцию? Против существования такой опасности свидетельствовало отсутствие спонтанных случаев заболеваний, эпидемиологически не связанных с больным оспой человеком.

При подготовке удостоверения ликвидации оспы исследовали много материалов из Эфиопии, Кении, Сомали, полученных от больных с подозрительными на оспу заболеваниями: при ветряной оспе, кори, у лихорадящих больных с сыпью. Материалы направляли в сотрудничающие центры ВОЗ в Атланте и Москве.

С октября 1977 г. вирус оспы не был обнаружен ни в одном материале. При электронной микроскопии часто находили вирус герпеса. Вариоляция как источник инфекции прекратила свое существование одновременно с ликвидацией оспы.

Интересно, что в 1986 г. оспенные вирусные частицы были обнаружены электронно-микроскопически в кожных поражениях мумии ребенка, умершего в Италии в XVI веке, но они не были

жизнеспособными. Аналогичные результаты были получены при изучении выживаемости вируса натуральной оспы в условиях вечной мерзлоты.

Несомненно, что эпидемическое благополучие по оспе не могло считаться стабильным до тех пор, пока вирус оспы сохранялся в научно-исследовательских лабораториях, а таких лабораторий в 1975 г. было не менее 75. Подтверждением этому стали случаи заражения лабораторных работников. Существование высокопатогенного вируса оспы опасно также в отношении потенциальной возможности использования в качестве биологического оружия. В последующие годы лабораторные коллекции оспенных материалов были уничтожены, а для изучения природы вирусов стали использовать неинфекционные препараты вирусной ДНК.

Серьезной проблемой является предполагаемое существование резервуара вируса оспы человека в природе. Оспенные вирусы широко распространены среди млекопитающих, грызунов, пресмыкающихся, домашних и диких птиц, насекомых и растений.

В Западной и Центральной Африке, в основном в тропических лесах, спорадически регистрируются случаи оспоподобного заболевания человека, клинически не отличимого от натуральной оспы, вызванного разновидностью оспенных вирусов — вирусом оспы обезьян. Первый случай заболевания человека оспой обезьян был выявлен в Заире в 1970 г.; предполагаемым источником заражения были обезьяны, употребляемые местным населением в пищу. Вирус вызывает различные по тяжести заболевания; у не вакцинированных против оспы возможен летальный исход. Резервуаром этого вируса предполагаются млекопитающие и грызуны Африки. На основании наблюдений эксперты ВОЗ заключили, что вирус оспы обезьян не представляет опасности с точки зрения эпидемического распространения инфекции. Был сделан общий вывод о том, что животные не являются хранителями натуральной оспы человека.

В 80-х годах предположили, что в условиях постепенного снижения, а затем исчезновения коллективного иммунитета вследствие прекращения оспопрививания в будущем вирус оспы животных (в частности, оспы обезьян) может стать патогенным для человека. Однако с помощью генноинженерной технологии было установлено, что вирус оспы человека не может быть получен из вируса оспы обезьян, так как значительные различия между молекулами ДНК оспенных вирусов делают невозможной трансформацию одного вида вируса в другой.





Эти исследования подтверждают, что натуральная оспа — специфическая инфекция человека и резервуара возбудителя оспы человека среди животных не существует. Не наблюдается также случаев реактивации вируса оспы в организме человека, то есть и этот потенциальный источник инфекции также исключен.

Геном вируса оспы человека изучают с целью определить молекулярные факторы патогенности оспенных вирусов, в частности, выявить гены, ответственные за этот процесс, и механизмы, обеспечивающие проявление высокой патогенности вируса в организме человека. Значимость подобных исследований трудно переоценить, так как они открывают широкие возможности для конструирования вирусных геномов, лишенных патогенности.

Таким образом, стратегия, выработанная при эрадикации оспы в мире, — это уникальный пример борьбы с инфекциями, против которых проводится вакцинопрофилактика.

## Эрадикация полимелита и других детских инфекций

Эрадикация полиомиелита и других инфекционных заболеваний на планете — глобальная задача, которую ВОЗ ставит перед мировым сообществом вслед за ликвидацией натуральной оспы.

Основой программы полного прекращения циркуляции диких полиовирусов, то есть ликвидации полиомиелита, является регулярная массовая вакцинация детей по возрастной схеме живой полиомиелитной вакциной, разработанной американским вирусологом Сэбином.

ВОЗ был принят и используется до сих пор предложенный М.П. Чумаковым принцип одномоментности и массовости прививок ОПВ (Национальные дни иммунизации).

Свободными от полиомиелита признаны 3 региона ВОЗ: Американский и Западный тихоокеанский регионы, где циркуляция вируса не наблюдается с 1991 и 1997 г. соответственно, а также

Европейский регион, сертифицированный как свободный от полиомиелита в июне 2002 г. Россия сертифицирована в Европейском Бюро ВОЗ в 2001 г. Однако заболевание продолжает регистрироваться в Юго-Восточной Азии, Африканском и Восточно-Средиземноморском регионах. Последняя вспышка была в Нигерии осенью 2002 г.

Вместе с тем периодически в отдельных странах, свободных от дикого вируса, регистрируются заносные случаи полиомиелита, вызванные дикими вирусами полиомиелита (Канада, Эквадор и др.). В Европейском регионе в 2001 г. зарегистрированы 3 случая болезни, завезенные из Индии (2 случая в Болгарии, 1 в Грузии).

Чтобы предупредить заносные случаи, по мнению Т.А. Бектимирова (2002), кроме высокого охвата прививками (не менее 85%), необходим высокий уровень кишечного специфического иммунитета у населения, так как перенос дикого вируса возможен и лицами, привитыми инактивированной вакциной.

Таким образом, в странах, ликвидировавших полиомиелит, нужно продолжать использование живой полиомиелитной вакцины. Возможно сочетание инактивированной и живой вакцин.

В ряде стран после вступления в период эрадикации ослабляется эпидемиологический надзор и снижается охват прививками. Примером этому могут служить вспышки полиомиелита в Доминиканской республике и на Гаити в 2000–2001 гг., вызванные вакциноассоциированными штаммами. Между тем в этих странах с 1991–1993 гг. не регистрировалось ни одного случая «дикого» полиомиелита. Причиной вспышки стали отказ от провсдения Национальных дней иммунизации в течение последних 5 лет и в результате снижение охвата прививками до 20–50%.

Генетический анализ полиовирусов показал, что они происходят от штаммов Сэбина 1-го типа, но отличаются от исходных по нуклеотидному составу (3% отличий в нуклеотидных последовательностях). Предполагается, что вакцинородственные штаммы приобрели нейровирулентность и контагиозность вследствие двухлетней циркуляции вируса на территориях с низким охватом прививками или длительного персистирования в кишечнике иммунодефицитного больного (Бектимиров Т.А., 2002).





В постэрадикационном периоде глобальная иммунизация живой полиовакциной будет прекращена. Эксперты ВОЗ пришли к заключению, что продолжение использования живой полиовакцины в условиях эрадикации полиомиелита создает риск возврата паралитического полиомиелита вследствие появления вакцинородственных вирусов с нейровирулентными свойствами, а также возникновения вакциноассоциированных случаев паралитического полиомиелита (ВАПП). Возникновение 2–5 случаев ВАПП на 1 млн привитых и 120 млн ежегодно рождающихся детей в мире позволяет ожидать 250–500 случаев ВАПП ежегодно, что недопустимо в условиях отсутствия естественной инфекции.

Уже сейчас большинство развитых стран мира перешли на инактивированную полиовакцину в связи прежде всего с риском развития ВАПП (США, Франция, Италия и др.).

# ПРИЛОЖЕНИЕ I

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### Приказ №229 от 27.06.01
### О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям

В целях реализации Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17.09.98 № 157-ФЗ и обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации по инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, Главным врачам центров госсанэпиднадзора в субъектах Российской Федерации обеспечить организацию проведения профилактических прививок с 01.01.2002 года в соответствии с национальным календарем профилактических прививок (приложение №1) и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям (приложение №2).

2. Государственному научно-исследовательскому институту стандартизации и контроля медицинских иммунобиологических препаратов им. Л.А. Тарасевича Минздрава России до 01.11.2001 г. представить на утверждение в Министерство здравоохранения Российской Федерации тексты инструкций по применению отечественных и зарубежных вакцин в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

3. Считать приказ Минздравмедпрома России и Госкомсанэпиднадзора России от 03.06.96 /21.05.96 №226/79 «О введении профилактических прививок против гепатита В» и Минздрава России от 18.12.97 № 375 «О календаре профилактических прививок» с 01.01.2002 г. утратившим силу.

4. Контроль за выполнением настоящего приказа возложить на первого заместителя министра здравоохранения Российской Федерации Г.Г. Онищенко.

Министр Ю.Л. Шевченко





### Приложение №1 к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 27.06.2001 №229
### Национальный календарь профилактических прививок

| Возраст | Наименование прививки |
|---|---|
| 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 вирусного 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 |

**Примечание.**

Иммунизация в рамках национального календаря профилактических прививок проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкциями по их применению.

Детям, родившимся от матерей-носителей вируса гепатита В или больных вирусным гепатитом В в III триместре беременности, вакцинация против вирусного гепатита В проводится по схеме 0–1–2–12 мес.

Вакцинация против гепатита В в 13 лет проводится ранее не привитым по схеме 0–1–6 мес.

Вакцинация против краснухи проводится девочкам 13 лет, ранее не привитым или получившим только одну прививку.

Ревакцинация против туберкулеза проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулинотрицательным детям.

Ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулинотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет.

Применяемые в рамках национального календаря профилактических прививок вакцины (кроме БЦЖ) можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела или с интервалом в 1 мес.

При нарушении срока начала прививок последние проводят по схемам, предусмотренным настоящим календарем и инструкциями по применению препаратов.



## Приложение №2 к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 27.06.2001 №229

## Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям

| Контингенты, подлежащие прививкам | Наименование прививки | Сроки вакцинации | Сроки ревакцинации |
|---|---|---|---|
| Население, проживающее на энзоотичных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы:<br>– сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные;<br>– по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения.<br>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.<br>Лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы | Против чумы | С 2 лет | Через 1 год |
| Лица, выполняющие следующие работы:<br>– по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом;<br>– по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов.<br>Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу.<br>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:<br>– сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные; | Против сибирской язвы | С 14 лет | Через 1 год |

| | | | |
|---|---|---|---|
| – по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции;<br>– по убою скота, больного сибирской язвой, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов.<br>Лица, работающие с живыми культурами возбудителя сибирской язвы | | | |
| Лица, выполняющие работы по отлову и содержанию безнадзорных животных.<br>Ветеринары, охотники, лесники, работники боен, таксидермисты.<br>Лица, работающие с «уличным» вирусом бешенства | Против бешенства | С 16 лет | Через 1 год, далее через каждые 3 года |
| Лица, выполняющие следующие работы:<br>– по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств на энзоотичных по лептоспирозу территориях;<br>– по убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов;<br>– по отлову и содержанию безнадзорных животных.<br>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:<br>– сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные;<br>– по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения.<br>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; лица, выполняющие работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных территориях по лихорадке Ку.<br>Лица, работающие с живыми культурами возбудителей лихорадки Ку | Против лихорадки Ку | С 14 лет | Через 1 год |





| | | | |
|---|---|---|---|
| Лица, выезжающие за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы.<br>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 контингенты в очагах по эпидпоказаниям.<br>Лица, работающие с живыми культурами возбудителей брюшного тифа | Против брюшного тифа | С 3 мес в зависимости от вакцин | Через 3 года |
| Дети, подростки, взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококком А или С серогруппы.<br>Лица повышенного риска заражения (дети из ДДУ, 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 |
| Дети, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А.<br>Медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений.<br>Работники сферы обслуживания населения, прежде всего занятые в организациях общественного питания, по обслуживанию водопроводных и канализационных сооружений, оборудования и сетей.<br>Выезжающие в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны, а также контактным в очагах по эпидпоказаниям | Против вирусного гепатита А | С 3 лет | |
| Дети и взрослые, в семьях которых есть носитель HBsAg или больной хроническим гепатитом В.<br>Дети домов ребенка, детских домов и интернатов.<br>Дети и взрослые, регулярно получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе и онкогематологические больные. | Против вирусного гепатита В | В любом возрасте | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 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 | | | |
| 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 |
| 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 эпидобстановки на сопредельной территории (по решению Департамента Госсанэпиднадзора Минздрава России) | Против холеры | С 2 лет | Через 6 месяцев |

Примечание.

Прививки в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям проводятся вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкциями по их применению.

Инактивированные вакцины (кроме антирабических), применяемые в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, и инактивированные вакцины национального календаря профилактических прививок можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела.

# ПРИЛОЖЕНИЕ II

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН № 157-ФЗ ОТ 17.09.98 ОБ ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

**С изменениями от 22 августа 2004 г.**

Принят Государственной Думой 17 июля 1998 года.

Одобрен Советом Федерации 4 сентября 1998 года.

Настоящий Федеральный закон устанавливает правовые основы государственной политики в области иммунопрофилактики инфекционных болезней, осуществляемой в целях охраны здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ.

**Глава I. Общие положения. Статья 1. Основные понятия**

В целях настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

• **иммунопрофилактика инфекционных болезней** (далее — иммунопрофилактика) — система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней путем проведения профилактических прививок;

• **профилактические прививки** — введение в организм человека медицинских иммунобиологических препаратов для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням;

• **медицинские иммунобиологические препараты** — вакцины, анатоксины, иммуноглобулины и прочие лекарственные средства, предназначенные для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням;

• **национальный календарь профилактических прививок** — нормативный правовой акт, устанавливающий сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок;

• **поствакцинальные осложнения**, вызванные профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям (далее — поствакцинальные осложнения), — тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок;

• **сертификат профилактических прививок** — документ, в котором регистрируются профилактические прививки гражданина.

**Статья 2. Законодательство РФ в области иммунопрофилактики**

1. Законодательство Российской Федерации в области иммунопрофилактики состоит из настоящего Федерального закона, других федеральных законов и принимаемых в соответствии с ними иных нормативных правовых актов Российской Федерации, а также законов и иных нормативных правовых актов субъектов Российской Федерации.

2. Если международным договором Российской Федерации установлены иные правила, чем предусмотренные настоящим Федеральным законом, применяются правила международного договора.

**Статья 3. Сфера действия настоящего Федерального закона**

1. Действие настоящего Федерального закона распространяется на граждан и юридических лиц.

2. Иностранные граждане и лица без гражданства, постоянно или временно проживающие на территории Российской Федерации, пользуются правами и несут обязанности, которые установлены настоящим Федеральным законом.

## Глава II. Государственная политика в области иммунопрофилактики. Права и обязанности граждан при осуществлении иммунопрофилактики

**Статья 4. Государственная политика в области иммунопрофилактики**

1. Государственная политика в области иммунопрофилактики направлена на предупреждение, ограничение распространения и ликвидацию инфекционных болезней.

2. В области иммунопрофилактики государство гарантирует:

• доступность для граждан профилактических прививок;

• бесплатное проведение профилактических прививок, включенных в национальный календарь профилактических прививок, и профилактических прививок по эпидемическим показаниям в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения;





• социальную поддержку граждан при возникновении поствакцинальных осложнений;

• разработку и реализацию федеральных целевых программ и региональных программ;

• использование для осуществления иммунопрофилактики эффективных медицинских иммунобиологических препаратов;

• государственный контроль качества, эффективности и безопасности медицинских иммунобиологических препаратов;

• поддержку научных исследований в области разработки новых медицинских иммунобиологических препаратов;

• обеспечение современного уровня производства медицинских иммунобиологических препаратов;

• государственную поддержку отечественных производителей медицинских иммунобиологических препаратов;

• включение в государственные образовательные стандарты подготовки медицинских работников вопросов иммунопрофилактики;

• совершенствование системы статистического наблюдения;

• обеспечение единой государственной информационной политики;

• развитие международного сотрудничества.

3. Реализацию государственной политики в области иммунопрофилактики обеспечивают Правительство Российской Федерации и органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации.

**Статья 5. Права и обязанности граждан при осуществлении иммунопрофилактики**

1. Граждане при осуществлении иммунопрофилактики имеют право на:

• получение от медицинских работников полной и объективной информации о необходимости профилактических прививок, последствиях отказа от них, возможных поствакцинальных осложнениях;

• выбор государственных, муниципальных или частных организаций здравоохранения либо граждан, занимающихся частной медицинской практикой;

• бесплатные профилактические прививки, включенные в национальный календарь профилактических прививок, и профилактические прививки по эпидемическим показаниям в государственных и муниципальных организациях здравоохранения;

• медицинский осмотр, а при необходимости и медицинское обследование перед профилактическими прививками, получение квалифицированной помощи в государственных и муниципальных организациях здравоохранения при возникновении поствакцинальных осложнений в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи;

• социальную поддержку при возникновении поствакцинальных осложнений;

• отказ от профилактических прививок.

2. Отсутствие профилактических прививок влечет:

• запрет для граждан на выезд в страны, пребывание в которых в соответствии с международными медико-санитарными правилами либо международными договорами Российской Федерации требует конкретных профилактических прививок;

• временный отказ в приеме граждан в образовательные и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий;

• отказ в приеме граждан на работы или отстранение граждан от работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями.

Перечень работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок, устанавливается Правительством Российской Федерации.

3. При осуществлении иммунопрофилактики граждане обязаны:

• выполнять предписания медицинских работников;

• в письменной форме подтверждать отказ от профилактических прививок.





**Глава III. Финансовое обеспечение иммунопрофилактики**

**Статья 6. Финансовое обеспечение иммунопрофилактики**

Финансовое обеспечение противоэпидемических мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней, а также проведения профилактических прививок, включенных в Национальный календарь профилактических прививок, является расходным обязательством Российской Федерации.

Органы государственной власти субъектов Российской Федерации устанавливают расходные обязательства субъектов Российской Федерации по реализации мер в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней на территории субъектов Российской Федерации в пределах своих компетенций.

**Глава IV. Организационные основы деятельности в области иммунопрофилактики**

**Статья 8. Организационные основы деятельности в области иммунопрофилактики**

1. Осуществление иммунопрофилактики обеспечивают федеральный орган исполнительной власти в области здравоохранения, федеральный орган исполнительной власти, уполномоченный осуществлять санитарно-эпидемиологический надзор, органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации.

2. Осуществление иммунопрофилактики в Вооруженных Силах Российской Федерации, других войсках, воинских формированиях и органах, в которых законодательством Российской Федерации предусмотрена военная служба, обеспечивают военно-медицинские учреждения.

**Статья 9. Национальный календарь профилактических прививок**

1. Национальный календарь профилактических прививок включает профилактические прививки против гепатита В, дифтерии, коклюша, кори, краснухи, полиомиелита, столбняка, туберкулеза, эпидемического паротита. Указанные профилактические прививки проводятся всем гражданам Российской Феде-

рации в сроки, установленные Национальным календарем профилактических прививок.

2. Национальный календарь профилактических прививок утверждается федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения.

### Статья 10. Профилактические прививки по эпидемическим показаниям

1. Профилактические прививки по эпидемическим показаниям проводятся гражданам при угрозе возникновения инфекционных болезней, перечень которых устанавливает федеральный орган исполнительной власти в области здравоохранения.

2. Решения о проведении профилактических прививок по эпидемическим показаниям принимают главный государственный санитарный врач Российской Федерации, главные государственные санитарные врачи субъектов Российской Федерации.

3. Сроки и порядок проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям устанавливает федеральный орган исполнительной власти в области здравоохранения.

### Статья 11. Требования к проведению профилактических прививок

1. Профилактические прививки проводятся гражданам в государственных, муниципальных или частных организациях здравоохранения либо гражданами, занимающимися частной медицинской практикой, при наличии лицензий на соответствующие виды деятельности в области иммунопрофилактики.

2. Профилактические прививки проводятся с согласия граждан, родителей или иных законных представителей несовершеннолетних и граждан, признанных недееспособными в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

3. Профилактические прививки проводятся гражданам, не имеющим медицинских противопоказаний. Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок утверждается федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения.





4. Профилактические прививки проводятся в соответствии с требованиями санитарных правил и в порядке, установленном федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения.

### Статья 12. Требования к медицинским иммунобиологическим препаратам

1. Для иммунопрофилактики используются зарегистрированные в соответствии с законодательством Российской Федерации отечественные и зарубежные медицинские иммунобиологические препараты.

2. Медицинские иммунобиологические препараты, используемые для иммунопрофилактики, подлежат обязательной сертификации.

3. Отпуск гражданам медицинских иммунобиологических препаратов, используемых для иммунопрофилактики, производится по рецептам врачей аптечными организациями и организациями здравоохранения в порядке, установленном федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения.

### Статья 13. Хранение и транспортировка медицинских иммунобиологических препаратов

1. Хранение и транспортировка медицинских иммунобиологических препаратов осуществляются в соответствии с требованиями санитарных правил.

2. Контроль за хранением и транспортировкой медицинских иммунобиологических препаратов обеспечивают органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

### Статья 14. Государственный контроль медицинских иммунобиологических препаратов

Государственный контроль качества, эффективности и безопасности медицинских иммунобиологических препаратов, используемых для иммунопрофилактики, осуществляет федеральный орган, уполномоченный Правительством Российской Федерации на осуществление контроля медицинских иммунобиологических препаратов.

### Статья 15. Обеспечение медицинскими иммунобиологическими препаратами

Обеспечение государственных и муниципальных организаций здравоохранения медицинскими иммунобиологическими препаратами для проведения профилактических прививок, включенных в национальный календарь профилактических прививок, и профилактических прививок по эпидемическим показаниям осуществляют федеральный орган исполнительной власти в области здравоохранения и органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации.

### Статья 16. Особенности лицензирования видов деятельности в области иммунопрофилактики

1. Лицензирование видов деятельности в области иммунопрофилактики регулируется законодательством Российской Федерации о лицензировании.

2. Перечень дополнительных условий осуществления указанных видов деятельности определяется положением о лицензировании конкретных видов деятельности, утверждаемым Правительством Российской Федерации.

### Статья 17. Государственное статистическое наблюдение в области иммунопрофилактики

1. Сведения о профилактических прививках, поствакцинальных осложнениях, случаях отказа от профилактических прививок подлежат государственному статистическому учету.

2. Сведения о профилактических прививках, поствакцинальных осложнениях, случаях отказа от профилактических прививок подлежат регистрации в медицинских документах и сертификатах профилактических прививок.

Порядок регистрации профилактических прививок, поствакцинальных осложнений, оформления отказа от профилактических прививок, а также формы медицинских документов и сертификата профилактических прививок устанавливаются федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения.





## Глава V. Социальная поддержка граждан при возникновении поствакцинальных осложнений

### Статья 18. Право граждан на социальную поддержку при возникновении поствакцинальных осложнений

1. При возникновении поствакцинальных осложнений граждане имеют право на получение государственных единовременных пособий, ежемесячных денежных компенсаций, пособий по временной нетрудоспособности.

2. Финансовое обеспечение государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций является расходным обязательством Российской Федерации и осуществляется органами социальной защиты населения в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

Выплаты пособий по временной нетрудоспособности производятся из средств государственного социального страхования.

### Статья 19. Государственные единовременные пособия

1. При возникновении поствакцинального осложнения гражданин имеет право на получение государственного единовременного пособия в размере 100 минимальных размеров оплаты труда, установленных законодательством Российской Федерации на день осуществления выплаты указанного пособия.

Перечень поствакцинальных осложнений, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий, утверждается Правительством Российской Федерации по представлению федерального органа исполнительной власти в области здравоохранения.

2. В случае смерти гражданина, наступившей вследствие поствакцинального осложнения, право на получение государственного единовременного пособия в размере 300 минимальных размеров оплаты труда, установленных законодательством Российской Федерации на день осуществления выплаты указанного пособия, имеют члены его семьи.

**Статья 20. Ежемесячные денежные компенсации**

Гражданин, признанный инвалидом вследствие поствакцинального осложнения, имеет право на получение ежемесячной денежной компенсации в размере 10 минимальных размеров оплаты труда, установленных законодательством Российской Федерации на день осуществления выплаты указанной компенсации.

**Статья 21. Пособия по временной нетрудоспособности**

Гражданин, у которого временная нетрудоспособность связана с поствакцинальным осложнением, имеет право на получение пособия по временной нетрудоспособности в размере 100 процентов среднего заработка независимо от непрерывного стажа работы. Один из родителей либо иной законный представитель несовершеннолетнего имеет право на получение пособия по временной нетрудоспособности за все время болезни несовершеннолетнего, связанной с поствакцинальным осложнением, в размере 100 процентов от среднего заработка независимо от непрерывного стажа работы.

**Глава VI. Заключительные положения**

**Статья 22. Ответственность за нарушение настоящего Федерального закона**

Нарушение настоящего Федерального закона влечет ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

**Статья 23. Вступление в силу настоящего Федерального закона**

1. Настоящий Федеральный закон вступает в силу со дня его официального опубликования.

2. Президенту Российской Федерации и Правительству Российской Федерации привести свои нормативные правовые акты в соответствие с настоящим Федеральным законом в трехмесячный срок со дня его вступления в силу.

Президент Российской Федерации Б.Н. Ельцин





## О внесении изменений в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (от 17.09.98 № 157-ФЗ)

В целях защиты прав и свобод граждан Российской Федерации на основе разграничения полномочий между федеральными органами государственной власти и органами государственной власти субъектов Российской Федерации, оптимизации деятельности территориальных органов федеральных органов исполнительной власти, а также с учетом закрепленных Конституцией Российской Федерации и федеральными законами вопросов местного самоуправления принят Федеральный закон № 122-ФЗ от 22 августа 2004 г. «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утративших силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации».

**Настоящий закон вступает в силу с 01.01.2005 г.**

В числе 152 федеральных законов внесены следующие изменения в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

В статьях 4, 5, 18 главы 5 (социальная защита граждан при возникновении поствакцинальных осложнений) слово «защита» заменена понятием «поддержка».

Раздел статьи 5 «Права и обязанности граждан при осуществлении иммунопрофилактики» в части «бесплатного медицинского осмотра и медицинского обследования перед профилактическими прививками» изложен в следующей редакции: «медицинский осмотр, а при необходимости и медицинское обследование перед профилактическими прививками, получение квалифицированной помощи в государственных и муниципальных организациях здравоохранения при возникновении поствакцинальных осложнений в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи».

Абзац этой статьи «бесплатное лечение в государственных и муниципальных организациях здравоохранения при возникновении поствакцинальных осложнений» признан утратившим силу.

Наименование главы III «Финансирование иммунопрофилактики» заменено словами «Финансовое обеспечение» и статья 6 изложена в следующей редакции: «Финансовое обеспечение противоэпидемических мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней, а также проведения профилактических прививок, включенных в Национальный календарь профилактических прививок, является расходным обязательством Российской Федерации.

Органы государственной власти субъектов Российской Федерации устанавливают расходные обязательства субъектов Российской Федерации по реализации мер в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней на территории субъектов российской Федерации в пределах своих компетенций».

**Статья 7. «Поставки медицинских иммунобиологических препаратов» признана утратившей силу**

В главу 4 «Организационные основы деятельности в области иммунопрофилактики» внесены следующие изменения.

Пункт 1 статьи 8 изложен в следующей редакции: «Осуществление иммунопрофилактики обеспечивают федеральный орган исполнительной власти в области здравоохранения, федеральный орган исполнительной власти, уполномоченный осуществлять санитарно-эпидемиологический надзор, органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации».

В статье 13 «Хранение и транспортировка медицинских иммунобиологических препаратов» в пункте 2 слова «осуществляют органы и учреждения государственной санитарно-эпидемиологической службы» изложены в следующей редакции: «Контроль за хранением и транспортировкой медицинских иммунобиологических препаратов обеспечивают органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор».

В новой редакции статьи 15 «Обеспечение медицинскими иммунобиологическими препаратами» слова «исполнительный орган в области здравоохранения субъектов Российской Федерации» заменены словами «управления здравоохранением субъектов Российской Федерации».





Пункт 2 статьи 18 изложен в следующей редакции : «Финансовое обеспечение государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций является расходным обязательством Российской Федерации и осуществляется органами социальной защиты населения в порядке, установленном Правительством Российской Федерации».

Второе предложение статьи 19 «Государственные единовременные пособия» — «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» исключено.

# ПРИЛОЖЕНИЕ III

## Постоянные и временные противопоказания при введении вакцин календаря прививок

| Название вакцин | Постоянные (абсолютные) противопоказания | Временные (относительные) противопоказания | Возможные сроки 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 заболевания 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 туберкулинонегативным детям |
| 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 введениея препарата в зависимости от его дозы. Через 6 месяцев 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 вырожденные 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 3 мес после введения препарата |
| Полиомиелитная (живая) вакцина | Первичные иммунодефициты. ВИЧ-инфекция. Злокачественные заболевания 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 на АДС-анатоксин.

**Сильная общая реакция — повышение температуры выше 40 ° С и развитие анафилаксии, а в месте введения вакцины — отек, гиперемия диаметром 8 см.

# ПРИЛОЖЕНИЕ IV

## 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. Ответственным за организацию и проведение профилактических прививок является 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 используются вакцины, зарегистрированные в РФ, 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 профилактический прививке.

6. Перед проведением профилактической прививки проводятся медицинский осмотр для исключения острого заболевания, обязательная термометрия. В медицинской документации производится соответствующая 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 проводятся 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 должны иметься 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 БЦЖ-вакцины 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 ПРОВОДЯТСЯ.

13. Профилактические прививки проводятся медицинскими работниками, обученными правилам организации и техники проведения прививок, а также приемам неотложной помощи в случае развития постпрививочных реакций и осложнений.

14. Семинары для врачей и средних медицинских работников по теории иммунизации и технике проведения профилактических прививок с обязательной сертификацией должны проводиться территориальными органами управления здравоохранения не реже 1 раза в год.

15. После проведения профилактической прививки должно быть обеспечено медицинское наблюдение в течение срока, определенного инструкцией по применению соответствующего вакцинного препарата.

16. Запись о проведенной прививке делается 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), в сертификате о профилактических прививках (ф. 156/у-93). При этом указываются необходимые сведения: вид препарата, доза, серия, контрольный номер. В случае использования импортного препарата вносится 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 V

## УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ СП 3.3.2. 028 - 95

**УТВЕРЖДЕНЫ**
**Постановлением Госкомсанэпиднадзора России**
**от 24.05.95 № 6**
**Дата введения: с момента утверждения**

## 3.3.2. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

## УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

## САНИТАРНЫЕ ПРАВИЛА СП 3.3.2. 028 - 95

1. Разработано ГИСК им. Л.А. Тарасевича (Бектимиров Т.А., Воробьева М.С., Медуницын Н.В.), Центральным институтом эпидемиологии (Литвинов С.К., Имамкулиев К.Д., Зетилова Л.П.) и Госкомсанэпиднадзором России (Ясинский А.А., Садовникова В.Н.).

2. Утверждено и введено в действие Постановлением Госкомсанэпиднадзора России от 24.05.95 № 6.

3. Введено в действие впервые в качестве самостоятельного нормативного документа с целью обеспечения бесперебойного функционирования системы «холодовой цепи». Действие настоящего документа не отменяет и не противоречит требованиям раздела 17 Санитарных правил «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества. СП 3.3.2.015-94».

### Закон РСФСР «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»

«Санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы (далее — санитарные правила) — нормативные акты, устанавливающие критерии безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды его обитания и требования к обеспечению благоприятных условий его жизнедеятельности.

Санитарные правила обязательны для соблюдения всеми государственными органами и общественными объединениями, предприятиями и иными хозяйствующими субъектами, организациями и учреждениями независимо от их подчиненности и форм собственности, должностными лицами и гражданами» (статья 3).

«Санитарным правонарушением признается посягающее на права граждан и интересы общества противоправное, виновное (умышленное или неосторожное) деяние (действие или бездействие), связанное с несоблюдением санитарного законодательства РСФСР, в том числе действующих санитарных правил...

Должностные лица и граждане РСФСР, допустившие санитарное правонарушение, могут быть привлечены к дисциплинарной, административной и уголовной ответственности» (статья 27).

## 1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящие санитарные правила включают комплекс требований к транспортированию и хранению медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП), обеспечивающий сохранность их исходного качества на всех уровнях «холодовой цепи».

Положения настоящего документа распространяются на предприятия, производящие МИБП, независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности, санитарно-эпидемиологические и лечебно-профилактические учреждения, где хранятся и используются иммунобиологические препараты.

Настоящие санитарные правила выделены в самостоятельный нормативный документ в связи с необходимостью обеспечения бесперебойного функционирования системы «холодовой цепи» большим числом предприятий и учреждений, транспортирующих, хранящих и использующих МИБП. Требования настоящих





санитарных правил не вступают в противоречие с требованиями санитарных правил «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества. СП 3.3.2.015-94» (раздел 17), а лишь направлены на более полный охват всех предприятий и учреждений, ответственных за их выполнение.

## 2. НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Закон РСФСР «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 19 апреля 1991 г.
- «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г.
- «Положение о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 5 июня 1994 г. № 625.
- Санитарные правила «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества. СП 3.3.2.015-94».
- Руководство «Общие требования к построению, изложению и оформлению санитарно-гигиенических и эпидемиологических нормативных и методических документов. Р1.1.004-94», утвержденное Госкомсанэпиднадзором России от 9 февраля 1994 г.

## 3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

3.1. Настоящие Правила регламентируют требования к организации транспортирования и хранения МИБП. Правила содержат общие требования ко всей группе медицинских иммунобиологических препаратов. Особенности транспортирования и хранения МИБП, не укладывающиеся в настоящие правила, более детально представляются в документации на эти препараты (фармстатьи, регламенты производства).

3.2. Предприятия-изготовители, лечебно-профилактические и санитарно-эпидемиологические учреждения, хранящие и использующие МИБП, несут ответственность за соблюдение режима «холодовой цепи».

## 4. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

4.1. Медицинские иммунобиологические препараты (МИБП). Лекарственные средства, предназначены для иммунопрофилактики, иммунотерапии и диагностики инфекционных и неинфекционных болезней и аллергических состояний. Такими препаратами являются вакцины, анатоксины, бактериофаги, эубиотики, иммуноглобулины, сыворотки, диагностические препараты, аллергены, питательные среды.

4.2. Качество продукции (препарата). Совокупность свойств продукции, обусловливающих ее способность удовлетворять определенные потребности в соответствии с ее назначением.

4.3. Холодовая цепь — это бесперебойно функционирующая система, обеспечивающая оптимальный температурный режим хранения и транспортирования медицинских иммунобиологических препаратов на всех этапах пути их следования от предприятия-изготовителя до вакцинируемого.

4.4. Термоконтейнер представляет собой ящик, изготовленный из термоизолирующего материала (полистирола или полиуретана), с плотно закрывающейся крышкой из того же материала. Размеры термоконтейнера могут варьировать.

4.5. Хладоэлемент представляет собой пластмассовую емкость прямоугольной формы, герметически закрывающуюся пробкой. Наполненные до определенной метки водой и замороженные в течение суток до их помещения в термоконтейнер хладоэлементы создают в нем определенную температуру. Хладоэлементы имеют объем от 0,3 до 0,6 л.

## 5. УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ И ХРАНЕНИЯ

5.1. При транспортировании и хранении МИБП должны быть соблюдены условия, обеспечивающие сохранность их исходного качества; препараты должны быть предохранены от воздействия изменяемой температуры окружающей среды, от повреждения упаковок, расплескивания и т.д.

5.2. Транспортирование и хранение должны осуществляться при определенных температурных условиях в системе «холодовой цепи».

5.3. Оптимальной для транспортирования и хранения МИБП является температура в пределах от 0 до 8 °С. В случае необходимости длительного хранения живых вирусных вакцин (против кори, паротита и полиомиелита) рекомендуется их содержание в замороженном виде, то есть при температуре минус 20 °С. Не допускается замораживание адсорбированных препаратов (вакцин АДС, АКДС и др.). При определении режима хранения и транспортирования других вакцин следует руководствоваться инструкциями, которые прилагаются к препарату.





5.4. Основными компонентами холодовой цепи являются:

- специально обученный персонал, обеспечивающий обслуживание холодильного оборудования, правильное хранение вакцин и снабжение ими нижестоящих структурных подразделений;
- холодильное оборудование, предназначенное для хранения и транспортирования вакцин в оптимальных температурных условиях;
- механизм контроля за соблюдением требуемого температурного режима на всех этапах холодовой цепи.

5.5. В системе холодовой цепи имеются следующие уровни:

1-й уровень — предприятие-изготовитель МИБП;

2-й уровень — республиканские, краевые, областные аптечные склады и склады ЦГСЭН;

3-й уровень — городские и районные (городские и сельские) аптечные склады или склады ЦГСЭН;

4-й уровень — лечебно-профилактические учреждения (участковые больницы, амбулатории, детские поликлиники, родильные дома, фельдшерско-акушерские пункты и др.).

5.6. На всех уровнях холодовой цепи должна проводиться регистрация поступления и дальнейшего отправления МИБП в нижестоящие учреждения с указанием наименования препарата, его количества и серии, срока годности, даты поступления (отправления), условий хранения и транспортирования, показателей термоиндикаторов, ф. и о. ответственного работника. Кроме того, на всех уровнях холодовой цепи необходимо регулярно (не реже 2 раз в сутки) в специальном журнале отмечать температуру, при которой хранится тот или иной препарат, с указанием лица, ответственного за эту работу.

5.7. На всех этапах холодовой цепи должны работать специально назначенные специалисты с четким определением их слу-

жебных обязанностей в соответствии с занимаемой должностью и объемом работы.

5.8. В каждом учреждении, где хранятся иммунобиологические препараты, независимо от их количества, должен быть план экстренных мероприятий на случай возникновения нарушений в «холодовой цепи», утвержденный его руководителем.

5.9. При хранении вакцин следует соблюдать ряд общих правил:

• вакцина (вакцины) должна располагаться таким образом, чтобы к каждой ее упаковке был доступ охлажденного воздуха;

• вакцина (вакцины) должна располагаться так, чтобы препарат, имеющий меньший срок годности, использовался в первую очередь;

• в холодильниках (при температуре от 0 до 8 °С) следует хранить БЦЖ и другие неадсорбированные и адсорбированные вакцины. Живые вакцины, которые согласно инструкции по применению требуют хранения в замороженном состоянии, должны храниться в морозильной камере при температуре минус 20 °С. Для таких препаратов допускается временное, не более 48 ч, повышение температуры от 0 до 8 °С при транспортировании.

5.10. При невыполнении требований санитарных правил на том или ином уровне холодовой цепи получатель имеет право потребовать составления соответствующего акта и либо отказаться от получения вакцины (в случае грубого нарушения режима хранения или транспортирования), либо потребовать проверки ее качества за счет направляющей стороны. Ответственность за соблюдение режима хранения вакцин у потребителя лежит на специалистах, которые отвечают за это в соответствии с должностными обязанностями.

5.11. Первый уровень холодовой цепи.

Первым уровнем холодовой цепи является предприятие-изготовитель.

На этом уровне МИБП до отправки должны храниться: живые вирусные вакцины (коревая, паротитная, полиомиелитная, и др.) при температуре не выше минус 20 °С, то есть в замороженном виде;

другие вакцины и иммунобиологические препараты при температуре от 0 до 8 °С (согласно инструкции по их применению).





Для хранения МИБП на этом уровне в зависимости от вида и количества препарата могут использоваться морозильные и холодильные камеры, морозильники и холодильники, холодильные шкафы. Для заготовки необходимого количества хладоэлементов используются морозильники.

Отправка МИБП должна осуществляться в термоконтейнерах в сопровождении соответствующего термоиндикатора (Введено в действие с 01.01.95 Санитарными правилами СП 3.3.2.015-94.) или авторефрижераторным транспортом при температуре от 0 до 8 °С, контроль которой обеспечивается прилагаемым термоиндикатором.

Для защиты от повреждений термоконтейнер помещается в картонную коробку, на которую наносится цветная этикетка: «Вакцина! Срочный груз!», «Боится замораживания!». Температура в термоконтейнерах должна сохраняться в течение минимум 48 ч в пределах от 0 до 8 °С при температуре окружающей среды 43 °С.

Особенности конструкции и использования термоконтейнеров, хладоэлементов подробно изложены в утвержденных Госкомсанэпиднадзором России инструкциях, прилагаемых к этим изделиям.

Предприятие-изготовитель должно всегда иметь достаточный запас термоконтейнеров с хладоэлементами и термоиндикаторов.

Предприятие-изготовитель должно отправлять вакцины таким образом, чтобы срок их годности позволял использовать препараты в течение по крайней мере 3 мес с момента их поступления в аптечные склады и склады ЦГСЭН республиканского, краевого и областного уровней.

Отправка МИБП должна осуществляться через ближайшие аэропорт или железнодорожную станцию, куда они, помещенные в термоконтейнер, должны доставляться крытым автотранспортом в условиях, исключающих механическое повреждение и воздействие неблагоприятных температурных факторов.

Продолжительность транспортирования от предприятия-изготовителя до 2-го уровня холодовой цепи не должна превышать 48 ч. Запрещается отправка вакцины транспортом, прибытие ко-

торого в пункт назначения приходится на нерабочие дни, за исключением случаев, когда заказчик письменно гарантирует получение вакцины в такие дни.

Получатель МИБП должен быть заблаговременно (не менее чем за 2 сут) информирован о прибытии препарата (телеграфом, телефоном или факсимильной связью). При этом информация должна содержать следующие данные: наименование препарата, его количество, номер серии, срок годности, номер авиарейса или поезда, дата отправки и получения, фамилия, должность и телефон отправителя.

Соответствующее транспортное агентство должно предоставлять транспортированию вакцин и других иммунобиологических препаратов наиболее благоприятные условия, включая сокращение сроков отправки и доставки, исключение воздействия неблагоприятных физических и термических факторов как в период нахождения препаратов в аэропорту (железнодорожной станции), в том числе и транзитом, так и в период их транспортирования.

В случае задержки отправления МИБП следует поместить в холодильные камеры или шкафы, если такие имеются в аэропорту (железнодорожной станции). В случае отсутствия таковых и при значительной задержке отправки (до 12 ч и более) препараты необходимо вернуть на предприятие-изготовитель по договоренности с последним.

Получатель вакцин должен заблаговременно согласовать с соответствующим транспортным агентством на месте процедуру получения груза непосредственно с борта самолета или вагона поезда.

Доставка МИБП до аптечного склада 2-го уровня холодовой цепи осуществляется в максимально сжатые сроки.

Транспортирование осуществляется в строгом соответствии с сопроводительными документами.

5.12. Второй уровень холодовой цепи: республиканские, краевые и областные аптечные склады или склады ЦГСЭН.

При получении МИБП из аэропорта (железнодорожной станции) или доставке их авторефрижераторным транспортом необходимо немедленно поместить груз в холодильную камеру, где





произвести разгрузку термоконтейнеров. При этом необходимо проверить показатели соответствующих термоиндикаторов и внести в них необходимые записи, а также занести все регламентированные данные в журнал получения и отправки вакцин.

Освободившиеся термоконтейнеры обратно на предприятия не направляются. Они либо уничтожаются, либо используются на месте по усмотрению лица, ответственного за холодовую цепь.

На этом уровне холодовой цепи все препараты хранятся в холодильной камере, холодильных шкафах или холодильниках при температуре от 0 до 8 °С. В случаях, когда возникает необходимость хранения препаратов более 3 мес, живые вирусные вакцины рекомендуется хранить в пределах срока годности в замороженном состоянии, то есть в морозильных камерах и морозильниках.

Лицо, ответственное за холодовую цепь на этом уровне, должно иметь заранее согласованный с нижестоящими структурами четкий план снабжения вакцинами соответствующих учреждений районного и городского уровня (3-й уровень холодовой цепи). На 2-м уровне холодовой цепи, то есть на уровне аптечных складов республиканского, краевого и областного уровней и складов ЦГСЭН, транспортирование вакцин и других иммунобиологических препаратов также должно осуществляться в термоконтейнерах.

Аптечный склад или склад ЦГСЭН этого уровня должен всегда иметь достаточный запас замороженных хладоэлементов и резервный запас термоконтейнеров для транспортирования вакцин и других иммунобиологических препаратов в учреждения 3-го уровня холодовой цепи.

Загрузка вакцины (вакцин) в термоконтейнер(ы) должна осуществляться в холодильной камере. В исключительных случаях загрузка может производиться при комнатной температуре, но в предельно сжатые сроки (не более 5–10 мин).

Лицо, ответственное за холодовую цепь на этом уровне, осуществляет контроль функционирования холодовой цепи на 3-м уровне.

5.13. Третий уровень холодовой цепи: городские и районные (сельские и городские) аптечные склады или склады ЦГСЭН.

Все виды МИБП на этом уровне должны храниться при температуре в пределах от 0 до 8 °С.

Для хранения вакцины на этом уровне холодовой цепи аптечные склады должны располагать холодильниками или холодильными шкафами с достаточным полезным объемом, позволяющим хранить необходимое для обслуживаемой территории количество вакцин. Кроме того, для замораживания необходимого количества хладоэлементов необходим(ы) морозильник(и).

Необходимо иметь достаточное количество термоконтейнеров для транспортирования необходимого количества вакцин из аптечного склада республики, края или области, а в случае необходимости и в некоторые учреждения, осуществляющие вакцинопрофилактику. В последнем случае использованный термоконтейнер должен быть возвращен вместе с хладоэлементами владельцу (городской или районный аптечный склад).

Транспортирование МИБП с высшего уровня холодовой цепи в городской или районный аптечный склад осуществляется авто- или другим доступным видом транспорта в термоконтейнерах.

Разгрузка поступивших или загрузка отправляемых МИБП в термоконтейнер(ы) осуществляется в максимально сжатые сроки, не превышающие 5–10 мин. При этом следует фиксировать и регистрировать показатели термоиндикаторов, если они используются.

Лицо, ответственное за холодовую цепь на этом уровне, должно вести строгий учет поступлений и отравлений МИБП, регулярно фиксировать показатели температурного режима на складе, показатели термоиндикаторов.

Лицо, ответственное за холодовую цепь на этом уровне, контролирует функционирование холодовой цепи в учреждениях, осуществляющих вакцинопрофилактику

5.14. Четвертый уровень холодовой цепи: лечебно-профилактические учреждения, осуществляющие вакцинопрофилактику.

Все виды препаратов должны храниться на этом уровне в холодильной камере при температуре от 0 до 8 °С в строгом соответствии с инструкциями по их применению.

Растворитель для вакцин должен храниться также в холодильнике(ах), чтобы в случае подготовки вакцины к применению не





вызвать повышения температуры последней. В морозильном отделении необходимо иметь запас замороженных хладоэлементов. Длительность хранения вакцины на этом уровне холодовой цепи не должна превышать 1 мес.

На этом уровне холодовой цепи необходимо иметь холодильники, предназначенные только для хранения вакцин и других иммунобиологических препаратов. Хранение в них иных препаратов или предметов не допускается. Тип холодильника определяется, исходя из полезного объема его холодильной камеры и количества необходимых МИБП для населения обслуживаемой территории.

Учреждение должно иметь достаточное количество термоконтейнеров для транспортирования МИБП из городского или районного аптечного склада или складов ЦГСЭН, а также для проведения вакцинации на выезде. Объем термоконтейнеров зависит от объема проводимой данным учреждением работы по вакцинации населения соответствующей территории. Необходимо также иметь достаточное количество хладоэлементов. Транспортирование МИБП осуществляется авто- или другим видом транспорта. Разгрузка или загрузка термоконтейнеров должна осуществляться максимально быстро, не более 5–10 мин.

Лицо, ответственное за холодовую цепь на этом уровне, должно вести строгий учет поступления и расхода вакцин и других иммунобиологических препаратов, фиксировать показатели температурного режима хранения препаратов и показатели термоиндикаторов.

# ПРИЛОЖЕНИЕ VI

**Содержание внеочередного донесения о поствакцинальном осложнении**

Диагноз: поствакцинальное осложнение _____
Основные проявления: тяжелые аллергические, со стороны нервной системы, прочие
(указать основные симптомы) _____
Какой препарат введен _____ Дата введения_____
Изготовитель_____
Серия_____ Дата выпуска _____ Срок годности_____
ЛПУ (место нахождения) _____
Дата обращения в ЛПУ «___»_____200 г. Диагноз _____
Дата установления диагноза _____
Фамилия, имя, отчество _____ Пол _____
Дата рождения (возраст) _____
Адрес места жительства _____
Где работает _____ Школа _____
Детское учреждение _____
Дата госпитализации «_____» _____200 г.
Диагноз при госпитализации _____
Дополнительные сведения _____
Информацию передал (должность, фамилия, телефон) _____
_____
Дата извещения «_____» _____200 г.



**АКТ**
**Расследования осложнений после вакцинации**

Направившее учреждение (адрес) _____
Фамилия, имя, отчество _____
Год рождения _____
Место работы (детское учреждение) _____
Домашний адрес _____
**Сведения о препарате**
Наименование препарата _____Серия _____
Дата выпуска _____ Срок годности _____
Предприятие-изготовитель _____
Препарат получен в количестве _____Дата получения _____
Условия и температурный режим хранения в обл. (гор., край) центре санэпиднадзора _____
Нарушения процедуры вакцинации (метод введения, дозировки, условия хранения вскрытой ампулы и т.п.) _____
Число лиц, привитых данных серией в районе (обл.) или число использовавших доз препарата _____
Наличие у привитых необычных реакций на вакцинацию _____
Сведения о состоянии здоровья привитого
Дата вакцинации _____ кем осмотрен перед прививкой (врачом, фельдшером, медсестрой); _____
Температура перед вакцинацией _____
Индивидуальные особенности (недоношенность, родовая травма, черепная травма, предшествовавшая терапия кортикостероидами и пр.) _____
Перенесенные заболевания (для детей первых 3 лет жизни с указанием даты и продолжительности болезни); указать дату и длительность последнего заболевания _____
Заболевания аллергического характера (в том числе реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты) _____
_____
Наличие судорог, в анамнезе у привитого, у его родителей, братьев и сестер, при высокой температуре или без нее, как давно
_____

Проведение прививки с указанием дат введения препарата:
БЦЖ _____АКДС _____ АДС _____
Полиовакцина _____ Коревая _____
Паротитная _____ Прочие _____
Наблюдались ли у привитого или близких родственников необычные реакции на прививки (какие, характер реакций)
_____
Дополнительные данные (контакт с инфекционным больным, в семье, учреждении, переохлаждение и др.) _____
Клиническое течение
Дата заболевания _____
Дата обращения _____
Жалобы _____
Объективно: симптомы местной и общей реакции, диагноз
_____
_____
_____
Дата и место госпитализации _____
Течение заболевания (кратко) _____
Заключительный диагноз: основной _____
Осложнения _____
Сопутствующие заболевания _____
Дата выписки _____ Исход _____
Остаточные явления _____
В случае смерти: дата _____
Патологоанатомический диагноз _____
**Заключение комиссии о причинах осложнения**
_____
Должности и подписи членов комиссии
Дата обследования «_____» _____200 г.
Внеочередное донесение послано по телефону,
телеграфу _____ дата

# ПРИЛОЖЕНИЕ VII

## ПЕРЕЧЕНЬ
### зарубежных вакцин и иммуноглобулинов, зарегистрированных в Российской Федерации

| Наименование препарата | Фирма-производитель, страна |
|---|---|
| **Вакцины** | |
| **Энджерикс В**<br>рекомбинантная вакцина против гепатита В | «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия |
| **Флюарикс**<br>Инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа | «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия |
| **Приорикс**<br>Живая вакцина против кори, паротита и краснухи | «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия |
| **Эрвевакс**<br>Живая аттенуированная вакцина штамм RA 27/3 против краснухи | «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия |
| **Хаврикс 1440**<br>Инактивированная вакцина против вирусного гепатита А (для взрослых) | «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия |
| **Хаврикс 720**<br>Инактивированная вакцина против вирусного гепатита А (для детей) | «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия |
| **Рувакс**<br>Живая гиператтенуированная вакцина для профилактики кори | «Санофи Пастер», Франция |
| **Рудивакс**<br>Живая вакцина для профилактики краснухи | «Санофи Пастер», Франция |
| **Полио сэбин веро**<br>Живая трехвалентная вакцина для профилактики полиомиелита | «Санофи Пастер», Франция |
| **Имовакс полио**<br>Инактивированная трехвалентная вакцина для профилактики полиомиелита | «Санофи Пастер», Франция |
| **Тетракок 05**<br>Адсорбированная вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита | «Санофи Пастер», Франция |
| **Д.Т. вакс**<br>Адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка | «Санофи Пастер», Франция |

| | |
|---|---|
| **Имовакс ДТ адюльт**<br>Адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка для ревакцинации взрослых | «Санофи Пастер», Франция |
| **Акт-хиб**<br>Вакцина для профилактики гемофильной инфекции типа b | «Санофи Пастер», Франция |
| **Тифим-ви**<br>Полисахаридная брюшнотифозная вакцина | «Санофи Пастер», Франция |
| **Ваксигрип**<br>Инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа | «Санофи Пастер», Франция |
| **Менинго А+С**<br>Полисахаридная вакцина менингококковая А+С | «Санофи Пастер», Франция |
| **Аваксим**<br>Инактивированная вакцина для профилактики гепатита А | «Санофи Пастер», Франция |
| **Пневмо 23**<br>Поливалентная пневмококковая вакцина | «Санофи Пастер», Франция |
| **Эувакс В**<br>Рекомбинантная вакцина для профилактики гепатита В | «Санофи Пастер», Франция производство «LG Кемикал ЛТД», Корея |
| **Агриппал С1**<br>Инактивированная субъединичная вакцина для профилактики гриппа | «Кайрон Беринг ГмБХ и К°», Германия |
| **Бегривак**<br>Инактивированная вакцина для профилактики гриппа | «Кайрон Беринг ГмБХ и К°», Германия |
| **Рабипур**<br>Антирабическая вакцина для людей | «Кайрон Беринг ГмБХ и К°», Германия |
| **Энцепур**<br>Инактивированная вакцина против клещевого энцефалита | «Кайрон Беринг ГмБХ и К°», Германия |
| **H-B-Vax II**<br>Рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В | «Мерк Шарп Доум», Нидерланды |
| **MMR-II**<br>Живая вакцина против кори, паротита, краснухи | «Мерк Шарп Доум», Нидерланды |
| **Вакта**<br>Инактивированная вакцина против гепатита А | «Бакстер», Австрия |
| **Фсме-иммун инжект**<br>Инактивированная вакцина клещевого энцефалита | «Эбер Биотек», Куба |





| | |
|---|---|
| **Эбербиовак**<br>Рекомбинантная вакцина против гепатита В | «Институт сывороток», Индия |
| **Инфлювак**<br>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 |
| **Шан вак В**<br>Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная | «Шанта Биотехника», Индия |

Иммуноглобулины

| | |
|---|---|
| **Биавен В.И.**<br>(иммуноглобулин человека нормальный) | «Фарма Биаджини», Италия |
| **Вигам-С**<br>(иммуноглобулин человека нормальный) | «Био Продактс Лаборатории», Великобритания |
| **Вигам-ликвид**<br>(иммуноглобулин человека нормальный сухой) | «Био Продактс Лаборатории», Великобритания |
| **Гистаглобин триплекс**<br>(иммуноглобулин человека 36 мг + гистамина дигидрохлорид 0,00045 мг) | «Биобазал», Швейцария |
| **Гистаглобин**<br>(иммуноглобулин человека 12 мг + гистамина дигидрохлорид 0,00015 мг) | «Биобазал», Швейцария |
| **Гепатект**<br>(иммуноглобулин против гепатита В человека) | «Биотест Фарма», Германия |
| **Интраглобин**<br>(иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения) | «Биотест Фарма», Германия |
| **Пентаглобин**<br>(иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения | «Биотест Фарма», Германия |
| **Цитотект**<br>(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**<br>(иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения) | «Октафарма», Австрия |
| **Фсме-булин**<br>(иммуноглобулин человеческий против клещевого энцефалита) | «Бакстер», Австрия |

| | |
|---|---|
| **Хумаглобин** (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения) | «Хуман», Венгрия |
| **Гаммаглобулин хуман** 16% раствор (иммуноглобулин человека нормальный) | «Хуман», Венгрия |
| **Сандоглобулин** (иммуноглобулин человека дл внутривенного введения) | Центральная лаборатория службы переливания крови Швейцарского Красного Креста для «Новартис фарма», Швейцария |



# *Контрольные тесты*

## Тесты к главе 1

**Выберите один или несколько ответов**

1. Детям с судорогами в анамнезе противопоказана вакцина:
   **а)** АКДС
   **б)** АДС
   **в)** корсвая
   **г)** полиомиелитная
2. Все вакцины, положенные по возрасту, можно ввести здоровому ребенку одновременно в разные части тела:
   **а)** да
   **б)** нет
3. Гиперплазия вилочковой железы является противопоказанием к вакцинации АКДС:
   а) да
   б) нет
4. Существуют абсолютные противопоказания для вакцинации детей:
   а) да
   б) нет
5. Абсолютное противопоказание к введению всех вакцин:
   а) врожденный иммунодефицит
   б) ВИЧ-инфекция
   **в)** бронхиальная астма
   **г)** анафилактическая реакция на предыдущее введение данной вакцины
   **д)** прогрессирующее заболевание нервной системы

6. При проведении противошоковых мероприятий при анафилактической реакции на вакцину начальная доза 0,1% раствора адреналина для детей составляет:
   а) 0,1 мл на год жизни ребенка
   б) 0,01 мл на килограмм массы тела
   в) 0,3 мл независимо от возраста
7. МИБП следует хранить
   а) при температуре от 0 до 8 °С
   б) от 0 до 10 °С
8. ВИЧ-инфекция является противопоказанием для иммунизации живыми вакцинами:
   а) да
   б) нет
9. Более длительный иммунный ответ получают при введении вакцин:
   а) живых
   б) инактивированных
10. Ребенку с первичным иммунодефицитом можно вводить вакцины:
    а) АКДС
    б) коревую
    в) живую полиомиелитную
    г) убитую полиомиелитную
    д) паротитную
11. Ребенку с врожденным иммунодефицитом противопоказаны вакцины:
    а) коревая
    б) паротитная
    в) АКДС
    г) полиомиелитная живая
    д) рекомбинантная против гепатита В
12. Ребенка, больного бронхиальной астмой, следует прививать:
    а) в период ремиссии
    б) на фоне гипоаллергенной диеты
    в) на фоне противорецидивной терапии
13. Детям, длительно получающим кортикостероиды, противопоказаны вакцины:
    а) АКДС
    б) коревая
    в) паротитная
    г) полиомиелитная живая
    д) полиомиелитная инактивированная





14. Детям, больным ВИЧ-инфекцией, противопоказаны вакцины:
    а) БЦЖ
    б) полиомиелитная живая
    в) паротитная
    г) АКДС
    д) полиомиелитная инактивированная
    е) рекомбинантная против гепатита В
15. Ребенку, страдающему агаммаглобулинемией, нельзя вводить вакцины:
    а) полиомиелитная инактивированная
    б) АКДС
    в) паротитная
    г) полиомиелитная живая
16. Ребенку, получающему лучевую терапию, нельзя вводить вакцины:
    а) АКДС
    б) полиомиелитная живая
    в) рекомбинантная вакцина против гепатита В
    г) коревая
17. Пути введения вакцин:
    а) внутримышечный
    б) подкожный
    в) внутрикожный
    г) внутривенный
    д) пероральный
    е) накожный
18. О поствакцинальном осложнении необходимо информировать:
    а) городской (районный) центр санэпиднадзора
    б) ГИСК им. Л.А. Тарасевича
    в) главного врача ЛПУ
    г) центр Госсанэпиднадзора в субъекте РФ
    д) департамент Госсанэпиднадзора РФ
    е) Минздрав РФ
19. В РФ разрешены к использованию вакцины, имеющие сертификат:
    а) Минздрава РФ
    б) департамента Госсанэпиднадзора РФ
    в) ГИСК им. Л.А. Тарасевича
    г) фирмы-производителя
20. МИБП хранились при температуре – 20 °С. Можно использовать после размораживания:
    а) живую полиомиелитную вакцину
    б) вакцину желтой лихорадки

в) дифтерийно-столбнячный анатоксин
г) вакцину рекомбинантную дрожжевую против гепатита В

21. В состав противошоковой аптечки не входят:
а) адреналин
б) сердечные гликозиды
в) антигистаминные препараты для парентерального введения
г) глюкокортикоиды для парентерального введения
д) перманганат калия

22. Противопоказанием для введения живых вакцин являются хронические заболевания:
а) все формы первичного иммунодефицита
б) прогредиентные заболевания нервной системы
в) афебрильные судороги
г) хронический гастродуоденит
д) рецидивирующая крапивница
е) хронический панкреатит, рецидивирующий орхит

23. Изменения доз вакцин или сроков прививки против гепатита В для недоношенных детей:
а) нужны (для детей, родившихся с массой тела 1500 г и менее)
б) не нужны (для детей, родившихся с массой тела 2000 г и менее)
в) не нужны

24. Диагноз «перинатальная энцефалопатия» требует отсрочки вакцинации АКДС:
а) да
б) нет
в) отсрочку вакцинации определяет степень прогредиентности процесса

25. Ребенка с фебрильными судорогами в анамнезе следует вакцинировать против коклюша:
а) АКДС-препаратом
б) АКДС на фоне приема жаропонижающих средств
в) бесклеточной коклюшной вакциной
г) АДС-М

26. Вакцинировать против гепатита В детей с хроническим гепатитом С:
а) следует, так как присоединение гепатита В утяжеляет течение основного заболевания
б) не следует, так как прививка может вызвать обострение основного заболевания

27. Детям с массой тела 10 кг и более, получающим высокие дозы преднизолона (2 мг/кг и более или 20 мг/сут и более) в течение 14 дней и более показана:





а) иммунизация убитыми вакцинами в обычные сроки по выздоровлении
б) иммунизация убитыми вакцинами, но не ранее чем через 1 мес после окончания лечения
в) иммунизация убитыми и живыми вакцинами, но не ранее чем через 2 мес после окончания лечения

28. Уровень антителообразования на вакцины:
а) снижен при соматическом заболевании у ребенка
б) не снижен, т.к. соматическая патология не препятствует выработке антител в защитных титрах
в) не снижен за исключением детей с тяжелой соматической патологией (гемобластозы; ВИЧ-инфекция; пациенты, находящиеся на гемодиализе)

29. Различия между реакциями и осложнениями после прививок:
а) частота
б) реакция – это предсказуемое событие, а осложнение относится к другим событиям в поствакцинальном периоде
в) это одно и то же

30. Возможные причины поствакцинальных осложнений:
а) несоблюдение противопоказаний
б) индивидуальные особенности вакцинируемого
в) «программная ошибка» (нарушение правил и техники вакцинации)
г) ненадлежащее качество вакцины, в том числе в результате нарушений транспортировки и хранения

31. Предвидеть развитие серьезного поствакцинального осложнения:
а) можно
б) нельзя
в) можно не всегда

32. Общепринятые критерии связи события в поствакцинальном периоде с вакцинацией:
а) эпидемиологические (большая частота у вакцинированных, чем у невакцинированных)
б) клинические (сходство поствакцинального осложнения с осложнением соответствующей инфекции, время появления после прививки)
в) вирусологические (например, присутствие дикого полиовируса в фекалиях при ВАПП)

**Установите соответствие**

33. Основные клинические формы поствакцинальных осложнений

| | |
|---|---|
| А) абсцесс в месте введения | а) ОПВ |
| Б) лимфаденит | б) БЦЖ-вакцина |

В) тяжелая местная реакция
Г) острый вялый паралич
Д) энцефалит

в) коревая вакцина
г) АКДС
д) КДС-М

**Выберите один или несколько ответов**

34. Первичной регистрации и последующему расследованию подлежат события в поствакцинальном периоде:
а) все серьезные и необычные нарушения в течение 4 нед после вакцинации
б) коллапс
в) длительный плач/крик
г) сепсис

35. Снять диагноз поствакцинального осложнения позволяют:
а) генерализованная сыпь на 4-е сутки после вакцинации любыми препаратами
б) энцефалит на 11-е сутки после введения АКДС
в) серозный менингит на 25-е сутки после вакцинации любыми препаратами
г) внезапная смерть на 15-е сутки после введения АКДС
д) острый вялый паралич на 20-е сутки после введения ОПВ

36. В качестве поствакцинальных осложнений не встречаются:
а) менингит
б) паралич лицевого нерва (паралич Белла)
в) синдром Рея
г) синдром внезапной смерти
д) кишечные, почечные симптомы
е) энцефалопатия
ж) изолированные артралгии и артриты (не как симптом сывороточной болезни)

37. С дефектами иммунной системы связано развитие каких перечисленных осложнений вакцинации:
а) ВАПП
б) генерализованный БЦЖ-ит и хроническая гранулематозная болезнь
в) келоидный рубец на вакцинацию БЦЖ

38. Изменение отношения медиков к вакцинации лиц с хроническими заболеваниями, считавшимися ранее противопоказанием к проведению прививок, связано с:
а) доказательствами безопасности вакцинации при большинстве хронических заболеваний
б) особой тяжестью инфекций у лиц с хронической патологией





(корь у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией; грипп у младенцев и пожилых с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями; пневмококковая инфекция у больных с аспленией)

39. Некоторые заболевания остаются противопоказаниями к вакцинации в связи с:
а) частыми ОРВИ в поствакцинальном периоде у детей с анемией
б) высоким риском осложнений у больных с иммунодефицитами при введении живых вакцин
в) влиянием коклюшного компонента в АКДС на течение прогредиентных заболеваний первной системы
г) отсутствием выработки местного иммунитета на ОПВ у детей с дисбиозом кишечника

40. Средствами вакцинопрофилактики могут быть ликвидированы инфекции:
а) передающиеся от человека человеку и не имеющие резервуаров в окружающей среде (антропонозная инфекция)
б) все известные инфекции
в) инфекции, при которых возбудитель не мутирует
г) инфекции, при которых возбудитель мутирует

41. Общественно-политические и экономические предпосылки успеха ликвидации инфекции:
а) инфекция должна серьезно влиять на здоровье человека
б) вакцина должна быть дешевой и тем самым доступной
в) политическая воля всех национальных правительств мира
г) отсутствие военных действий

42. Подлежат ликвидации с помощью средств иммунопрофилактики:
а) полиомиелит
б) корь, краснуха, паротит
в) гепатит В
г) желтая лихорадка
д) гемофильная инфекция типа b
е) грипп
ж) аденовирусная инфекция
з) столбняк новорожденных

43. Помимо 95% охвата вакцинацией, для успеха программ ликвидации необходимы:
а) эпидемиологический надзор
б) понимание населением целей и методов программы вакцинации
в) широкие финансовые возможности
г) отсутствие миграции населения

**Установите соответствие**

44. Минимальный интервал между острым инфекционным заболеванием и введением очередной дозы вакцины составляет:
    А) острая респираторная инфекция с субфебрильной температурой
    Б) гриппозная инфекция, протекающая без осложнений

    а) не более 1 мес
    б) не менее 2 мес
    в) не более 1 нсд
    г) не более 2 нед

45. Каким способом вводятся вакцины?

| | |
|---|---|
| А) АКДС | а) интраназально |
| Б) полиомиелитная | б) перорально |
| В) коревая | в) внутримышечно |
| Г) гриппозная субъединичная | г) подкожно |
| Д) БЦЖ | д) строго внутрикожно |

46. Какие реакции и осложнения могут наблюдаться при иммунизации:

| | |
|---|---|
| А) полиомиелитной вакциной | а) судороги |
| Б) коревой | б) сыпь |
| В) АКДС | в) парезы |

47. Какая вакцина противопоказана ребенку, имеющему аллергию?

| | |
|---|---|
| А) к дрожжам | а) коревая |
| Б) к аминогликозидам | б) паротитная |
| | в) рекомбинантная против гепатита В |

## Тесты к главе 2

**Выберите один или несколько ответов**

1. С помощью дифтерийного анатоксина создается иммунитет:
   а) антитоксический
   б) антибактериальный
   в) смешанный

2. Интервалы между введением АКДС-вакцины нельзя:
   а) сокращать
   б) удлинять

3. Начинать вакцинацию здорового ребенка в 3-месячном возрасте следует:
   а) АДС анатоксином
   б) АКДС вакциной
   в) АДС-М анатоксином





4. Для плановой возрастной ревакцинации против дифтерии у взрослых используют:
   а) АДС анатоксин
   б) АКДС вакцину
   в) АДС-М анатоксин
   г) АД-М анатоксин

5. Начинать вакцинацию ребенка против коклюша можно в возрасте:
   а) 1 мес
   б) 2 мес
   в) 3 мес

6. Подбирать вакцину с учетом преобладания на данной территории определенного субтипа вируса гепатита В:
   а) следует
   б) не следует

7. В случае удлинения интервала между 1-й и 2-й прививками против гепатита В до 5 мес. и более 3-ю прививку проводят:
   а) через 1 мес после 2-й
   б) через 5 мес после 2-й
   в) через 12 мес после 2-й

8. Иммунизирующим антигеном вакцины против гепатита В является:
   а) HBcorAg
   б) HBeAg
   в) HBsAg

9. Показатель специфического иммунитета после вакцинации против гепатита В в сыворотке крови:
   а) anti-HBcor-IgM
   б) anti-HBe
   в) anti-HBs
   г) anti-HBcor-IgG

10. Вводить вакцину БЦЖ одновременно с другими вакцинами:
    а) можно
    б) нельзя

11. Способ введения вакцины БЦЖ:
    а) внутримышечный
    б) подкожный
    в) внутрикожный
    г) внутривенный
    д) пероральный
    е) накожный

12. Защитный титр anti-HBs после вакцинации против гепатита В составляет:

а) до 5 МЕ/мл
б) 10 до МЕ/мл
в) >10 МЕ/мл

13. Экстренную профилактику дифтерии у взрослых и детей проводят:
а) АДС анатоксином
б) АКДС вакциной
в) АДС-М анатоксином
г) АД-М анатоксином
д) противодифтерийной сывороткой

14. В качестве прививочных реакций дифтерийный анатоксин может вызвать:
а) недомогание
б) повышение температуры
в) гиперемию и уплотнение в месте инъекции
г) полиморфную сыпь
д) увеличение лимфатических узлов

15. Вакцинации против дифтерии по эпидемическим показаниям подлежат:
а) непривитые лица, находившиеся в контакте с больным
б) лица с неизвестным прививочным анамнезом, находившиеся в контакте с больным
в) вакцинированные лица, находившиеся в контакте с больным, получившие последнюю дозу анатоксина более 5 лет назад
г) все лица независимо от прививочного анамнеза

16. При введении АКДС вакцины развивается иммунитет:
а) антимикробный (к коклюшу)
б) антитоксический (к дифтерии и столбняку)
в) антимикробный (к дифтерии и столбняку)
г) антитоксический и антимикробный (к дифтерии и столбняку)

17. Возможно одновременное введение вакцины против гепатита В:
а) с АКДС вакциной
б) с БЦЖ вакциной
в) с вакциной против кори, краснухи, паротита
г) с любой другой вакциной

18. Противопоказание к ревакцинации вакциной БЦЖ:
а) туберкулез в прошлом или инфицирование туберкулезом
б) положительная реакция Манту
в) сомнительная реакция Манту
г) отрицательная реакция Манту
д) осложнения на предыдущее введение БЦЖ или БЦЖ-М
е) первичный иммунодефицит





ж) ВИЧ-инфекция

19. Осложнения после вакцинации БЦЖ:
а) подкожные холодные абсцессы
б) язвы величиной 10 мм и более в месте введения
в) регионарный инфильтративный или абсцедирующий лимфаденит с последующей кальцинизацией
г) келоидный рубец величиной 8 мм
д) артрит

20. Туберкулинодиагностика применяется для:
а) отбора детей старше 2 мес перед первичной вакцинацией БЦЖ
б) отбора контингентов, подлежащих прививкам против туберкулеза
в) раннего выявления начальных форм туберкулеза

21. Противопоказания к вакцинации живой полиомиелитной вакциной:
а) врожденный иммунодефицит
б) приобретенный иммунодефицит
в) нарушение функций ЦНС после введения предыдущей дозы вакцины
г) беременность
д) диарея
е) документированная аллергия на стрептомицин

22. Постэкспозиционная профилактика полиомиелита в очаге проводится:
а) всем контактным лицам
б) всем невакцинированным контактным лицам
в) всем контактным лицам с неизвестным вакцинальным статусом

23. Живая вакцина против полиомиелита применяется:
а) для постэкспозиционной профилактики
б) в плановом порядке
в) для туровой иммунизации (национальные дни иммунизации) детей до 3–5 лет
г) для вакцинации переболевшего полиомиелитом

24. Введение анатоксина по контакту с больным в эпидемиологическом очаге дифтерии показано:
а) носителям токсигенных коринебактерий
б) получившим анатоксин более 5 лет назад
в) получившим анатоксин менее 5 лет назад
г) непривитым
д) не имеющим сведений о прививках

25. Противопоказание для введения АКДС-вакцины:
а) недоношенность

б) анафилактический шок после предыдущего введения АКДС
в) судороги после предыдущего введения АКДС
г) судороги в семейном анамнезе
д) температура выше 40 °С после предыдущего введения АКДС

26. Управляемые инфекции в России:
а) скарлатина
б) корь
в) дифтерия
г) коклюш
д) ветряная оспа
е) полиомиелит

**Установите соответствие**

27. Какими препаратами проводится иммунизация против дифтерии и столбняка:

| | |
|---|---|
| А) вакцинация | а) АДС анатоксином |
| Б) 1-я ревакцинация | б) АКДС вакциной |
| В) 2-я ревакцинация | в) АДС-М анатоксином |
| Г) 3-я ревакцинация | |

28. Укажите, какой вакциной должен быть привит:

| | |
|---|---|
| А) здоровый ребенок 7 мес, не вакцинированный против дифтерии, коклюша, столбняка | а) АКДС вакциной<br>б) АДС анатоксином<br>в) АДС-М анатоксином |
| Б) здоровый ребенок 6 мес, в 2-месячном возрасте переболевший коклюшем | |
| В) здоровый ребенок 4 лет 1 мес, не вакцинированный против дифтерии, коклюша, столбняка | |

29. Схемы вакцинации против гепатита В:

| | |
|---|---|
| А) у детей, родившихся от матерей-носительниц HBs-Ag или больных гепатитом В в III триместре беременности | а) 0–1–6 мес<br>б) 0–1–2–12 мес<br>в) 0–7–21 день–12 мес<br>г) 0–1–2–6 мес |
| Б) у детей, подростков и взрослых, ранее не вакцинированных против гепатита В | |
| В) при экстренной профилактике гепатита В (проведение оперативных вмешательств, других инвазивных лечебных и диагностических мероприятий, выезд в гиперэндемичные регионы) | |





Г) у лиц, подвергшихся опасности инфицирования гепатитом В (например, при уколе контаминированной иглой для инъекций)
Д) у лиц с подтвержденным первичным или вторичным иммунодефицитом, или находящихся на программном гемодиализе

30. Результат пробы Манту оценивается как:

| | |
|---|---|
| А) отрицательный | а) при гиперемии или только уколочной |
| Б) сомнительный | реакции 0–1 мм (инфильтрат отсутствует) |
| В) положительный | б) при инфильтрате, папуле 2–4 мм или гиперемии любого размера без инфильтрата |
| | в) при выраженном инфильтрате, папуле 5 мм и более, а также везикуле, лимфангите или некрозе независимо от размера инфильтрата |

31. К формированию какого иммунитета приводит:

| | |
|---|---|
| А) живая полиомиелитная вакцина | а) гуморального |
| Б) инактивированная полиомиелитная вакцина | б) местного |

**Выберите один или несколько ответов**

32. Введение коклюшной цельноклеточной вакцины может вызвать:
ы35. Особенность программы ликвидации кори в мире:
а) охват всех регионов (корь элиминирована на Кубе, в Англии)
б) продолжение рутинной вакцинации до достижения нулевой заболеваемости повсеместно
в) долженствующий эпиднадзор за кореподобными случаями в отсутствие простого и доступного метода лабораторной диагностики

36. Вступить в эру ликвидации полиомиелита не позволяют:
а) военные конфликты
б) отсутствие дополнительных средств финансирования
в) прекращение применения ОПВ без периода применения инакти вированной вакцины и связанная с этим возможность циркуляции вирусов вакцины и реверсии их нейровирулентности
г) биотерроризм

37. Аргументы противников программ ликвидации кори:
а) высокая стоимость программы
б) корь всегда может быть завозной
в) сложность эпидемиологии кори
г) мутация возбудителя

38. После введения 1 дозы иммуноглобулина или инфузии эритроцитной массы внутривенно живые вакцины можно вводить через:
    а) 1 мес
    б) 3 мес
    в) 6–12 мес
39. После введения 2 доз и более иммуноглобулина внутримышечно, инфузии плазмы и иммуноглобулина внутривенно вводить живые вакцины следует не ранее чем через:
    а) 1 мес
    б) 3 мес
    в) 6–12 мес
40. Осложнения после вакцинации против паротита можно ожидать:
    а) 48–72 ч
    б) 4–12 день
41. Цель введения 2-й дозы противокоревой вакцины:
    а) бустер-эффект
    б) добиться максимального охвата прививками населения
42. Для вакцинации против кори используют:
    а) живые аттенуированные моновакцины
    б) комбинированные вакцины с вирусами краснухи и паротита
    в) конъюгированные вакцины
43. Туберкулиновую пробу Манту проводят:
    а) через 6 нед после введения коревой вакцины
    б) сразу после введения коревой вакцины
    в) одновременно с введением коревой вакцины
44. Осложнения после противокоревой вакцинации наблюдаются:
    а) в первые 48–72 ч
    б) с 5–6-го до 15-го дня
45. Вакцинальные реакции после коревой прививки:
    а) катаральные явления
    б) необильная бледно-розовая сыпь
    в) увеличение околоушных слюнных желез
46. Цель вакцинации против краснухи:
    а) снизить заболеваемость краснухой у детей в школьном возрасте
    б) снизить частоту синдрома врожденной краснухи
47. Длительность поствакцинального иммунитета после противокоревой прививки:
    а) 1–2 года
    б) 2–5 лет
    в) более 10 лет





48. Причины возможной неэффективности противокоревой вакцинации:
    а) дефект хранения вакцины (несоблюдение холодовой цепи)
    б) нарушение техники прививки
    в) проведение прививки на 1-м году жизни
    г) заболевание ОРВИ в поствакцинальном периоде
    д) введение противокоревой вакцины одновременно с вакцинами против краснухи и паротита
49. Ребенку с аллергией к куриному яичному белку следует проводить прививку против кори:
    а) отечественной живой коревой вакциной
    б) вакциной рувакс
50. Для ликвидации врожденной краснухи более эффективна вакцинация:
    а) женщин репродуктивного возраста
    б) девочек-подростков
    в) всех детей до 14 лет
51. Детей, перенесших корь в возрасте до 3 лет, иммунизировать коревой вакциной:
    а) следует
    б) не следует

## Тесты к главе 3

**Выберите один или несколько ответов**

1. Почему эпидемии гриппа обычно начинаются в Юго-Восточной Азии:
    а) большая плотность населения
    б) тесный контакт человека и некоторых животных (свиньи, птицы)
    в) низкий уровень экономики
    г) миграция населения
2. Коллективный иммунитет возникает при проценте охвата коллективов вакцинацией:
    а) 90–100
    б) 50–80
    в) 40–50
3. В состав противогриппозных вакцин включено штаммов вируса гриппа:
    а) 1
    б) 2
    в) 3
    г) 4
    д) 5

4. Грипп угрожает особенно:
   а) детям до 6 мес
   б) детям второго полугодия жизни
   в) дошкольникам
   г) школьникам
   д) взрослым с хроническими заболеваниями
   е) пожилым
5. Грипп представляет наибольшую угрозу в плане развития тяжелых осложнений:
   а) для детей с заболеваниями ЦНС, гемоглобинопатиями
   б) для больных с сердечной, легочной, почечной и метаболической патологией
   в) для больных, получающих иммуносупрессивную терапию
   г) для школьников
   д) для взрослых, работающих в больших коллективах
6. Продолжительность поствакцинального противогриппозного иммунитета:
   а) 3–6 мес
   б) 6–12 мес
   в) 1–3 года
   г) пожизненно
7. Двукратную вакцинация против гриппа проводят:
   а) всем детям от 6 мес до 3 лет
   б) больным с хронической соматической патологией
   в) всем, кто получил впервые вакцину против гриппа
   г) детям, не болевшим гриппом и не прививавшимся против гриппа
   д) больным с первичным иммунодефицитом
8. Противопоказание к противогриппозной вакцинации против гриппа инактивированными вакцинами:
   а) аллергия к белкам куриного яйца
   б) аллергия к дрожжам
   в) тяжелая сопутствующая хроническая патология
   г) иммунодефицит
   д) острое заболевание
9. Согласно Европейской Фармакопее содержание гемагглютинина в прививочной дозе всех входящих в вакцину штаммов вируса гриппа должно быть не меньше:
   а) 33 мг
   б) 45 мг
   в) 54 мг





10. Побочные реакции чаще наблюдаются при введении:
    а) живых противогриппозных вакцин
    б) противогриппозных сплит-вакцин
    в) противогриппозных субъединичных вакцин
11. Состав противогриппозных вакцин обновляется:
    а) каждый год
    б) каждые 3 года
    в) осенью и весной каждый год
12. Вирус гриппа может вызвать пандемию
    а) при появлении неизвестного («дикого») варианта с изменением антигенной формулы вируса гриппа (антигенный шифт)
    б) при частичной изменчивости вируса гриппа (антигенный дрейф)
13. При вакцинопрофилактике гриппа формируется иммунитет:
    а) антимикробный
    б) антитоксический
    в) противовирусный
14. После вакцинации против гриппа инактивированными препаратами формируется иммунный ответ:
    а) Т-клеточный
    б) В-клеточный
    в) мукоцилиарный
15. Поствакцинальные реакции на цельновирионные гриппозные вакцины могут быть связаны с содержанием:
    а) поверхностного антигена мономерного гемагглютинина
    б) поверхностного антигена мономерной нейраминидазы
    в) РНК
    г) нуклеокапсидного белка
    д) матриксного белка
    е) полимеразы
    ж) двойного слоя липидов

**Установите соответствие**

16. Для вируса гриппа типа: характерны:

| | |
|---|---|
| А) А | а) крупные эпидемии и пандемии, быстрое |
| Б) В | распространение, высокая инфекционность, |
| В) С | заболеваемость-смертность, и лабильность антигенной структуры (мутации) |
| | б) постоянство антигенной структуры; меньшая подверженность мутациям |
| | в) постоянство антигенной структуры; малозначимость для патологии человека |

**Выберите один или несколько ответов**

17. Ребенку с первичным иммунодефицитом можно вводить гриппозные вакцины:
    а) живые
    б) инактивированные
    в) цельновирионные
    г) расщепленные сплит
    д) субъединичные
18. Особенности менингококка В, влияющие на разработку вакцины:
    а) малая иммуногенность
    б) общие антигенные детерминанты с мозговой тканью человека
    в) высокая изменчивость
19. Менингококковые вакцины по природе являются:
    а) полисахаридными
    б) вирусными
    в) бактериальными
20. Менингококковые вакцины эффективны с возраста:
    а) старше 1 года
    б) старше 2 лет
    в) только у взрослых (старше 18 лет)
21. Для постэкспозиционной профилактики менингококковой инфекции иммуноглобулин человеческий нормальный вводят:
    а) детям до 7 лет не позднее 7-го дня контакта
    б) детям до 7 лет не позднее 3-го дня контакта
    в) детям и взрослым, контактировавшим с больным
22. Большие эпидемии вызывают менингококки серогруппы:
    а) А
    б) В
    в) С
    г) W135
23. Эндемический подъем заболеваемости обусловлен менингококками серогруппы:
    а) А
    б) В
    в) С
    г) W135
24. С целью повышения иммунного ответа на менингококковые вакцины у детей до 2 лет используют:
    а) создание белковых вакцин (на основе белков наружной мембраны)
    б) конъюгацию полисахаридов с белком
    в) увеличение дозы





25. В настоящее время в мире вакцинопрофилактика менингококковой инфекции может осуществляться в отношении менингококка:
    а) только серогруппы А
    б) серогрупп А, В и С
    в) серогрупп А, С, W и Y
    г) всех известных серогрупп
26. Поствакцинальный иммунитет в ответ на полисахаридные менингококковые вакцины сохраняется:
    а) 1 год
    б) не более 3 лет
    в) не менее 3 лет у детей и до 10 лет у взрослых
    г) пожизненно
27. Вакцинация против менингококковой инфекции проводится по следующей схеме:
    а) 0–1–6 мес
    б) однократно
    в) две прививки с интервалом 6–12 мес
28. Ревакцинацию против менингококковой инфекции рекомендуется проводить:
    а) ежегодно в осенне-зимний период
    б) каждые 3 года после последней вакцинации
    в) только по эпидемическим показаниям при контакте с больным менингококковой инфекцией
    г) ревакцинация не проводится
29. У детей до 1–2 лет вакцинация полисахаридными вакцинами не рекомендуется по причине:
    а) возможности развития тяжелых осложнений со стороны ЦНС
    б) низкой заболеваемости в этой возрастной группе менингококковой инфекцией
    в) циркуляции материнских антител
    г) слабого Т-клеточного иммунного ответа на полисахаридные антигены
30. Экстренная профилактика менингококковой инфекции может осуществляться:
    а) введением иммуноглобулина человека нормального
    б) вакцинацией в первые 5 дней после контакта
    в) ампициллином
    г) рифампицином или цефтриаксоном
    д) пенициллином в течение 5 дней после контакта
31. Противопоказания к введению полисахаридных менингококковых вакцин:

а) аллергические реакции на антибиотики пенициллинового ряда
б) аллергические реакции на куриный белок
в) прогрессирующие заболевания (острые и хронические)
г) контакт с больным менингококковой инфекцией
д) все перечисленные

32. В Российской Федерации вакцинация против менингококковой инфекции проводится:
а) по эпидемическим показаниям
б) включена в Национальный календарь прививок
в) не проводится

33. Вакцинация против менингококковой инфекции по эпидемическим показаниям в РФ проводится в случае:
а) подъема заболеваемости в 2 раза по сравнению с предыдущим годом среди всего населения
б) подъема заболеваемости в 2 раза по сравнению с предыдущим годом среди лиц с повышенным риском заражения
в) подъема заболеваемости выше 20,0 на 100 000 среди всего населения
г) подъема заболеваемости выше 20,0 на 100 000 среди лиц с повышенным риском заражения

34. Сочетанная вакцинация против менингококковой инфекции возможна:
а) со всеми вакцинами, предусмотренными Национальным календарем прививок
б) только с инактивированными вакцинами
в) одновременное введение других вакцин противопоказано

35. Вакцинация против менингококковой инфекции в первую очередь рекомендуется:
а) лицам с аспленией или удаленной селезенкой
б) лицам, имеющим в анамнезе судорожный синдром
в) лицам с дефицитом компонентов комплемента С5–С9
г) часто болеющим детям

36. Применяемые в настоящее время в мире менингококковые вакцины относятся к:
а) полисахаридным вакцинам
б) субъединичным вакцинам
в) конъюгированным вакцинам
г) анатоксинам
д) сплит-вакцинам

37. Применяемые в настоящее время в РФ менингококковые вакцины относятся к:
а) полисахаридным вакцинам





б) субъединичным вакцинам
в) конъюгированным вакцинам
г) анатоксинам
д) сплит-вакцинам

38. Массовая иммунизация проводится при уровне заболеваемости менингококковой инфекции выше:
а) 10,0 на 100 000
б) 20,0 на 100 000
в) 30,0 на 100 000

39. Детям по эпидпоказаниям вводят вакцины:
а) менингококковую
б) коревую
в) паротитную
г) гриппозную

40. Ревакцинация гриппозной вакциной проводится:
а) через каждые 3 года
б) ежегодно
в) через каждые 5 лет

41. Ваксигрип может вызвать заболевание гриппом:
а) да
б) нет

42. С целью профилактики генерализованной формы менингококковой инфекции у контактных детей следует:
а) провести химиопрофилактику
б) ввести иммуноглобулин не позднее 7-го дня
в) ввести иммуноглобулин не позднее 10-го дня

43. Вакцину против гепатита А вводят:
а) перорально
б) подкожно
в) внутрикожно
г) внутримышечно

44. После вакцинации против гепатита А в сыворотке крови появляются:
а) HAVAg
б) Anti-HAV-IgM
в) Anti-HAV-IgG

45. Для активной иммунизации против гепатита А применяют:
а) живую вакцину
б) инактивированную вакцину
в) рекомбинантную вакцину

46. В качестве постэкспозиционной профилактики гепатита А вакцину вводят:

а) не позднее 14 дней от последнего контакта
б) не позднее 3-го дня от последнего контакта
в) в сочетании с иммуноглобулином титрованным не позднее 24 часов от последнего контакта

47. Источник и резервуар вируса бешенства:
а) лисицы
б) волки
в) собаки
г) летучие мыши
д) кошки

48. Вакцину против бешенства вводят в течение:
а) 1-х суток после укуса
б) первых 3 сут после укуса
в) вне зависимости от срока после укуса

49. Противопоказание для лечебного использования вакцин против бешенства:
а) острое либо обострение хронического заболевания
б) неблагоприятный неврологический анамнез
в) беременность
г) обращение пострадавшего на 20-й день после укуса неизвестной собакой
д) противопоказаний нет

50. Для экстренной профилактики бешенства в настоящее время применяют:
а) вакцину антирабическую культуральную сухую концентрированную очищенную инактивированную (КОКАв)
б) вакцину антирабическую культуральную инактивированную сухую для иммунизации человека (рабивак-Внуково-32)
в) вакцину антирабическую (рабипур)
г) иммуноглобулин антирабический из сыворотки лошади
д) иммуноглобулин антирабический из сыворотки человека

51. Для проведения вакцинации против бешенства госпитализируют:
а) лиц с неблагоприятным неврологическим анамнезом
б) жителей сельской местности
в) получивших множественные укусы опасной локализации
г) обратившихся на 5-й день после укуса лисицей

52. Ребенок 8 лет укушен домашней собакой в голень. Следует:
а) прививки не проводить
б) прививки не проводить, наблюдать за животным в течение 10 дней
в) привить пострадавшего антирабической вакциной
г) привить пострадавшего антирабической вакциной и антирабическим гамма-глобулином





53. Плановой вакцинации против бешенства подлежат:
а) лица, выполняющие работы по отлову и содержанию безнадзорных животных
б) ветеринары
в) лесники
г) члены семей лесников
д) работники скотобоен

54. Показание к экстренной постэкспозиционной профилактике столбняка:
а) рваная рана левого бедра
б) обморожение I степени
в) внебольничный аборт
г) гангрена левой стопы
д) ожог II степени
е) рана на голени, нанесенная лисицей

55. Ребенок 13 лет, получивший полный курс вакцинации против столбняка в соответствии с возрастом (последняя вакцинация в возрасте 7 лет), был укушен собакой (рана инфицирована). Следует:
а) прививки против столбняка не проводить
б) ввести АС-анатоксин
в) ввести ППС
г) ввести АС-анатоксин и ППС

56. Тактика экстренной профилактики столбняка определяется:
а) прививочным анамнезом пострадавшего
б) характером раны
в) временем с момента травмы
г) родом деятельности пострадавшего

57. Мужчина 30 лет заболел столбняком 01.09. Незадолго до этого, 22.08, после аварии ему было введено 0,5 мл противостолбнячного анатоксина. Последняя прививка против столбняка была сделана в возрасте 16 лет. Причина заболевания столбняком:
а) недостаточная доза анатоксина
б) несвоевременное введение анатоксина
в) не введена сыворотка
г) ослабление организма из-за травм

58. До отъезда в эндемичный по клещевому энцефалиту район осталось 4 дня. Отъезжающим в этот район непривитым туристам следует ввести:
а) иммуноглобулин против клещевого энцефалита
б) вакцину против клещевого энцефалита
в) иммуноглобулин и вакцину против клещевого энцефалита

59. Дозу иммуноглобулина против клещевого энцефалита рассчитывают в соответствии с:
   а) возрастом
   б) массой тела
   в) длительностью пребывания в эндемичном районе
60. Перед отъездом на Байкал непривитые студенты должны быть вакцинированы в плановом порядке:
   а) однократно
   б) двукратно
   в) троекратно
61. Вакцинация против холеры приводит к выработке:
   а) антибактериального иммунитета
   б) антитоксического иммунитета
   в) местного кишечного иммунитета
62. Длительность иммунитета после приема вакцины холерной таблетированной составляет:
   а) 6 мес
   б) 1 год
   в) 6 лет
63. Противопоказанием к вакцинации против желтой лихорадки для детей в возрасте до 14 лет может быть:
   а) интервал после предшествующей прививки против холеры менее 3 мес
   б) интервал после предшествующей вакцинации другими вакцинами (кроме холерной) менее 2 мес
   в) аллергия на куриный белок
   г) возраст ребенка до 4 мес
   д) курс иммуносупрессивной терапии
64. Перед отъездом в Африку вакцину против желтой лихорадки необходимо ввести не позднее, чем:
   а) за 10 сут до отъезда
   б) за 14 сут до отъезда
   в) за 1 мес до отъезда

**Установите соответствие**

65. Противопоказаниями к вакцинации являются:

| | |
|---|---|
| 1) Ку-лихорадки | А) бронхиальная астма |
| 2) лептоспироза | Б) хронические заболевания верхних дыхательных путей и легких |
| 3) сибирской язвы | В) системные заболевания соединительной ткани |
| 4) чумы | Г) прогредиентные заболевания ЦНС, эпилепсия с частыми приладками |
| | Д) заболевания эндокринной системы |





**Выберите один или несколько ответов**

66. Вакцину против Ку-лихорадки вводят:
   а) перорально
   б) подкожно
   в) накожно методом скарификации
   г) внутримышечно

## Тесты к главе 4

**Выберите один или несколько ответов**

1. Схема вакцинации Акт-ХИБ ребенка 7 мес:
   а) троекратно с интервалом 1–2 мес с ревакцинацией через 12 мес
   б) двукратно с интервалом 1–2 мес с ревакцинацией через 12 мес
   в) однократно
2. Основная цель программы вакцинации против ХИБ-инфекции
   а) защита детей грудного и раннего возраста
   б) защита детей подросткового возраста
   в) защита людей пожилого возраста
3. Вакцина Акт-ХИБ:
   а) дрожжевая
   б) полисахаридная
   в) живая бактериальная
   г) полисахаридная конъюгированная с белком

**Установите соответствие**

4. Схема вакцинации Акт-ХИБ: возраст ребенка:

| | |
|---|---|
| а) однократно | А) от 2 до 6 мес |
| б) троекратно+ревакцинация через 12 мес | Б) от 6 до 12 мес |
| в) двукратно+ревакцинация через 12 мес | В) от 12 мес до 5 лет |

**Выберите один или несколько ответов**

5. Иммунизирующий компонент в вакцине представлен:
   а) анатоксином
   б) инактивированным возбудителем болезни
   в)полисахаридным комплексом
6. Противопоказание для введения Акт-ХИБ:
   а) повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину

б) повышенная чувствительность к столбнячному анатоксину
в) острое инфекционное заболевание

7. Для повышения иммуногенности Акт-ХИБ капсульный компонент вакцины
а) конъюгирован с белком дифтерийного анатоксина
б) сорбирован на геле алюминия гидроксида
в) конъюгирован с белком столбнячного анатоксина

8. Вакцинацию от ХИБ-инфекции рекомендуют сочетать с
а) БЦЖ
б) АКДС

9. ВОЗ рекомендует вакцинировать против ветряной оспы:
а) больных сахарным диабетом
б) гематоонкологических больных
в) ВИЧ-инфицированных с клиническими проявлениями
г) ВИЧ-инфицированных без клинических проявлений
д) ожидающих трансплантацию

10. Вакцинация против пневмококковой инфекции показана:
а) детям 1-го года жизни
б) детям старше 2 лет с хроническими заболеваниями на фоне снижения иммунитета
в) взрослым с нарушенным иммунным статусом

11. Пневмококковая вакцина:
а) живая полисахаридная
б) убитая полисахаридная
в) рекомбинантная дрожжевая

12. Введение пневмококковой вакцины противопоказано:
а) больным ДЦП
б) при острой инфекции
в) при повышенной чувствительности к АКДС
г) лицам, получившим данную вакцину менее чем за 5 лет до этого

13. Синегнойная вакцина применяется для иммунизации больных:
а) с большими повреждениями мягких тканей и внутренних органов
б) с обширными послеоперационными ранами
в) с ожогами
г) с острой легочной деструкцией
д) входящих в группы риска с дефицитом иммунной системы, ожидающих пересадку органов и тканей, операцию по поводу злокачественных новообразований и при лучевой терапии

14. Для иммунотерапии синегнойной инфекции применяют:
а) поливалентную корпускулярную инактивированную жидкую синегнойную вакцину





б) анатоксин синегнойной палочки
в) вакцину стафило-протейно-синегнойную адсорбированную жидкую
г) специфическую иммунную плазму человека

15. Вакцина герпетическая применяется:
а) в периоде ремиссии герпетической инфекции
б) в остром периоде герпетической инфекции
в) не ранее 2 нед с момента исчезновения клинических проявлений

16. Противопоказание к введению герпетической вакцины:
а) хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации
б) злокачественные новообразования
в) повышенная чувствительность к гентамицину
г) повышенная чувствительность к белкам куриных эмбрионов
д) беременность

17. Антигены, входящие в структуру энтеробактерий:
а) О-антиген (соматический)
б) Н-антиген (жгутиковый)
в) белок VP7 (гликопротеид)
г) К-антиген (капсульный)

18. В состав вакцины шигеллвак входит протективный антиген:
а) шигеллы дизентерии
б) шигеллы Флекснера
в) шигеллы Бойда
г) шигеллы Зонне

19. Вакцинопрофилактика ОКИ у детей и взрослых проводится:
а) как средство индивидуальной защиты
б) по эпидпоказаниям (при угрозе вспышки и др.)
в) с целью санации бактериовыделителей

20. Вакцину брюшнотифозную тифим Vi можно сочетать с вакцинами против:
а) желтой лихорадки
б) менингококковой инфекции
в) бешенства
г) гепатита В
д) столбняка
е) полиомиелита

21. Основную протективную роль в заболевании холерой играют антитоксические антитела к:
а) субъединице А токсина, препятствующие активации системы клеточной аденилатциклазы с ЦАМФ и снижению гиперсекреции воды и электролитов
б) субъединице В токсина, препятствующие адгезии и колонизации вибриона

22. Парентеральную вакцину холерик Пастер (Франция) нельзя применять одновременно с вакцинами против:
    а) желтой лихорадки
    б) полиомиелита
    в) гепатита В
    г) кори
23. Оральная холерная вакцина вызывает в основном:
    а) яд А — антительный ответ
    б) яд I — антительный ответ
24. Наиболее частые возбудители «диареи путешественников»:
    а) шигелы
    б) эшерихии
    в) сальмонеллы
25. В основу вакцин против энтеротоксигенного эшерихиоза положены:
    а) защита против факторов колонизации и адгезии
    б) антитоксическое действие против экзотоксина
    в) все перечисленное
26. Иммунитет после энтерогеморрагического эшерихиоза (ЭГЭ) формируется в результате появления:
    а) антитоксических антител к Шига-токсину ЭГЭ
    б) антибактериальных антител к белку интимин
    в) всего перечисленного

## Тесты к главе 5

**Выберите один или несколько ответов**

1. Существующие вакцины против ВИЧ-инфекции:
    а) способны предотвращать инфекцию у человека
    б) не способны предотвращать инфекцию у человека
    в) способны предотвращать инфекцию у животных
2. Вакцины против ВИЧ-инфекции:
    а) инактивированные
    б) живые аттенуированные
    в) живые рекомбинантные векторные
    г) субъединичные
    д) пептидные
    е) антиидиотипические
    ж) ДНК-вакцины
    з) вакцины на основе вирусоподобных частиц
3. Типичные представители семейства флавивирусов:
    а) вирус клещевого энцефалита





    б) вирус японского энцефалита
    в) вирус лихорадки Западного Нила
    г) вирус желтой лихорадки
    д) вирус гепатита С
4. Создание эффективных вакцин против гепатита С осложняется тем, что штаммы вируса обладают:
    а) генетической разнородностью
    б) высокой частотой мутаций
5. Разработана специфическая профилактика:
    а) геморрагической лихорадки с почечным синдромом
    б) желтой лихорадки
    в) лихорадки Крым-Конго
    г) Ку-лихорадки
    д) лихорадки Эбола
    е) лихорадки Марбург
    ж) лихорадки Денге
    з) омской геморрагической лихорадки

## Тесты к главе 6

**Выберите один или несколько ответов**

1. К профилактическим противораковым вакцинам относят:
    а) противокоревую
    б) против гепатита В
    в) против папилломавирусов
    г) против *H. pylori*
    д) против герпетической инфекции
2. В превращении нормальной клетки в опухолевую участвуют:
    а) вирус гепатита В
    б) ретровирусы
    в) реовирусы
    г) папилломавирусы
    д) *H. pylori*
    е) сальмонеллы
3. При создании вакцины против *H. Pylori* предпочтителен путь введения:
    а) оральный
    б) внутримышечный
    в) подкожный

4. Апоптоз — это:
   а) нарушение дифференцированных клеток
   б) естественная гибель клеток
   в) один из показателей противоопухолевого иммунитета
5. Опухолеродные вирусы:
   а) герпесвирусы
   б) вирус гепатита А
   в) вирусы папилломы
   г) реовирусы
   д) ретровирусы
6. Опухолеродные вирусы объединяет:
   а) сходный биологический эффект индукции опухолей
   б) принадлежность к ДНК-содержащим вирусам
   в) способность к интеграции с геномом клетки
7. При проникновении в организм возбудителя его антиген атакуют:
   а) Т-лимфоциты
   б) В-лимфоциты
   в) макрофаги
   г) дендритные клетки
8. Основная стратегия создания противоопухолевых вакцин заключается в:
   а) поиске специфических опухолевых антигенов
   б) создании иммуногенных форм и условий для распознавания опухолевых антигенов
   в) повышении активности сенсибилизированных иммунокомпетентных клеток

## Тесты к главе 7

**Выберите один или несколько ответов**

1.Противопоказания к назначению ИРС-19:
   а) инфекционный токсикоз
   б) индивидуальная непереносимость препарата
   в) острый синусит
   г) грипп
   д) все перечисленное
2.В состав ИРС-19 не входят лизаты:
   а) *St. aureus*
   б) *H. influenzae* B
   в) *E. fecalis*
   г) *Chlamydia pneumoniae*
   д) *Neisseria subflava*





3. Фармакологическое действие ИРС-19:
   а) стимуляция фагоцитоза
   б) стимуляция продукции IgG
   в) активация В-лимфоцитов
   г) стимуляция синтеза лизоцима
   д) стимуляция продукции SIgA
4. Противопоказания к назначению имудона:
   а) индивидуальная непереносимость компонентов препарата
   б) афтозный стоматит
   в) возраст до 3 лет
   г) скарлатина
   д) стеноз гортани II степени
5. Прием пищи и полоскание рта после применения имудона разрешается:
   а) сразу после применения
   б) через 15 мин
   в) через 30 мин
   г) через 1 ч
6. Фармакологическое действие имудона:
   а) стимуляция фагоцитоза
   б) стимуляция продукции интерферона
   в) стимуляция продукции SIgA
   г) стимуляция синтеза лизоцима
   д) все перечисленное
7. В препарате рибомунил микроорганизмы представлены:
   а) живыми ослабленными бактериями
   б) бактериальными лизатами
   в) рибосомными фракциями
   г) продуктами жизнедеятельности микроорганизмов
8. Фармакологическое действие рибомунила:
   а) стимуляция Т-лимфоцитов
   б) стимуляция В-лимфоцитов
   в) продукция ИЛ-1
   г) продукция альфа- и гамма-интерферонов
   д) все перечисленное
9. В состав препарата бронхо-мунал входят лизаты:
   а) *S. pneumoniae*
   б) *K. ozaenae*
   в) *S. aureus*
   г) *H. influenzae*
   д) *E. fecalis*

10. Противопоказания к применению бронхо-мунала:
    а) заболевания желудочно-кишечного тракта
    б) I триместр беременности
    в) непереносимость компонентов препарата

*Глава 2*

# ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК (ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ)

Календарь профилактических прививок, или график иммунизации — это инструктивно закрепленная возрастная последовательность прививок, обязательных для жителей данной страны. Инфекции, подлежащие обязательной вакцинопрофилактике, в настоящее время относят к управляемым или контролируемым, поскольку уровень заболеваемости ими находится в прямой зависимости от охвата населения прививками.

В России обязательными являются прививки против 9 инфекций: туберкулеза, дифтерии, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, столбняка, коклюша и гепатита В.

Вакцинопрофилактика перечисленных болезней согласно календарю прививок получила в 1998 г. правовую основу и закреплена законом, как практически во всех развитых странах.

Федеральный Закон № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» принят Государственной Думой, одобрен Советом Федерации и утвержден президентом РФ 17.09.98.

Перечни обязательных прививок в разных странах могут различаться. Так, например, в США, кроме принятых в России вакцин, являются обязательными прививки против гемофильной инфекции типа b, ветряной оспы — опоясывающего герпеса, гриппа (детям от 6 до 23 месяцев жизни) и необязательными — прививки против туберкулеза. В Англии в календарь прививок входит вакцинация против туберкулеза, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, эпидемического паротита и краснухи. Прививочный календарь Франции отличается от российского тем, что в него включены прививки против гриппа, проводимые лицам старше 65 лет. По индийскому календарю обязательной вакцинации против брюшного тифа подлежат дети 4–5 и 10–16 лет.





Календарь профилактических прививок, принятый в конкретной стране, отражает прежде всего эпидемиологическую ситуацию, которая диктует необходимость создания вакцин собственного производства.

При построении графика профилактических прививок учитывают способность организма к полноценному иммунному ответу и достижение защиты ребенка от конкретного инфекционного заболевания. Необходимость защитить детей от ряда инфекций в самом раннем возрасте требует декретировать сроки проведения прививок при возможности даже относительно низкого иммунного ответа. Так, например, известно, что на вакцину АКДС и полиомиелитную вакцину в раннем младенческом возрасте возникает меньший иммунный ответ, чем в более поздние сроки, но почти во всех странах мира вакцинация против этих инфекций начинается с 2-месячного возраста, а в некоторых развивающихся странах вакцинацию против полиомиелита начинают сразу после рождения.

Создание рациональной схемы вакцинопрофилактики для России, как и для любой страны, должно учитывать ряд обстоятельств (заболеваемость, социальные условия, обеспечение вакцинами и др.). Все эти слагаемые постоянно изменяются, поэтому календарь профилактических прививок в любой стране подлежит пересмотру каждые 3–5 лет.

## Туберкулез

Туберкулез — инфекционная болезнь с образованием специфических гранулем в различных органах и тканях (чаще в легких) и полиморфизмом клинической картины.

Заболевание вызывают микобактерии туберкулеза (МБТ), открытые Кохом более 100 лет назад. Они относятся к семейству *Mycobacteriaceae*, включающему один род — *Mycobacterium*. За туберкулез у человека ответственен вид *M. tuberculosis*. У людей, живущих в тропической Африке, туберкулез вызывается в основном *M. africanum*. Микобактерии бычьего вида — *M. bovis*, патогенные для крупного рогатого скота, также могут стать причиной туберкулеза у человека, но значительно реже, чем *M. tuberculosis*. Другие виды микобактерий, именуемые нетуберкулезными, или атипичными, у человека также могут вызывать заболевания — микобактериозы (*M. leprae* — возбудитель лепры).

МБТ — спирто-кислотоустойчивые палочки, они устойчивы и к воздействию окружающей среды. Заражение туберкулезом обычно происходит аэрогенным путем от больных людей, выделяющих МБТ при определенных формах заболевания в окружающую среду. Заражение человека бычьим видом МБТ происходит при употреблении в пищу сырого молока от больных туберкулезом коров или аэрогенным путем (например, скотники могут заразиться через зараженные подстилки или навоз).

Профилактические мероприятия (в частности, у детей) включают в себя вакцинацию БЦЖ, предотвращение контакта с больными активными формами туберкулеза, проведение специфической химиопрофилактики.

Естественная резистентность при туберкулезе играет большую роль. Считают, что естественного и трансплацентарного иммунитета при туберкулезе не существует. Специфический иммунный ответ формируется после вакцинации БЦЖ или после инфицирования МБТ, которое может завершиться заболеванием. ВОЗ рекомендует начинать вакцинацию против туберкулеза как можно раньше после рождения ребенка. Вакцинация включена в календари профилактических прививок почти 200 стран. В большинстве стран она проводится в течение нескольких дней после рождения ребенка, в 13 странах — на первом полугодии жизни и в 9 странах





— после 6 мес. Ревакцинация проводится в 59 странах. В ряде высокоразвитых стран (США, Канада, Бельгия, Испания, Италия, Дания, ФРГ) вакцинации подлежат только группы риска. Ожидается, что туберкулез в ближайшем будущем станет основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных во всех странах мира.

Вакцинацию против туберкулеза и других микобактериозов проводят вакциной **БЦЖ** (*Baccille Calmette-Guerin*). Французские ученые Calmette и Guerin, чьим именем названы штамм и вакцина, в течение 13 лет (1906–1919) пассировали на картофельной среде с бычьей желчью и глицерином вирулентный штамм *M. bovis* (бычий вид), выделенный от больной коровы. Полученная культура, сохраняя способность размножаться в организме, была авирулентной для телят при введении очень высоких доз и при пассажах на этих животных не ревертировала в вирулентную форму. Впервые привили ребенка вакциной БЦЖ во Франции в 1921 г. Затем штамм БЦЖ предложили другим странам. После утверждения Лигой Наций в 1928 г. эту вакцину стали использовать повсеместно.

**Характеристика вакцинных препаратов.** В каждой стране, производящей вакцину против туберкулеза, штамм БЦЖ поддерживался на питательных средах, состав которых и условия выращивания микробной массы различались. С годами штаммы-отвивки стали значительно отличаться от родительского штамма БЦЖ. В настоящее время зарегистрировано 16 таких дочерних штаммов, или субштаммов. Субштаммы различаются между собой по морфологии (от длинных палочек до кокковидных форм), остаточной вирулентности и связанной с ней иммуногенности, антигенному спектру и другим признакам. Наиболее изучены широко используемые французский 1173 P2, Копенгаген 1331, Токио-172, Глаксо-1077 и отечественный БЦЖ-1. Российский субштамм БЦЖ имеет среднюю остаточную вирулентность, то есть способность приживаться в организме, и высокую иммуногенность. Он обладает 4 антигенами, которые отсутствуют в большинстве других субштаммов. Не только субштаммы-продуценты, но и технология изготовления вакцины БЦЖ различается в разных странах. Однако все вакцины БЦЖ в настоящее время — это лиофильно высушенные МБТ в глутаминате натрия.

Во многих странах для вакцинации новорожденных используют **педиатрический вариант вакцины** БЦЖ, который содержит в прививочной дозе в 2 раза меньше микробной массы и жизнеспособных МБТ, чем обычная вакцина БЦЖ. В нашей стране был разработан специальный препарат — вакцина **БЦЖ-М**, предназначенный для щадящей иммунизации. В настоящее время БЦЖ-М рекомендуется использовать для вакцинации всех новорожденных независимо от массы тела при рождении как менее реактогенную. В вакцине БЦЖ-М, как и в зарубежных педиатрических вакцинах БЦЖ, вдвое уменьшено содержание бактериальной массы в прививочной дозе. Однако нижний лимит числа жизнеспособных клеток такой же, как в вакцине БЦЖ. Одна ампула вакцины БЦЖ-М, запаянная под вакуумом, содержит 0,5 мг вакцины (20 доз). Каждая доза содержит 0,025 мг бактериальной массы, в ней от 500 000 до 750 000 жизнеспособных клеток БЦЖ.

Одна ампула вакцины БЦЖ, запаянная под вакуумом, содержит 20 доз (1,0 мг) или 10 доз (0,5 мг). Каждая доза содержит 0,05 мг бактериальной массы, в ней от 500 000 до 1 500 000 жизнеспособных клеток БЦЖ. Хранят вакцины в сухом темном месте при температуре не выше 8 °С. Срок годности БЦЖ — 2 года, БЦЖ-М — 12 мес.

Вакцину БЦЖ применяют как для вакцинации, так и для ревакцинации, БЦЖ-М — для вакцинации.

**Схемы вакцинации.** Первичную вакцинацию проводят здоровым новорожденным на 3–7-й день жизни. Детей с тяжелой перинатальной патологией вакцинируют перед выпиской из отделения патологии новорожденных. Детей с длительно сохраняющимися медицинскими отводами прививаются в условиях детской поликлиники. При этом детям старше 2 мес перед вакцинацией ставят пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Вакцинируют детей с отрицательной реакцией на туберкулин. Реакция считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата или гиперемии, а также при наличии уколочной реакции (1 мм). Интервал между пробой Манту и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 нед.

Ревакцинации подлежат здоровые дети и подростки в декретированных возрастах, имеющие отрицательную реакцию Манту





с 2 ТЕ ППД-Л. 1-я ревакцинация детей (вакцинированных при рождении) производится в возрасте 7 лет (учащиеся 1-х классов), 2-я ревакцинация — в возрасте 14 лет (учащехся 9-х классов, а также подростки средних специальных заведений — техникумов, колледжей и др. на 1-м году обучения).

В неблагополучных по туберкулезу регионах проводится ревакцинация в междекретированных возрастах детям и подросткам, у которых отсутствует поверхностный рубчик, через 2 года после вакцинации и 1 год после предыдущей ревакцинации. В эти же сроки осуществляется ревакцинация детей и подростков, имевших в декретированных возрастах временные медицинские отводы от прививок.

При первичной вакцинации и ревакцинации вакцины БЦЖ и БЦЖ-М вводят в дозе 0,05 и 0,025 мг соответственно в объеме 0,1 мл **строго внутрикожно** на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча. При правильной технике введения должна образоваться папула беловатого цвета, обычно исчезающая через 15–20 мин.

**Поствакцинальный иммунитет.** Специфическая иммунизация против туберкулеза является основным методом профилактики генерализованных и распространенных форм заболевания, что приводит к снижению показателя смертности среди детей и взрослых. Механизм защиты заключается в распространении бактерий из места инокуляции по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы. Как и в случае естественной туберкулезной инфекции, развивается клеточный иммунный ответ, в значительной степени зависящий от активности макрофагов. Иммунитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется примерно через 6–8 нед после вакцинации и в более ранние сроки после ревакцинации. Поскольку ранее введение вакцины БЦЖ обеспечивает защиту от самых опасных клинических форм туберкулеза (в частности, от милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита), ВОЗ считает, что наиболее высокий охват прививками должен быть в раннем возрасте и в группах населения с повышенным риском инфицирования МБТ. При этом необходимо соблюдать интервал не менее 1 мес между введением БЦЖ и противокоревой вакцины, а также аналогичных вакцин, которые

могут временно угнетать клеточный иммунитет. По данным В.А. Аксеновой (2004), увеличение интервала между 1-й и 2-й ревакцинацией приводит к нарастанию доли лиц с отрицательными реакциями на туберкулин при уменьшении числа детей с сомнительной и положительной чувствительностью, что позволяет исключить многократную ревакцинацию против туберкулеза в календаре прививок России, передвинув ревакцинацию на 14-летний возраст. При удовлетворительной эпидемиологической ситуации возможны исключение ревакцинации в 7 лет и проведение первой ревакцинации в 14-летнем возрасте.

**Прививочные реакции и осложнения.** Как правило, на месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ (или БЦЖ-М) развивается специфическая реакция в виде инфильтрата диаметром 5–10 мм с небольшим узелком в центре и образованием корочки. В ряде случаев отмечается пустуляция с незначительным серозным отделяемым.

У вакцинированных в периоде новорожденности прививочная реакция появляется через 4–6 нед; после ревакцинации местные прививочные реакции могут проявляться уже на 1-й неделе после прививки.

Такие реакции считаются нормальными и подвергаются обратному развитию без лечения.

Обратное развитие изменений на месте прививки обычно происходит в течение 2–4 мес, а у части детей и в более длительные сроки, после чего на этом месте остается поверхностный рубчик (диаметром 3–10 мм). При хорошей технике проведения прививок и правильном хранении вакцины рубчик на месте прививки образуется у 90–95% привитых.

В соответствии с классификацией поствакцинальных осложнений, предложенной в 1984 г. Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ, осложнения делятся на 4 категории.

1-я категория — локальные поражения. Они встречаются наиболее часто. К ним относятся:

– подкожные холодные абсцессы; язвы величиной 10 мм и более на месте введения вакцины;

– регионарные лимфадениты — увеличение лимфатического узла от 0,1 см и более (подмышечные, шейные, над- и подключичные) в фазе инфильтрации, абсцедирования и кальцинации;





– келоидные рубцы, которые развиваются в основном у девочек в препубертатном и пубертатном возрасте, а также в случаях введения вакцины в область плечевого сустава.

Регионарные лимфадениты являются наиболее частым осложнением БЦЖ-вакцинации. Частота их возникновения регламентируется национальными органами контроля. Для отечественной вакцины БЦЖ, согласно национальным требованиям, число лимфаденитов после вакцинации не должно превышать 0,06%. Фактически после БЦЖ-вакцинации их около 0,02%, а после БЦЖ-М — в 2–3 раза меньше.

2-я категория — персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы и др.). Они встречаются крайне редко — 0,1 на 100 000 вакцинированных.

3-я категория — диссеминированная БЦЖ-инфекция по типу генерализованного поражения с летальным исходом. Она отмечается при врожденном иммунодефиците (хроническая гранулематозная болезнь, иммунодефицит швейцарского типа) и встречается с частотой 3,5–4 на 1 млн привитых.

4-я категория — пост-БЦЖ-синдром (заболевание, возникшее вскоре после вакцинации БЦЖ, главным образом, аллергической природы, узловатая эритема и т. д.).

30–40% осложнений при вакцинации БЦЖ связаны с нарушением техники прививки, 30% — с сопутствующей патологией у ребенка и только 30% осложнений действительно связаны с введением самой живой вакцины.

**Противопоказания.** К вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М имеются следующие противопоказания.

1. Недоношенность: к вакцинации БЦЖ — масса тела при рождении менее 2500 г, к вакцинации БЦЖ-М — масса тела при рождении менее 2000 г.

2. Острые заболевания. Вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания и обострения хронических заболеваний (внутриутробная инфекция, гнойно-септические заболевания, гемолитическая болезнь новорожденных среднетяжелой и тяжелой формы, тяжелые поражения нервной системы с выраженной неврологической симптоматикой, генерализованные кожные поражения и т.п.).

3. Иммунодефицитное состояние как первичное, так и связанное с ВИЧ-инфекцией (СПИД), злокачественным новообразованием. При назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят через 6 мес после окончания лечения.

4. Генерализованная БЦЖ-инфекция, выявленная у других детей в семье. В России дети, рожденные от ВИЧ- инфицированной матери, не получают прививки против туберкулеза. Однако в настоящее время в МЗ и СР РФ пересматриваются инструкции по вакцинации против туберкулеза этих детей, поскольку даже в случае перинатального инфицирования дети остаются иммунокомпетентными, то есть способными выработать протективный иммунитет.

К ревакцинации БЦЖ имеются следующие противопоказания: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний, в том числе аллергических, (прививку проводят через 1 мес после выздоровления или наступления ремиссии); иммунодефицитные состояния; злокачественные заболевания крови и новообразования (при назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят через 12 мес после окончания лечения); инфицирование МБТ (больные туберкулезом и лица, перенесшие туберкулез; лица, инфицированные МБТ); положительный или сомнительный результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л; осложненные реакции на предыдущее введение вакцины БЦЖ.

Лица с временными отводами от прививок должны быть взяты под наблюдение и учет и привиты вакциной БЦЖ после полного выздоровления или снятия противопоказаний.

## Гепатит В

Гепатит В (ГВ) — инфекционное заболевание печени, вызываемое гепаднавирусом. ГВ имеет острое, затяжное или хроническое течение с симптомами интоксикации по типу астеновегетативного и диспепсического синдромов, увеличением печени, нередко с желтухой.

Болезнь часто принимает среднетяжелые и тяжелые формы вплоть до развития массивного некроза печени с клиникой печеночной комы и летальным исходом у детей 1-го года жизни, но





нередки и безжелтушные скрытые и субклинические формы с высокой вероятностью формирования первично-хронического гепатита или «здорового» носительства, особенно при перинатальном инфицировании.

Инфекция передается исключительно парентеральным путем при переливании препаратов крови, различных манипуляциях, сопровождающихся повреждением кожных покровов и слизистых оболочек. Инфицирование у трети больных происходит посредством бытовых контактов через скрытые микротравмы при пользовании бритвами, зубными щетками, маникюре, случайных порезах и других микротравмах, а также при половом сношении.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Существуют инактивированные плазменные вакцины и генно-инженерные вакцины, содержащие очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В (ВГВ) — HBsAg, полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на алюминия гидроксиде.

В России зарегистрированы следующие генно-инженерные моновакцины против ГВ:

– **Комбиотех** — ЗАО НПК «Комбиотех» (Россия);

– **Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная** — ФГУП «НПО «Микроген» (Россия);

– **Энджерикс В** — фирмы «ГлаксоСмитКляйн-Биомед» (Россия);

– **Engerix B** — фирмы «ГлаксоСмитКляйн» (Бельгия);

– **HB VAX II** — фирмы «Мерк Шарп и Доум» (США);

– **Эувакс В** — фирмы «Л Джи Кемикал Лтд Корея», официальный дистрибьютр фирма «Санофи Пастер» (Франция);

– **Эбербиовак НВ** — фирмы «Эбер Биотек» (Куба);

– **Шанвак-В** — фирмы «Шанта Биотекникс ПТВ Лтд» (Индия);

– **Биовак-В** — фирмы «Вокхард Лимитед» (Индия);

– **Регевак В** — ЗАО «Медико-технологический холдинг» (Россия)

Кроме моновакцин, зарегистрированы 2 отечественные **комбинированные вакцины**, содержащие вакцину против ГВ:

– **Бубо-М** — вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного с уменьшенным содержанием антигенов, ЗАО НПК «Комбиотех», (Россия);

– **Бубо-кок** — вакцина комбинированная коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная, ЗАО НПК «Комбиотех», (Россия) (см. раздел «Дифтерия»).

В настоящее время на стадии государственной регистрации находятся новые комбинированные вакцины: коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная вакцина **тританрикс** (Бельгия), вакцины против гепатита А и В твинрикс (Бельгия) и **Геп-А+В-ин-ВАК** (Россия); гепатитная В + конъюгированная ХИБ-вакцина **КОМВАКС** (США).

Для производства всех перечисленных препаратов используют рекомбинантную технологию встраивания субъединицы гена ВГВ, ответственного за продукцию специфических антител в дрожжевые или другие клетки. После завершения процесса культивирования дрожжей наработанный белок HBsAg подвергают тщательной очистке от дрожжевых белков. Поскольку эти вакцины содержат вакцинный белок, они относятся к инактивированным вакцинам. В качестве сорбента используют алюминия гидроксид, а в качестве консерванта — мертиолят. В соответствии с рекомендациями ВОЗ некоторые фирмы-производители исключили мертиолят из рекомбинантных вакцин, в том числе из вакцин комбиотех, энджерикс В, HB VAX II.

При использовании флакона, содержащего несколько доз, каждую дозу извлекают и вводят с помощью стерильного шприца со стерильной иглой. Препарат из вскрытого флакона следует использовать в течение рабочего дня.

**Схемы вакцинации.** Для создания прочного иммунитета необходимо троекратное введение вакцины. Существует три схемы иммунизации.

**Стандартная** схема 0, 1, 6 мес. Первую прививку новорожденным делают в первые 12 ч жизни. Данная схема обеспечивает формирование иммунной защиты в несколько более поздние сроки, но при этом достигается более высокий титр антител.

**Ускоренная** иммунизация по схеме 0, 1, 2 мес (3 инъекции с месячным интервалом). В этом случае иммунная защита формируется быстрее, но титр антител у части привитых может быть более низким. В связи с этим необходима ревакцинация через 12 мес после введения первой дозы. Данная схема предусмотрена





календарем профилактических прививок при вакцинации детей, родившихся от матерей-носительниц вируса гепатита В или от матерей, инфицированных вирусом гепатита В в III триместре беременности. Одновременно с первой прививкой ребенку можно ввести внутримышечно в другое бедро иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ.

При необходимости **экстренной** вакцинации, для быстрого формирования иммунной защиты, например в случае предполагаемого планового хирургического вмешательства или поездки в эндемичную по гепатиту В область, а также при уколе контаминированной иглой для инъекций, для вакцины энджерикс В в новой инструкции предусмотрена иммунизация по схеме 0, 7, 21 день, то есть 3 инъекции с интервалом между 1-й и 2-й инъекциями 7 дней, а между 2-й и 3-й — 14 дней. Ускоренная схема иммунизации обеспечивает образование защитного уровня антител у 85% вакцинированных. В связи с этим при использовании данной схемы предусмотрено введение бустерной дозы через 12 мес от момента введения 1-й дозы.

Перед вакцинацией нет необходимости проводить серологический скрининг, так как вакцинация для носителей HBsAg не опасна, а для лиц, имеющих в крови анти-HBs, может сыграть роль бустерной дозы.

Вакцина против гепатита В вводится только внутримышечно, взрослым и детям старшего возраста ее следует вводить в область дельтовидной мышцы, детям раннего возраста и новорожденным ее предпочтительно вводить в переднебоковую часть бедра. Инъекция вакцины в подкожный жировой слой, где мало кровеносных сосудов, может замедлять мобилизацию и выработку антигенов, что обусловливает неэффективность вакцины. Подкожные инъекции вакцины против гепатита В приводят к значительному снижению антителообразования по сравнению с внутримышечными. В виде исключения вакцину можно вводить подкожно пациентам с тромбоцитопенией или другими заболеваниями свертывающей системы крови.

**Поствакцинальный иммунитет и ревакцинация.** Рекомбинантные вакцины высокоиммуногенны. По данным разных авторов, троекратное введение вакцины против гепатита В по стандарт-

ной схеме сопровождается образованием специфических антител в защитных титрах у 95–99% привитых с длительностью защиты 8 лет и более.

По данным ВОЗ, продолжительность поствакцинального иммунитета превышает 15 лет, что позволяет отказаться от введения бустер-дозы при применении гепатитных вакцин без особых на то показаний у всех вакцинированных, кроме медицинских работников. Ревакцинация медицинских работников проводится 1 раз в 5–7 лет.

При нарушении схемы введения вакцины допускается увеличение интервала между 1-й и 2-й вакцинациями до 3 мес, между 2-й и 3-й — до 1,5 лет.

В случае удлинения интервала между 1-й и 2-й прививками на 5 мес и более 3-ю прививку проводят через 1 мес после 2-й (см. Инструкцию по применению «Энджерикс В» вакцины против гепатита В рекомбинантной дрожжевой жидкой, утвержденной Главным санитарным врачом РФ 05.04.03).

Результаты серологического исследования показали высокую иммуногенность комбинированной отечественной вакцины **Бубо-М** (АДС-М+ГВ) как у здоровых детей, так и у детей с соматической патологией. Статистически достоверное увеличение защитных титров дифтерийных и столбнячных антител по сравнению с исходным уровнем получено у всех детей. Сравнительный анализ уровней антител после раздельного и сочетанного введения вакцин у здоровых детей показал достоверно более высокие титры столбнячных антител у получивших Бубо-М и достоверно более высокие титры дифтерийных антител у получивших АДС-М и комбиотех в разные участки тела.

Через 1 мес после законченного курса вакцинации против гепатита В по схеме 0, 1, 6 мес сероконверсия у здоровых детей и детей с соматической патологией, получивших первую вакцинацию в составе вакцины Бубо-М и 2 последующие в виде моновакцины против гепатита В (комбиотех), составила 100 и 99% соответственно, а у здоровых детей с раздельным введением АДС-М и комбиотех в разные участки тела — 95%.

**Прививочные реакции и осложнения.** Рекомбинантные вакцины против гепатита В практически не дают побочных эффектов.





По данным американских исследователей, приблизительно у 1 из 600 000 вакцинированных против гепатита В наблюдается аллергическая реакция немедленного типа (крапивница, сыпь и др.).

По новому календарю профилактических прививок России вакцины против туберкулеза и гепатита В вводят новорожденным с интервалом несколько дней.

Опасения о совмещении этих вакцин лишены всяких оснований, поскольку повышение уровня защиты при введении вакцины БЦЖ достигается путем формирования клеточного иммунитета, по типу поствакцинальной аллергии, а при введении вакцины против гепатита В формируется гуморальный иммунитет.

Исследования показывают отсутствие побочных взаимообусловленных влияний при введении дрожжевой рекомбинантной вакцины Энджерикс В в первые 24–48 ч жизни с последующей вакцинацией против туберкулеза на 3–7-е сутки. При этом у 95,6% детей формируется протективный иммунитет против гепатита В и не происходит заметного снижения уровня защиты против туберкулеза.

Проведенные нами исследования показали также полную безопасность и низкую реактогенность комбинированной вакцины Бубо-М у здоровых детей и детей с различной соматической патологией дошкольного и школьного возраста (от 6 до 16 лет). По частоте и выраженности поствакцинальные реакции, возникающие у детей с соматической патологией, существенно не отличались от таковых у здоровых и составили 35,7 и 25,9% соответственно, а у здоровых детей после раздельного (АДС-М и гепатит В) и сочетанного (Бубо-М) введения вакцин — 26,7 и 25,9% соответственно.

**Предосторожности и противопоказания.** Постоянных противопоказаний к вакцинации против гепатита В нет. Однако у лиц с гиперчувствительностью к какому-либо компоненту вакцины (тиомерсал, белок пекарских дрожжей), а также при тяжелом инфекционном заболевании вакцинацию откладывают или отменяют.

Вакцинация против гепатита В хорошо переносится детьми с хроническими соматическими и нервными заболеваниями. Наши исследования показали, что вакцинопрофилактика гепатита В

у большинства детей с хроническими заболеваниями ЦНС сопровождается высокой сероконверсией (в 94,5% случаев на вакцину энджерикс В, 95% — на вакцину Н-В-Vax, и в 82% — на вакцину комбиотех). Напряженный иммунитет длительностью более 2 лет сохраняется у 90% детей после законченной вакцинации энджерикс В по схеме 0, 1, 6 мес и у 81% после законченной вакцинации комбиотех по ускоренной схеме 0—1—3 мес.

Троекратное введение вакцины эувакс В детям с хроническими нервными и соматическими заболеваниями привело к выработке специфических антител в защитных титрах во всех случаях. Титры антител превышали 1000 МЕ/л у 90% детей с поражением ЦНС и у 93% детей с соматическими заболеваниями.

Вакцинопрофилактика гепатита В у детей с различными злокачественными опухолями, получающих полихимиотерапию, также клинически безопасна, но вызывает формирование специфического иммунитета после четырехкратного введения вакцины по схеме 0—1—2—6 мес у 50—95% детей.

**Постэкспозиционная профилактика**. Развитие заболевания гепатитом В можно предотвратить, если ввести вакцину в ранние сроки после инфицирования. Активная иммунизация новорожденных от матерей-носительниц с HBeAg в первые 12 ч жизни снижает риск инфицирования ребенка с 90 до 5%. Сопутствующее введение специфического иммуноглобулина (с высоким титром анти-HBs) не обязательно, но если это делают одновременно с первым введением вакцины, то препараты следует вводить в разные части тела.

В настоящее время в России зарегистрирован специфический иммуноглобулин отечественного производства Антигеп (совместного производства ЗАО НПК «Комбиотех», Москва и НПО «Биомед», Пермь). Он выпускается в ампулах по 2 мл (100 МЕ); готовится из сыворотки крови здоровых доноров, вакцинированных рекомбинантной дрожжевой вакциной против ВГВ. Кроме того, зарегистрирован иммуноглобулин Гепатект («Биотест Фарма Гмбх», Германия).

Сочетанное введение первой дозы вакцины и специфического иммуноглобулина в дозе 100 МЕ показано недоношенным детям, родившимся с массой тела менее 2000 г, начиная с 2 мес жизни, а





также невакцинированным, подвергшимся опасности инфицирования ВГВ (например, медицинским работникам при использовании контаминированной иглы для инъекций), но не позднее 48 ч. При этом рекомендуется ускоренная схема иммунизации 0, 1, 2 мес с ревакцинацией через 12 мес после первой дозы. Для вакцины энджерикс В можно также использовать схему 0, 7, 21 сут, рекомендованную в инструкции к препарату.

При выявлении острого случая гепатита В в семье или вирусоносителя всем непривитым рекомендуют введение 1 мл специфического иммуноглобулина и вакцинация. Частично вакцинированные должны продолжить вакцинацию согласно календарю.

## Полиовирусная инфекция (полиомиелит)

Полиовирусная инфекция — острое заболевание, проявляющееся по типу лихорадочного заболевания (абортивная форма), серозного менингита (непаралитическая форма) и паралитического заболевания с развитием вялых параличей (паралитическая форма).

Полиомиелит вызывается вирусом из рода энтеровирусов, который имеет серотипы 1, 2 и 3. Наименьшая генетическая стабильность свойственна вирусу типа 3. Полиовирусы устойчивы в кислой среде, сохраняют жизнеспособность при 0—8 °С в течение многих месяцев, при благоприятных условиях, особенно в странах с теплым климатом, могут существовать вне организма человека до 3 мес. Из вируса выделены два самостоятельных антигена (D и С), хотя антигенная структура вируса более сложная.

Человек является единственным резервуаром для полиовируса, который распространяется фекально-оральным или оральноральным (рот-пальцы-рот) путем. Возможен аспирационный механизм заражения с воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем передачи.

**Характеристика вакцинных препаратов**. В России зарегистрированы два типа вакцинных препаратов:

ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина, содержит аттенуированные штаммы вирусов полиомиелитов 3 типов. В 1 прививочной дозе содержится инфекционных единиц типа 1 не менее

1 000 000, типа 2 — не менее 100 000, типа 3 — не менее 300 000. Стабилизатор — раствор магния хлорида. Консервант — канамицина сульфат. ОПВ — жидкость красно-оранжевого цвета, без осадка. Выпускается во флаконах по 2 мл (10 или 20 доз). Если во флаконе содержится 10 доз, разовая доза составляет 2 капли, 20 доз — 4 капли. Хранится при температуре — 20° С (2 года) или 2–8 °С (6 мес). Допускается троекратное размораживание. Вскрытый флакон можно хранить в течение 2 рабочих дней при температуре 4–8 °С.

ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина, содержащая вирусы всех 3 типов, представителем которой является Имовакс полио («Санофи Пастер», Франция). Консервант — 2-феноксиэтанол и формальдегид.Выпускается в шприцах и ампулах с 1 дозой. Хранится при температуре 2–8 °С. Срок годности — 3 года.

ИПВ входит в состав вакцины тетракок (см. раздел «Дифтерия»).

**Схемы вакцинации**. По региональному календарю прививок г. Москвы (Приказ Комитета здравоохранения г. Москвы и Центра госсанэпиднадзора г. Москвы №516/215 от 22.11.01) вакцинацию против полиомислита начинают с 3-месячного возраста и проводят живой оральной полиомиелитной вакциной троекратно с интервалом 45 дней. Ревакцинацию проводят в возрасте 18 мес — однократно, 20 мес — однократно и 14 лет однократно (всего 6-кратное введение вакцины).

Прививочную дозу вакцины (4 или 2 капли на прием в соответствии с расфасовкой препарата) закапывают в рот прилагаемой к флакону капельницей, пипеткой или шприцем за 1 ч до еды. Запивать вакцину водой или какой-либо другой жидкостью, а также есть или пить в течение часа после прививки не разрешается. В случае срыгивания сразу после прививки дозу вакцины рекомендуется повторить.

Прививки против полиомиелита разрешается проводить в один день с иммунизацией АКДС-вакциной (АДС- или АДС-М-анатоксином), допускается одновременное введение полиомиелитной вакцины с другими препаратами календаря прививок.

Оптимальной с точки зрения развития ВАПП считают комби-





нированную вакцинацию — 2 первые дозы инактивированной вакцины, а затем переходят на живую оральную полиовакцину.

Инактивированную вакцину **Имовакс полио** вводят подкожно или внутримышечно. Прививки проводят с 3-месячного возраста. Курс первичной вакцинации состоит из 3 инъекций с интервалом 1 мес, первую ревакцинацию проводят однократно через год после последней прививки курса первичной иммунизации, последующие ревакцинации осуществляют через каждые 5–10 лет. Препарат обладает низкой реактогенностью, его применение особо показано лицам с первичными и вторичными иммунодефицитами, в том числе ВИЧ-инфицированным, а также лицам, находящимся в тесном контакте с указанными категориями больных.

Вакцину **Тетракок**, в состав которой входит инактивированная полиомиелитная вакцина, вводят треоекратно с интервалом 1–2 мес с последующей ревакцинацией через год. Последующие ревакцинации против полиомиелита можно проводить как отечественной, живой вакциной, так и вакциной имовакс полио в сроки, определенные календарем прививок России.

**Поствакцинальный иммунитет**. Иммунный ответ на введение ОПВ практически тождествен таковому при естественной инфекции. После введения 3 доз трехвалентной ОПВ сероконверсия наступает практически у всех детей. Серонегативные случаи объясняют особым состоянием иммунитета (иммунодефициты, ВИЧ-инфекция и др.). Низкие показатели поствакцинального иммунитета могут быть у детей с высоким уровнем пассивного материнского иммунитета или у детей, проживающих в тропическом климате.

На продолжительность поствакцинального иммунитета влияют многие факторы. Серологические исследования, проведенные через 15 лет и более после законченной вакцинации, показывают присутствие антител ко всем типам полиовируса не менее чем у 95% детей. Многократное введение ОПВ обусловлено возможной интерференцией между 3 типами полиовирусов, что может привести к недостаточному иммунному ответу. ИПВ формирует системный иммунитет, при этом отмечается замедленная стимуляция местного иммунитета на уровне кишечника. Специ-

фические антитела появляются со 2-й инъекции. Феномен интерференции здесь отсутствует. После введения 3 доз вакцины уровень сероконверсии достигает 95–100%. Наилучший иммунный ответ на введение ИПВ отмечают тогда, когда 1-ю дозу вводят в возрасте 2 мес. Более раннее введение ИПВ нежелательно из-за опасности нейтрализации вакцинного штамма материнскими антителами. При троекратной схеме вакцинации с интервалом 2 мес и последующей ревакцинацией через каждые 5 лет практически у всех удается поддержать протективный уровень иммунитета на протяжении всей жизни.

**Прививочные реакции и осложнения.** Осложнения при применении ОПВ встречаются крайне редко. По данным ВОЗ, вакцинассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) регистрируется с частотой 1 на 700000 первых доз и 1 на 6,9 млн повторных; среди лиц, контактировавших с реципиентом вакцины, она еще меньше — 1 на 3,3 млн. Большинство случаев ВАПП наблюдается у реципиентов и у контактирующих с ними здоровых людей. Непривитые заражаются вакцинным вирусом, который выделяется из кишечника привитых в течение 2 мес.

В патогенезе ВАПП играют роль реверсия вирулентных свойств в аттенуированных штаммах и иммунодефицитные состояния, при которых организм беззащитен при размножении вакцинного вируса. Инкубационный период (время от момента введения ОПВ до появления первых признаков болезни) составляет обычно от 7 до 14 дней.

В 1964 г. специальный комитет ВОЗ определил критерии, по которым случаи паралитического полиомиелита могут быть отнесены к вакциноассоциированному полиомиелиту:

– начало заболевания в сроки с 4-го по 30-й день после приема ОПВ (для лиц, имевших контакт с вакцинированными, этот срок удлиняется до 60 дней);

– остаточные явления вялых параличей без нарушения чувствительности через 2 мес от начала болезни;

– выделение вакциннного штамма вируса полиомиелита и не менее чем четырехкратное нарастание типоспецифических антител к нему.

К крайне редким необычным реакциям на введение ОПВ относятся диспепсические расстройства в течение нескольких дней без симптомов интоксикации и аллергические реакции (полиморфные высыпания, отек Квинке) в течение первых 4 дней после прививки.





**Противопоказания к прививкам и меры предосторожности.** Согласно действующим рекомендациям Роспотребнадзора РФ от 2005 г. противопоказаниями к применению ОПВ являются неврологические расстройства, сопровождающие предыдущую вакцинацию полиомиелитной вакциной, а также иммунодефицитные состояния, причем следует иметь ввиду, что к моменту начала вакцинации клинические признаки иммунодефицита выявляются редко. В связи с этим от введения ОПВ должны отводиться дети с рецидивирующей гнойной инфекцией, тромбоцитопенией, упорной экземой с первых дней жизни. ИПВ должны прививаться дети с парапроктитом, свищами заднего прохода, которые составляют значительную группу риска по развитию ВАПП.

Для иммунизации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, также используют ИПВ, хотя бы до выяснения их инфекционного иммунного статуса. Отсутствие ВИЧ-инфекции делает возможным переход на ОПВ (как и отсутствие иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированного), однако эти данные часто становятся доступными после завершения первичной серии вакцинации.

В условиях ограниченного финансирования приобретения ИПВ в целях снижения риска ВАПП можно выделить приоритетные группы детей, которым показана комбинированная схема иммунизации:

– дети, которые в момент вакцинации находятся на стационарном лечении или планирующиеся к госпитализации в течение 60 суток после вакцинации;

– воспитанники домов ребенка;

– дети, в чьих семьях есть подозрительные на иммунодефицит.

Здоровым детям также можно рекомендовать использование комбинированной вакцинации при возможности оплаты родителям стоимости ИПВ.

Плановая вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболеваний и обострения хронических. При нетя-

желых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу же после нормализации температуры.

По мнению экспертов ВОЗ, декларированные противопоказания можно считать в известной степени условными. Так, например, в мировой литературе приводится лишь несколько случаев ВАПП у ВИЧ-инфицированных. То же можно сказать и в отношении других иммунодефицитов.

Известно, что вирус полиомиелита может проникать через плаценту, тем не менее в литературе нет убедительных данных о том, что инфекция у матери, ассоциированная с диким и вакцинным штаммом полиовируса, поражает плод.

В случае, если иммунизация ОПВ не может быть проведена по каким-либо причинам (иммунодефицит, беременность и т. д.) или имеются возражения со стороны носителей, вакцинация должна проводится инактивированной полиомиелитной вакциной. По данным экспертов ВОЗ, ИПВ вообще не имеет противопоказаний. Исключение может составлять лишь документированная аллергия на стрептомицин. Однако такие состояния практически не описаны в мировой литературе.

**Постэкспозиционная профилактика.** Прививки по эпидпоказаниям проводят в очагах заболеваний, вызванных диким или вакциноподобным вирусом. В этом случае ОПВ должны получить все невакцинированные и лица с неизвестным вакцинальным статусом.

## Дифтерия

Дифтерия — острое инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами коринебактерий, характеризующееся воспалительным процессом с образованием фибринозной пленки на месте внедрения возбудителя, явлениями общей интоксикации, связанными с поступлением в кровь экзотоксина, обусловливающего тяжелые осложнения по типу инфекционно-токсического шока, миокардита, полиневрита, нефроза и др.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Для создания противодифтерийного иммунитета используют дифтерийный анатоксин, представляющий собой токсин белковой природы, утративший токсичность в процессе детоксикации формальдегидом. Поскольку нативный анатоксин обладает относительно низкой иммуногенной активностью, в вакцинах его используют концентрированным, адсорбируя на алюминия гидроксиде, в результате чего получают высокоиммунный препарат — АД-анатоксин.





В настоящее время в России используют следующие отечественные препараты производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ для активной иммунизации против дифтерии.

**Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина).** Состоит из взвеси убитых коклюшных микроорганизмов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на алюминия гидроксиде.

В 1 прививочной дозе (0,5 мл) содержится 15 флоккулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного анатоксина, 5 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксина (ЕС) и 10 оптических единиц коклюшной суспензии, что соответствует 10 млрд коклюшных микробных клеток. Консервант — мертиолят.

В международных иммунизирующих единицах (МИЕ) состав АКДС следующий: 30 МИЕ дифтерийного анатоксина, 60 МИЕ столбнячного анатоксина и 4 международные защитные единицы (МЗЕ) коклюшного компонента.

*Форма выпуска:* ампулы по 1 мл (2 прививочные дозы). Упаковка содержит 10 ампул. Вакцину хранят в сухом темном месте при температуре 4–8 °С. *Срок годности* 1 год 6 мес.

**Адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин (АДС-анатоксин).** Препарат содержит в 1 прививочной дозе 15 ЛФ дифтерийного анатоксина и 5 ЕС столбнячного анатоксина. Консервант — мертиолят.

**Адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-М-анатоксин).** Препарат содержит в одной прививочной дозе 5 ЛФ дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксинов. Консервант — мертиолят.

**Адсорбированный дифтерийный анатоксин с уменьшенным содержанием антигена (АД-анатоксин).** Препарат содержит в одной прививочной дозе 5 ЛФ дифтерийного анатоксина. Консервант — мертиолят.

Помимо вышеуказанных используют комбинированные вакцинные препараты.

**Вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного очищенного адсорбированного с уменьшенным содержанием антигенов — Бубо-М** . Комбинация АДС-М-анатоксина и рекомбинантной вакцины против гепатита В комбиотех. Консервант — мертиолят.

**Вакцина комбинированная гепатита В и коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (Бубо-Кок).** Комбинация АКДС-вакцины и рекомбинантной вакцины против гепатита В Комбиотех. Консервант — мертиолят.

Все анатоксины (включая Бубо-М) выпускаются в ампулах по 0,5 мл (1 прививочная доза) и 1 мл (2 прививочные дозы), хранятся в сухом темном месте при температуре 6—2 °С. Срок годности 3 года.

Бубо-М применяют для плановых возрастных ревакцинаций детей старше 6 лет, подростков 14—15 лет и взрослых без ограничения каждые 10 лет, а также при проведении курса вакцинации подросткам и взрослым из групп эпидемиологического риска по гепатиту В.

Курс вакцинации анатоксинами обеспечивает формирование специфического иммунитета против дифтерии, столбняка и гепатита В более чем у 95% привитых.

В России зарегистрированы и разрешены к применению для профилактики дифтерии следующие **зарубежные вакцины**, аналоги отечественных.

• Вакцина **тетракок** — ассоциированная **цельноклеточная** коклюшно-дифтерийно-столбнячная («Санофи Пастер», Франция) содержит в 1 прививочной дозе (0,5 мл) не менее 30 МИЕ дифтерийного анатоксина, 60 МИЕ столбнячного анатоксина, адсорбированных на гидроокиси алюминия, 4 МЗЕ коклюшных микроорганизмов и инактивированную полиомиелитную вакцину типов 1, 2 и 3. Консервант — 2-феноксиэтанол. Препарат предназначен для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита.

*Форма выпуска*: шприц, содержащий 1 дозу; 20 шприцев по 1 дозе; 10 флаконов по 10 доз в каждом; 10 флаконов по 20 доз в каждом. Хранить при температуре 2—8 °С. *Срок годности* 24 мес.





• Вакцина **Инфанрикс** — ассоциированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная на основе **бесклеточного** коклюшного компонента (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия), содержит в 1 прививочной дозе (0,5 мл) не менее 30 МИЕ дифтерийного анатоксина, 40 МИЕ столбнячного анатоксина, 25 мкг коклюшного анатоксина, 25 мкг филаментозного гемагглютинина, 8 мкг пертактина, адсорбированных на гидроксиде алюминия. Консервант — 2-феноксиэтанол (2,5 мкг).

*Форма выпуска*: шприц, содержащий одну дозу. Хранить при температуре 2—8 °С. *Срок годности* 3 года.

• Вакцина **Д.Т.Вакс** («Санофи Пастер», Франция), аналог АДС-анатоксина, содержит в 1 прививочной дозе (0,5 мл) 30 МИЕ дифтерийного анатоксина и 40 МИЕ столбнячного анатоксина, адсорбированных на алюминия гидроксиде. Консервант — мертиолят.

• Вакцина **Имовакс Д.Т.адюльт** («Санофи Пастер», Франция), аналог АДС-М, содержит в 1 прививочной дозе (0,5 мл) 2 ЛФ дифтерийного анатоксина и 40 МИЕ столбнячного анатоксина, адсорбированных на гидроокиси алюминия. Консервант — тиомерсал.

**Схема вакцинации.** АКДС-вакцина предназначена для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка у детей в возрасте от 3 мес до достижения ими возраста 3 лет 11 мес 29 дней (прививки детям, переболевшим коклюшем, проводят АДС-анатоксином). Курс вакцинации состоит из 3 прививок с интервалом 30 дней. Сокращение интервалов не допускается. При необходимости увеличения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок, определенный состоянием здоровья ребенка; ревакцинацию проводят однократно в 18 мес, а при нарушении сроков не ранее чем через 12 мес после законченного курса вакцинации. Если ребенок по достижении 3 лет 11 мес 29 дней не получил ревакцинацию АКДС-вакциной, то ее проводят АДС-анатоксином (для возрастов 4—5 лет 11 мес 29 дней) или АДС-М-анатоксином (для возраста 7 лет и старше). Последующие ревакцинации проводят АДС-М-анатоксином в 7 лет, в 14 лет и каждые последующие 10 лет без ограничения возраста. Курс вакцинации АКДС можно проводить одновременно с прививками против полиомиелита, гепатита В и гемофильной инфекции типа b (АКТ-

Хиб) при условии их раздельного введения. Первую ревакцинацию АКДС можно сочетать с теми же вакцинами, а также с вакциной против кори, краснухи и паротита (приорикс, MMR-II).

Вакцину **тетракок** вводят троекратно с интервалом 1–2 мес с последующей ревакцинацией через 1 год после последней инъекции. Последующие ревакцинации против полиомиелита можно проводить как живой, так и инактивированной вакцинами в сроки, определенные календарем прививок России.

Вакцину **инфанрикс** вводят троекратно с 3 мес с интервалом 1,5 мес с последующей ревакцинацией через 1 год после последней инъекции. При начале курса первичной иммунизации цельноклеточной вакциной возможно введение последующих доз бесклеточной вакциной инфанрикс и наоборот.

**АДС-анатоксин, Д.Т.Вакс** предназначены для профилактики дифтерии и столбняка у детей до 6-летнего возраста. АДС-анатоксин применяют:

- детям, переболевшим коклюшем (от 3 мес до достижения 6-летнего возраста);
- детям, имеющим противопоказания к введению АКДС-вакцины;
- детям 4–5 лет 11 мес 29 дней включительно, ранее не привитым против дифтерии и столбняка.

Курс вакцинации АДС-анатоксином состоит из 2 прививок, Д.Т.Вакс — из 3 прививок с интервалом 30–45 дней. Сокращение интервалов не допускается. При необходимости увеличения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок, определяемый состоянием здоровья ребенка. Ревакцинацию АДС-анатоксином или Д.Т. Вакс проводят однократно через 9–12 мес после законченного курса вакцинации. Последующие ревакцинации проводят АДС-М анатоксином или Д.Т.адюльт в 7–8 лет, в 14–15 лет и каждые последующие 10 лет. Непривитые реконвалесценты дифтерии могут перенести болезнь повторно. После локализованной дифтерии они должны быть привиты через 1 мес после выздоровления, после токсической — через 2–3 мес, после осложненной — через 4–6 мес. Прививки АДС-анатоксином можно проводить одновременно с другими прививками календаря.

АКДС, тетракок, АДС-анатоксин и Д.Т.Вакс вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы или в переднюю наружную область бедра в дозе 0,5 мл. Перед прививкой ампулу необходимо тщательно встряхнуть до получения гомогенной взвеси.

**АДС-М-анатоксин, Д.Т.адюльт** предназначены для профилактики дифтерии и столбняка у детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых.

АДС-М-анатоксин применяют:

– для плановых возрастных ревакцинаций детей в 7 лет, подростков в 14 лет и взрослых без ограничения возраста каждые 10 лет. Препарат вводят однократно;

– для вакцинации детей 6 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, определяемый состоянием здоровья ребенка. Первую ревакцинацию проводят через 6–9 мес после законченной вакцинации однократно, вторую ревакцинацию — с интервалом в 5 лет. Последующие ревакцинации осуществляют в 14 лет и далее через каждые 10 лет;

– в качестве замены АКДС-вакцины (АДС-анатоксина) у детей с сильными общими реакциями (температура 40 С и выше) или поствакцинальными осложнениями на указанные препараты. Если реакция развилась на 1-ю вакцинацию АКДС (АДС), 2-ю прививку осуществляют АДС-М-анатоксином, если реакция развилась на 2-ю вакцинацию, курс вакцинации против дифтерии и столбняка считают законченным. В обоих случаях 1-ю ревакцинацию АДС-М-анатоксином проводят через 9–12 мес. Если реакция развилась на 3-ю вакцинацию АКДС, 1-ю ревакцинацию АДС-М-анатоксином проводят через 12–18 мес;

– взрослым, которые ранее достоверно не были привиты против дифтерии и не были носителями токсигенных коринебактерий дифтерии, делают 2 вакцинации АДС-М-анатоксином или АД-М-анатоксином с интервалом 30 дней и ревакцинацией через 6–9 мес. Последующие ревакцинации проводят каждые 10 лет.

**Поствакцинальный иммунитет**. Курс вакцинации обеспечивает формирование иммунитета против коклюша у 70–80%, против дифтерии и столбняка — более чем у 95% привитых детей.

После введения дифтерийного анатоксина формируется антитоксический, но не антимикробный иммунитет, выраженность которого зависит от дозы иммунизирующего антигена, кратности его введения, возраста и др.

В ответ на введение 1-й дозы вакцины титр дифтерийных антител бывает минимальным или вообще не обнаруживается. На 2-ю дозу титр антител значительно увеличивается и у большинства вакцинированных достигает уровня протективного (в пределах от 0,01 до 0,1 МЕ/мл). После 3-й прививки титр антител возрастает еще в 3–4 раза и находится в пределах от 0,5 до 3 МЕ/мл. После законченной первичной иммунизации по схеме 3–4–5 мес практически все дети становятся невосприимчивыми к дифтерийной инфекции.

**Прививочные реакции и осложнения**. Все вакцины, содержащие дифтерийный анатоксин, относительно безопасны и не вызывают тяжелых осложнений, но все же они возможны.

Поствакцинальные реакции на АКДС-вакцину и на другие вакцинные препараты, содержащие дифтерийный анатоксин, могут проявляться в виде кратковременных общих (повышение температуры, недомогание) и местных (болезненность, гиперемия, отек) явлений. В исключительно редких случаях могут развиться аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), незначительное обострение аллергических заболеваний.

Частота возникновения и выраженность реакции на дифтерийный анатоксин определяется как индивидуальной реактивностью, что может быть равнозначно наличию остаточного иммунитета, так и дозой вводимого дифтерийного анатоксина.

**Противопоказания к вакцинации против дифтерии**. Противопоказаний к введению дифтерийного анатоксина нет. Противопоказания к введению АКДС-вакцины в последние годы значительно сокращены и к ним следует относить:

- прогрессирующие заболевания нервной системы;
- злокачественные заболевания крови, новообразования, системные прогрессирующие заболевания;





- афебрильные судороги в анамнезе;
- сильная общая реакция на предшествующее введение АКДС-вакцины (повышение температуры в первые 2 сут до 40 °С и выше) или осложнения.

Дети с противопоказаниями к применению АКДС-вакцины могут быть привиты АДС-анатоксином в соответствии с инструкцией по его применению.

Детей, перенесших острые заболевания, прививают через 2 нед после выздоровления; при легких формах респираторных заболеваний (ринит, легкая гиперемия зева и т.д.) прививка допускается сразу после выздоровления.

По мнению экспертов ВОЗ, дети, страдающие различными хроническими заболеваниями (бронхиальная астма, поликистоз, врожденные сердечно-сосудистые заболевания, устойчивые неврологические состояния, хронические заболевания почек, печени и др.), должны быть привиты в первую очередь, поскольку все эти состояния и болезни увеличивают риск тяжелых исходов от болезней, профилактируемых вакциной АКДС.

Постоянные противопоказания к введению **АДС-анатоксина** отсутствуют.

Детей, перенесших острые заболевания, можно прививать сразу после выздоровления. При легких формах респираторных заболеваний (ринит, легкая гиперемия зева и т.п.) прививка допускается на фоне остаточных явлений ОРЗ. Лиц с неврологическими изменениями прививают после исключения прогрессирования процесса.

Прививки проводят после окончания обострения аллергических заболеваний. Стабильные проявления заболевания (локализованные кожные явления, скрытый бронхоспазм и т.п.) не являются противопоказаниями к вакцинации, которую можно проводить на фоне соответствующей терапии.

**Постэкспозиционная профилактика**. Вакцинации по эпидпоказаниям подлежат вакцинированные более 5 лет назад и неиммунные лица, а также взрослые с неизвестным вакцинальным статусом, находящиеся в непосредственном контакте с больным дифтерией. В первом случае вводят 1 дозу АДС-М или АД-М, в двух других вакцинацию проводят двукратно с интервалом 30 дней.

ВОЗ рекомендует проведение химиопрофилактики лицам, находившимися в контакте с больным дифтерией (оспен, эритромицин на 10 дней до получения отрицательных результатов посева).

## Коклюш

Коклюш — острое инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемое *Bordetella pertussis*. Ведущим клиническим симптомом коклюша является приступообразный спазматический кашель, во время которого нередко возникает состояние тяжелой гипоксии с развитием судорожного синдрома и гипоксической энцефалопатии. У детей 1-го года жизни заболевание протекает тяжело и даже возможен летальный исход в связи с апноэ и энцефалопатей.

Коклюшем болеют дети всех возрастов, в том числе и новорожденные, а также взрослые. Наибольшая заболеваемость отмечается в возрасте от 1 до 7 лет.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Инактивированная коклюшная вакцина, входящая в состав АКДС, бубо-кок и тетракок, является корпускулярной (цельноклеточной) и содержит все компоненты микробной клетки *B. pertussis*.

В стуктуре *B.pertussis* находятся антигены, способные индуцировать протективный иммунный ответ. Это коклюшный токсин, филаментозный гемагглютинин, белок наружной мембраны — пертактин. Роль в патогенезе коклюша других антигенов, таких как аденилатциклаза, эндотоксин (липополисахарид), трахеальный цитотоксин, термолабильный токсин и фимбрии, агглютиногены 1, 2, 3, антиген BrkA, продолжает изучаться.

**Коклюшный токсин** определяет патогенные свойства возбудителя. Он состоит из 5 субъединиц (S1–S5). Субъединицы S2–S5 отвечают за распознавание молекулы-рецептора на поверхности клеток дыхательных путей, а S1, обладая ферментативной активностью, обеспечивает активное проникновение в соответствующие клетки-мишени.

**Филаментозный гемагглютинин** является компонентом клеточной стенки бактерий и участвует в прикреплении микроорганизма к эпителиоцитам дыхательных путей, являясь основным фактором адгезии.





**Пертактин** является белком наружной мембраны, продуцируемым вирулентными штаммами *B. pertussis*, с молекулярной массой 69 кДа.

В 1 прививочной дозе АКДС и бубо-кок (0,5 мл) содержится 10 опт. ед. коклюшной суспензии, что соответствует 10 млрд убитых коклюшных микробных клеток.

В России также широко используется корпускулярная вакцина **тетракок** («Санофи Пастер», Франция) для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита. В каждой дозе этой вакцины (0,5 мл) содержится 15 опт. ед. коклюшной суспензии, что соответствует 15 млрд микробных клеток (см. раздел «Дифтерия»).

Кроме цельноклеточных коклюшных вакцин, используются **бесклеточные (ацеллюлярные) вакцины (АаКДС)**, не содержащие липополисахаридных фракций, обусловливающие развитие реакций у привитых.

В состав бесклеточной вакцины входят субстанции, ответственные за формирование противококлюшного иммунитета: филаментозный гемагглютинин (ФГА), коклюшный анатоксин (КА) и пертактин.

В России зарегистрирована вакцина **инфанрикс** (АаКДС)-ассоциированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная на основе бесклеточного коклюшного компонента («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия). В 1 прививочной дозе (0,5 мл) содержится 30 МЕ дифтерийного анатоксина, 40 МЕ столбнячного анатоксина, 25 мкг коклюшного анатоксина, 25 мкг ФГА, 8 мкг пертактина, адсорбированных на гидроксиде алюминия. Консервант — 2-феноксиэтанол (2,5 мкг).

*Форма выпуска*: шприц, содержащий 1 дозу. Хранить при температуре 2+8 °С. *Срок годности* 3 года.

**Сроки вакцинации**. Для создания невосприимчивости к коклюшу отечественным прививочным календарем рекомендуется четырехкратное введение коклюшной вакцины в составе АКДС и АаКДС: 1-ю дозу вводят в возрасте 3 мес, затем следуют 2 дополнительные дозы с интервалом 45 дней и 1 ревакцинирующая доза в возрасте 18 мес.

Дети, перенесшие коклюш, подтвержденный положительным

высевом, не нуждаются в дальнейшей иммунизации против коклюша; им проводят прививки против дифтерии и столбняка АДС-препаратом. Ревакцинация через 9–12 мес.

Если ребенок, перенесший коклюш, ранее получил 3 или 2 прививки АКДС-вакциной, курс вакцинации против дифтерии и столбняка считают законченным; ревакцинацию против этих инфекций проводят через 9–12 мес после последнего введения препарата.

Если ребенок, переболевший коклюшем, получил 1 прививку АКДС-вакциной, он подлежит 2-й вакцинации АДС-анатоксином с последующей ревакцинацией через 9–12 мес.

Во всех перечисленных случаях последующие возрастные ревакцинации проводят АДС-М-анатоксином в 7 лет, в 14 лет и каждые последующие 10 лет.

Вакцина **инфанрикс (АаКДС)** используется как для первичной иммунизации с 3 мес, так и для ревакцинации через 12 мес после законченного курса, а также в возрасте 4–6 лет. Если вакцинация была начата цельноклеточной коклюшной вакциной в составе АКДС, ревакцинацию можно продолжить бесклеточной вакциной в составе АаКДС и наоборот.

Если ребенок получил две прививки АДС-анатоксином, курс вакцинации считают законченным; если ребенок получил одну прививку АДС-анатоксином, вакцинация может быть продолжена АДС-М-анатоксином, который вводят однократно, но не ранее чем через 3 мес. В обоих случаях первую ревакцинацию проводят АДС-М-анатоксином через 9–12 мес после первой прививки. Последующие ревакцинации проводят АДС-М-анатоксином в 7 лет, в 14 лет и каждые последующие 10 лет.

**Поствакцинальный иммунитет.** Иммунизация корпускулярной вакциной приводит к появлению общих нейтрализующих антител и антител ко всем антигенам возбудителя. Выраженность иммунного ответа пропорциональна числу доз полученной вакцины. У серонегативных детей на первую дозу антитела могут не появляться, но всегда формируются клетки памяти. После законченной вакцинации (3 дозы вакцины АКДС) иммунными становятся большинство детей. На частоту сероконверсии и выраженность иммунного ответа существенно влияют возраст, величина





дозы иммунизирующего антигена, кратность введения, интервалы между прививками и пр.

Несмотря на то, что троекратная вакцинация АКДС обеспечивает протективный иммунитет у 90% вакцинированных, продолжительность иммунитета бывает короткой. Уже через 1–3 года титры антител оказываются существенно сниженными, быстро возрастает число серонегативных детей. В связи с этим особенно актуальны ревакцинирующие дозы. Протективная эффективность вакцины инфанрикс после 3 доз курса первичной иммунизации составляет 99% на дифтерийный и столбнячный анатоксины с концентрацией антител более 0,1 МЕ/мл и 95% — на коклюшный анатоксин.

Считают, что первичная вакцинация детей младшего возраста тремя дозами защищает от коклюша сроком на 1 год, а ревакцинирующая доза — еще на 2–3 года.

**Прививочные реакции и осложнения.** Считается, что большинство побочных реакций на введение вакцин АКДС и тетракок обусловлено коклюшным компонентом. В течение первых 2 сут после введения препаратов возможны повышение температуры, недомогание, болезненность, гиперемия и отечность в месте инъекции. К сильным общим реакциям относится гипертермия 40°С и выше, к выраженным местным — резкая гиперемия кожи диаметром более 8 см и отек мягких тканей 5 см и более.

Повышение температуры тела у детей может сопровождаться приступами генерализованных тонических, клонико-тонических, клонических фебрильных судорог, однократных или повторных, но, как правило, нетяжелых и непродолжительных. В редких случаях могут развиться осложнения: судороги (обычно связанные с повышением температуры), эпизоды пронзительного крика, аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), а также обострение хронических заболеваний.

Из-за возможности развития у особо чувствительных детей аллергических реакций немедленного типа за привитыми детьми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Помимо анафилактического шока, возникающего, как правило, в течение первых 15 мин после введения вакцины (реже спустя 6 ч), у детей 1-го года жизни может развиться коллаптоидное состояние с побледнением, цианозом, вялостью, адинамией, падением АД, холодным липким потом и даже потерей сознания.

В поствакцинальном периоде могут наблюдаться осложнения со стороны ЦНС:

• афебрильные судорожные приступы с нарушением сознания виде абсансов, «кивков», «клевков», «замираний», подергиваний отдельных мышечных групп; чаще развиваются при засыпании и пробуждении ребенка и, в отличие от фебрильных, могут появляться через 1–2 нед после прививки (у большинства детей являются дебютом эпилепсии);

• энцефалопатия (энцефалическая реакция) с нарушением сознания и поведения более 6 ч, судорогами;

• энцефалит (наблюдается с частотой 1:250 000–500 000 доз вакцины), начинается, как правило, с повышения температуры тела, вскрикиваний, тошноты, рвоты. Затем появляются симптомы, непосредственно указывающие на поражение нервной системы: нарушение сознания, судороги, местная неврологическая симптоматика, которая может быть постоянной, нарастающей или быстро преходящей. Скорее это развитие заболевания ЦНС в поствакцинальном периоде (вирусные энцефалиты и т.п.), начальные проявления которого совпали с вакцинацией.

Дальнейшее проведение вакцинации препаратом АКДС **противопоказано** при:

• прогрессирующих заболеваниях нервной системы;

• афебрильных судорогах в анамнезе;

• развитии сильной общей и местной реакции на предшествующее введение АКДС-вакцины;

• энцефалопатии в течение 7 дней после прививки с изменением сознания и местными неврологическими признаками;

• длительном пронзительном крике в течение 48 ч после вакцинации;

• коллапсе или шокоподобном состоянии с гипотонией или гиперактивностью в течение 48 ч;





• немедленных, тяжелых аллергических реакциях, в том числе по типу анафилактического шока.

При появлении подобных реакций вакцинацию в дальнейшем следует продолжать анатоксинами или бесклеточными коклюшными вакцинами.

**Бесклеточные коклюшные вакцины.** Высокая реактогенность цельноклеточных АКДС-вакцин послужила стимулом к созданию бесклеточного коклюшного компонента. Первую бесклеточную коклюшную вакцину создали в Японии H. Sato и соавт. (1984), она внедрена в начале 1980-х годов, чему способствовали снижение популярности цельноклеточных вакцин и уменьшение числа вакцинаций с 1974 г. Новая ацеллюлярная вакцина использовалась для иммунизации детей с 2-летнего возраста, а впоследствии — с 3 мес, и содержала ФГА, инактивированный КТ в малых количествах и белок пертактин (вакцина типа такеда). Позднее появились вакцины типа бикен, содержащие равные количества ФГА и КТ.

Ацеллюлярная вакцина лишена липополисахаридов бактериальной мембраны, с которыми связаны реакции и осложнения АКДС-вакцинации, и содержит от 1 до 4 компонентов коклюшной клетки.

С 1980 по 1990 г. в Европе и США было создано около 20 бесклеточных вакцин, которые различались по составу, количеству антигенов, методам очистки, способам инактивации токсина, использованию адъювантов и т.д.

В настоящее время в мире применяются следующие комбинированные вакцины на основе инфанрикса:

• инфанрикс — Hib (АаКДС/*H.influenza* тип b);

• инфанрикс — гепатит В (АаКДС-гепатит В);

• инфанрикс-ИПВ (АаКДС — инактивированная полиомиелитная вакцина);

• инфанрикс-ИПВ-Hib (АаКДС-инактивированная полиомиелитная вакцина/*H.influenza* тип b);

• инфанрикс пента (педиарикс) (АаКДС-гепатит В-инактивированная полиовакцина);

• инфанрикс гекса (АаКДС-гепатита В-инактивированная полиовакцина/*H.influenza* тип b).

Бесклеточные вакцины используют как для первичного курса вакцинации против коклюша, так и в качестве бустер-дозы (ревакцинаций). В странах, где применяют бесклеточную вакцину, проводится вторая ревакцинация в возрасте 3–6 лет и старше (табл. 2.1).

**Таблица 2.1.** Схемы вакцинации против коклюша, используемые в разных странах мира

| Страна | Первичный курс вакцинации | Педиатрический бустер | Бустер в старшем возрасте |
|---|---|---|---|
| ВОЗ | 6–10–14 нед/АКДС | 18 мес – 4 года/АКДС | |
| Канада | 2–4–6 мес/АаКДС-ИПВ-ХИБ | 18 мес/АаКДС – ИПВ-ХИБ; 4–6 лет/АаКДС – ИПВ | 14–16 лет/ Адак (Tdap) или ДС(Td) |
| США | 2–4–6 мес/АаКДС | 18 мес/АаКДС 4–6 лет | |
| Англия | 2–3–4 мес/АКДС-ХИБ | 3–5 лет/АаКДС | |
| Франция | 2–3–4 мес/АКДС | 16 мес/АКДС | |
| ФРГ | 2–3–4 мес/ аГекса | 11 мес/аГекса | 9–17 лет/ Адак/Tdap |
| Италия | 2–4–10 мес/АаКДС | 4–5 лет/АаКДС | |
| Испания | 2–4–6 мес/АКДС или АаКДС | 18 мес/АаКДС 6 лет/ АаКДС или АКДС | |
| Австралия | 2–4–6 мес/АаКДС или АаКДС — гепатит В | 18мес /АаКДС 4 года /АаКДС | |
| Россия | 3–4,5–6 мес/ АКДС+ ОПВ | 18 мес/АКДС | |

**Экстренная профилактика**. Для экстренной профилактики коклюша у детей, не болевших коклюшем, применяют **иммуноглобулин человеческий нормальный**. Иммуноглобулин вводят как можно раньше с момента контакта с больным двукратно с интервалом 24 ч в разовой дозе 3 мл. Эффективна такая химиопрофилактика эритромицином из расчета 40–50 мг/кг в сутки или другим макролидом в течение 14 дней (кроме новорожденных).

С 1997 г. Комитетом МИБП рекомендован **иммуноглобулин человека противококлюшный антитоксический** для лечения токсических форм коклюша. Иммуноглобулин представляет собой фракцию, выделенную из плазмы крови доноров, которая содержит антитела к экзотоксину коклюшного микроорганизма. 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.





## Столбняк

Столбняк (травматический клостридиоз) — острое инфекционное антропозоонозное заболевание с контактным механизмом передачи возбудителя через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки, вызываемое экзотоксином (тетаноспазмином) *Clostridium tetani*, характеризующееся поражением нервной системы с возникновением приступов генерализованных тетанических судорог.

Столбняк у новорожденных возникает вследствие инфицирования остатка пуповины и протекает по типу генерализованных тетанических судорог, часто с расстройством дыхания, возникновением асфиксии и присоединением пневмонии, что приводит к высокой летальности (50% и более).

Возбудитель болезни широко распространен, обнаруживается в почве, кишечнике человека и животных.

Единственным эффективным способом предупреждения столбняка является вакцинация, которая предусмотрена в календаре прививок большинства стран мира.

**Характеристика вакцинных препаратов**. В рамках плановой иммунизации используют столбнячный анатоксин преимущественно в составе комбинированных препаратов, а в отдельных случаях в виде монопрепарата. Для экстренной профилактики столбняка при травмах применяют столбнячный анатоксин в виде монопрепарата, противостолбнячный иммуноглобулин человека или противостолбнячную сыворотку.

***Иммуноглобулин противостолбнячный человека, (ПСЧИ***, Россия) выпускается в ампулах по 250 МЕ, в упаковке 5 или 10 ампул.

***Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная (ПСС***, Россия) выпускается в ампулах по 3000 МЕ в 1 дозе, в упаковке 5 ампул. Хранят препараты при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 2–3 года.

***Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин)*** предназначен для активной иммунизации против столбняка, в основном для его экстренной специфической профилактики. АС-анатоксин вводят подкожно в подлопаточную область в дозе 0,5 мл. Перед прививкой ампулу тщательно встряхивают до получения гомогенной взвеси. Форма выпуска: ампулы по 1 мл (2 прививочные дозы). В упаковке 10 ампул. Хранение и транспортировка в сухом темном месте при температуре 6–2 °С. Срок годности 3 года.

Столбнячный анатоксин входит в состав всех перечисленных ниже вакцинных препаратов (см. также раздел «Дифтерия»).

Для активной иммунизации применяют следующие препараты:

– **адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина** (АКДС, Россия);

– **адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячно-полиомиелитная вакцина (тетракок**, Франция);

– **адсорбированная бесклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (инфанрикс**, «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия);

– **адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная вакцина** (бубо-кок, Россия);

– **адсорбированная дифтерийно-столбнячно-гепатитная вакцина с уменьшенным содержанием анатоксинов (Бубо-М**, Россия);

– **адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин (АДС-анатоксин**, Россия; **Д.Т.Вакс**, Франция);

– **адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов** (АДС-М-анатоксин, Россия; **имовакс** Д.Т.адюльт, Франция);

– **адсорбированный столбнячный анатоксин (АС-анатоксин**, Россия).

**Схема плановой иммунизации**. Иммунизацию против столбняка осуществляют в плановом порядке в соответствии с возрастом одновременно с иммунизацией против дифтерии и коклюша (АКДС-вакциной), одновременно с иммунизацией против гепатита В и дифтерии (Бубо-М) или с иммунизацией против дифтерии (АДС- или АДС-М-анатоксином). Характеристику препаратов, их дозы и схему применения см. в разделе «Дифтерия». При соблюдении рекомендуемой схемы вакцинации практически у всех удается сохранять протективный иммунитет на протяжении всей жизни.





При нарушении схемы иммунизации необходимо придерживаться следующих принципов:

Детям в возрасте старше 1 года, не получившим предшествующие дозы АКДС или АДС, следует ввести 2 дозы АДС с интервалом 1,5–2 мес и 3-ю дозу через 6–12 мес после 2-й. При этом АДС можно ввести одновременно с коревой, паротитной, полиомиелитной и гепатитной вакцинами. Добавочные дозы необходимы в возрасте 7 лет перед поступлением в школу.

Детям, получившим 1 или 2 дозы АКДС или АДС в течение 1-го года жизни, если дальнейшая вакцинация против коклюша противопоказана, следует вводить дополнительные дозы АДС.

Дети 7 лет и старше, а также взрослые, предварительно не иммунизированные, должны получить 2 дозы АДС-М (или АС-анатоксина) с интервалом 1,5–2 мес и ревакцинацию через 6–12 мес той же дозой (в порядке исключения допускается удлинение интервала до 2 лет). В дальнейшем последующие ревакцинации проводят каждые 10 лет однократно в дозе 0,5 мл.

Иммунизация некоторых трудноохватываемых контингентов населения (пожилые люди, неорганизованное население) с учетом специфических условий в отдельных местностях по решению муниципальных органов здравоохранения может быть проведена по сокращенной схеме, предусматривающей однократное введение АС-анатоксина в удвоенной дозе (1 мл) с первой ревакцинацией через 6–12 мес (в порядке исключения допускается удлинение интервала до 2 лет) и последующими ревакцинациями через каждые 10 лет обычной дозой препарата (0,5 мл).

**Схема экстренной иммунизации**. Экстренная профилактика столбняка предусматривает первичную хирургическую обработку раны и создание напряженного иммунитета против столбняка.

Экстренную специфическую профилактику столбняка проводят при:

• травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек;
• обморожениях II, III и IV степеней;
• внебольничных абортах;
• родах вне медицинских учреждений;
• гангрене или некрозе тканей любого типа, абсцессах;
• укусах животными;
• проникающих повреждениях желудочно-кишечного тракта.

Для экстренной профилактики столбняка применяют:
• АС-анатоксин;
• иммуноглобулин противостолбнячный человека (ПСЧИ);
• при отсутствии ПСЧИ — сыворотку противостолбнячную лошадиную очищенную концентрированную жидкую (ПСС).

АС-анатоксин вводят подкожно в подлопаточную область. ПСЧИ вводят в дозе 250 МЕ внутримышечно в верхненаружный квадрант ягодицы, ПСС в дозе 3000 МЕ подкожно. Перед введением ПСС для выявления чувствительности к чужеродному белку ставят внутрикожную пробу с разведенной 1:100 сывороткой.

Схема экстренной специфической профилактики столбняка приведена в таблице 2.2.

**Таблица 2.2.** Экстренная специфическая профилактика столбняка

| Предшествовавшие прививки против столбняка | Возраст | Срок после последней прививки | Применяемые препараты | |
|---|---|---|---|---|
| | | | АС[1] (мл) | ПСЧИ[2] или ПСС2 (МЕ) |
| Документы о прививках есть | | | | |
| Полный курс прививок в соответствии с возрастом[3] | Дети и подростки | Любой срок | Не вводят[4] | Не вводят |
| Курс плановых прививок без последней возрастной ревакцинации | Дети и подростки | Любой срок | 0,5 мл | Не вводят |
| Полный курс иммунизации[5] | Взрослые | < 5 лет<br>> 5 лет | Не вводят<br>0,5 мл | Не вводят<br>Не вводят |
| Две прививки[6] | Все возрасты | < 5 лет<br>> 5 лет | 0,5 мл<br>1,0 мл | Не вводят[7]<br>250 3000[8] |





Продолжение таблицы 2.2

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Одна прививка | Все возрасты | < 5 лет<br>> 5 лет | 0,5 мл<br>1,0 мл | Не вводят[7]<br>250 3000[8] |
| Непривитые | < 5 мес<br>> 5 мес | | Не вводят<br>1,0 мл | 250 3000[8]<br>250 3000[8] |
| Нет документов о предшествовавших прививках | | | | |
| Прививочный анамнез неизвестен, противопоказаний к прививкам не было | < 5 мес<br>> 5 мес, подростки, бывшие и настоящие военнослужащие | | Не вводят<br>0,5 мл | 250 3000<br>Не вводят[7] |
| Остальные контингенты | Все возрасты | | 1,0 мл | 250 3000[8] |

Примечания:

1. При экстренной профилактике столбняка можно использовать АДС-М.
2. Применять один из указанных препаратов (ПСЧИ или ПСС), при этом предпочтительнее вводить ПСЧИ, если этого препарата нет, то следует ввести ПСС.
3. Это относится также к детям и подросткам, прививавшимся вне календаря, но получившим ревакцинацию: очередные плановые или экстренные ревакцинации по поводу травм следует делать не чаще чем 1 раз в 5 лет.
4. При инфицированных ранах, если после предшествующей ревакцинации прошло более 5 лет, вводят 0,5 мл АС.
5. Полный курс иммунизации АС для взрослых состоит из двух прививок по 0,5 мл каждая с интервалом 30–40 сут и ревакцинации через 6–12 мес той же дозой. При сокращенной схеме полный курс иммунизации включает однократную вакцинацию АС в удвоенной дозе (1 мл) и ревакцинацию через 6–12 мес дозой 0,5 мл.
6. Две прививки по обычной схеме иммунизации (для взрослых и детей) и одна прививка при сокращенной схеме иммунизации для взрослых.
7. При инфицированных ранах вводят ПСЧИ или ПСС.
8. Все лица, получившие активно-пассивную профилактику, для завершения курса иммунизации и для исключения необходимости повторного введения ПСС через 6–12 мес должны быть ревакцинированы 0,5 мл АС.

**Поствакцинальный иммунитет**. Столбнячный анатоксин, используемый в виде моновакцины или в качестве одного из компонентов комплексной вакцины, вызывает образование нейтрализующих антител IgM и IgG. Гуморальный иммунитет является основой антистолбнячной резистентности, развивающейся после введения столбнячного анатоксина. Антитела нейтрализуют образующийся в инфицированной 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 вакцины 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.

Переболевшие столбняком не приобретают стойкого иммунитета и не защищены от нового заболевания. Количество столбнячного токсина, образующегося при столбняке, недостаточно для формирования иммунитета. В связи с этим все заболевшие столбняком сразу же после установления диагноза или после выздоровления должны быть привиты столбнячным анатоксином.

Материнские антитела, поступающие плоду через плаценту, способны предупреждать развитие столбняка новорожденных. При иммунизации беременных у новорожденных появляются противостолбнячные антитела IgM. Нет доказательств, что это результат не пассивной, а активной иммунизации плода столбнячным анатоксином, введенным матери. Вместе с тем известно, что IgM не передаются трансплацентарно.

Столбняк новорожденных возникает даже тогда, когда матери считались иммунизированными. Это объясняют неправильной схемой иммунизации матери, низкой эффективностью вакцин, недостаточным иммунным ответом у матери, ослабленным переносом антител через плаценту, поступлением большого количества столбнячного токсина через плаценту.

Неиммунизированные женщины должны получить вакцину АДС-М по схеме: 2 первые дозы с интервалом 1,5–2 мес и 3-я доза через 6–12 мес. Во время беременности им не противопоказана поддерживающая (бустерная доза), если первичный комплекс был проведен с грубыми нарушениями схемы вакцинации или слишком большой интервал между ревакцинирующими дозами (более 5 лет), особенно если беременная проживает в регионе с высокой заболеваемостью столбняком.





**Прививочные реакции и осложнения.** Поскольку столбнячный анатоксин применяется в составе АКДС, установить связь побочных реакций с его введением весьма сложно. Считают, что на введение столбнячного анатоксина могут возникать местные реакции в виде покраснения, припухлости и болезненности или общие реакции в виде повышения температуры тела, недомогания. У лиц, имеющих высокий уровень противостолбнячных антител в результате повторных иммунизаций, описаны анафилактические реакции, полирадикулоневрит, синдром Гийена-Барре, но такие случаи крайне редки, не более 0,4 на 100 000 доз.

**Противопоказания**. К введению столбнячного анатоксина в виде моновакцины или в комбинации с другими вакцинами противопоказаний нет. Однако если на предыдущую дозу комбинированной вакцины отмечалась немедленная тяжелая аллергическая или анафилактическая реакция, от введения столбнячного анатоксина следует воздержаться. Вместе с тем если уртикарная или другая аллергическая реакция появилась не сразу после введения вакцины, а на 9–16-й день от момента введения, она не является противопоказанием к продолжению вакцинации столбнячным анатоксином.

Состояния иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, аспления и др.) не являются противопоказанием к вакцинации столбнячным анатоксином.

Временно противопоказано вводить столбнячную вакцину детям с острой инфекцией и в периоде обострения хронического заболевания.

## Корь

Корь — острая вирусная воздушно-капельная инфекция с лихорадкой, интоксикацией, катаральным синдромом и крупной пятнисто-папулезной сыпью, возникающей в несколько этапов. Заболевание часто осложняется поражением бронхолегочной системы, редко возникают коревые энцефалиты и менингоэнцефалиты с тяжелыми последствиями. При внутриутробном инфицировании возможно формирование медленной инфекции с прогредиентным течением по типу подострого склерозирующего панэнцефалита.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Для профилактики кори используют несколько вакцин, зарегистрированных в России.

**Вакцина коревая культуральная живая сухая (ЖКВ)** ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, приготовленная методом культивирования аттенуированного штамма вируса кори Л-16 на первичной культуре клеток эмбрионов японских перепелов. Прививочная доза содержит не менее 1000 ТЦД50 вируса кори и не более 20 ед. антибиотика гентамицина сульфата. *Форма выпуска:* в ампулах по 1, 2 и 5 прививочных доз, в 1 упаковке 10 ампул. Хранится при температуре не выше 8 °С. *Срок годности* 15 месяцев.

**Вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая,** представляющая собой смесь вакцинных штаммов вируса паротита Л-3 (20 000 $ТЦД_{50}$ в одной дозе) и вируса кори Л-16 (1000 $ТЦД_{50}$ в одной дозе), а также гентамицина сульфата (до 25 мкг). *Форма выпуска*: в ампулах по 1 дозе, 10 ампул в упаковке.

**Рувакс** — живая вакцина для профилактики кори фирмы «Санофи Пастер» (Франция). В каждой дозе содержится не менее 1000 $ТЦД_{50}$ аттенуированного лиофилизированного живого вируса кори (штамм Schwarz), выращенного на культуре клеток куриных эмбрионов, а также следовые количества неомицина и небольшое количество альбумина.

**M-M-R II** — ассоциированная живая вакцина для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи производства фирмы «Мерк Шарп и Доум» (США). Содержит лиофилизированные коревую вакцину из штамма Эдмонстон (не менее $10^3$ $ТЦД_{50}$, паротитную вакцину из штамма Jeryl Lynn (2–2×10 $ТЦД_{50}$,) и краснушную вакцину из штамма Wistar RA 27/3 ($10^3$ $ТЦД_{50}$).

*Форма выпуска:* флаконы по 1 и 10 доз в комплекте с растворителем в шприцах или во флаконе. Хранится при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 24 мес.

**Приорикс** — ассоциированная живая вакцина для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи производства фирмы «ГлаксоСмитКляйн» (Бельгия). Содержит лиофилизированные коревую вакцину из штамма Schwarz, паротитную вакцину из штамма Jeryl Lynn и краснушную вакцину из штамма Wistar RA 27/3, культивируемых раздельно в культуре клеток куриного эмбриона (вирусы кори и паротита) и диплоидных клеток человека (вирус краснухи).





*Форма выпуска*: флаконы по 1 дозе в комплекте с растворителем в шприце или флаконе. Хранится при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 24 мес.

**Вакцина против кори, паротита, краснухи, производства «Серум Институт»**, Индия — живая лиофилизированная вакцина. Содержит аттенуированные вакцинные штаммы вирусов кори Эдмонстон-Загреб (не менее $10^3$ $ТЦД_{50}$,) паротитную вакцину из штамма Jeryl Lynn (5000 $ТЦД_{50}$ Л-Загреб) и краснушную вакцину (1000 ТЦД50 Wistar RA 27/3).

*Форма выпуска*: флаконы по 1 или 2 прививочные дозы в комплекте с растворителем. Хранится при температуре 2–8 °С или — 20 °С.

Все вакцины вводят однократно подкожно в объеме 0,5 мл под лопатку или в область плеча (на границе нижней и средней трети с наружной стороны).

**Схема вакцинации**. Вакцинация предназначена для плановой и экстренной профилактики кори. Согласно календарю профилактических прививок России, вакцинацию живой коревой вакциной не болевших корью детей начинают с 12-месячного возраста. Последний календарь профилактических прививок России предусматривает 2-ю прививку против кори всем детям в 6-летнем возрасте без предварительного определения уровня антител.

Вакцинации против кори подлежат также взрослые, родившиеся до начала массовой вакцинопрофилактики кори и не болевшие этой инфекцией, а также все лица, не имеющие документов, подтверждающих перенесенную инфекцию или проведенную иммунизацию.

**Поствакцинальный иммунитет**. Считают, что после однократного введения вакцины, так же как и после перенесенного заболевания протективный иммунитет формируется у 95% детей. Защита, создаваемая одной дозой, вполне достаточна и, следовательно, поддерживающие дозы вакцины якобы не показаны. Однако во многих странах рекомендуется вводить повторную дозу живой вакцины всем детям перед поступлением в школу, в возрасте 5–7 лет, чтобы вакцинировать тех, у кого в силу тех или иных обстоятельств не сформировался защитный иммунитет. В нашей стране повторную дозу вакцины до недавнего времени рекомендовалось вводить только серонегативным детям в воз-

расте 6–7 лет; в настоящее время, в соответствии с последним календарем вакцинации России, 2-я прививка против кори вводится всем детям в возрасте 6 лет без определения уровня антител.

**Прививочные реакции и осложнения**. У большинства детей вакцинальный процесс, как правило, протекает бессимптомно, и местные реакции отсутствуют. В редких случаях в месте инъекции развиваются незначительная гиперемия кожи и слабо выраженный отек, которые проходят в течение 1–3 сут без лечения. Защитный эффект ЖКВ связан с тем, что в ответ на введение живого аттенуированного вируса в организме возникает слабая или скрытная неконтагиозная вакцинальная инфекция. При этом у части детей (5–16%) на 5–12-й день, реже в более поздние сроки (до 14 дней) проявляется симптомокомплекс весьма напоминающий митигированную (ослабленную) корь: небольшое повышение температуры тела, катаральные явления в верхних дыхательных путях, бледно-розовая пятнисто-папулезная относительно мелкая сыпь (у 5%) в течение 1–3 дней.

Это так называемая привитая корь, ее следует рассматривать не как осложнение, а как проявление вакцинального процесса у лиц с высокой чувствительностью к коревой инфекции. Очевидно, что эти дети при заражении диким вариантом вируса кори получили бы тяжелую форму болезни. Опережающая иммунизация таких детей в высшей степени целесообразна.

Осложнения на введение коревой вакцины обычно не возникают. Описываемые в литературе случаи энцефалита (1 случай на 1 млн доз) в поствакцинальном периоде, по современным представлениям, не имеют патогенетической связи с ЖКВ, а скорее всего служат проявлением интеркуррентного заболевания. Вместе с тем у лиц с гиперчувствительностью к яичному белку или неомицину возможны аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Однако такие осложнения встречаются крайне редко; имеются единичные указания на возможность возникновения фебрильных судорог и геморрагического васкулита в поствакцинальном периоде.

**Противопоказания к вакцинации**. Живая коревая вакцина противопоказана:

– беременным или планирующим беременность в течение





30 дней послепрививочного периода. Если коревая вакцина вводится в составе тривакцины (корь, паротит, краснуха), беременность нежелательна в течение 3 мес после вакцинации;

– лицам с врожденными и приобретенными иммунодефицитами, кроме инфицированных ВИЧ. Вакцина также противопоказана лицам с тяжелой клинической категорией (С) ВИЧ-инфекции. Введение живой коревой вакцины лицам с иммунодефицитом может закончиться пролонгированной репликацией вакцинного штамма и привести к манифестной коревой инфекции. По показаниям можно прибегнуть к пассивной иммунизации, то есть ввести иммуноглобулин человека нормальный;

– при острых инфекционных заболеваниях (временные противопоказания к введению ЖКВ). После тяжелых инфекционных заболеваний (менингит, энцефалит, гломерулонефрит и др.) коревую вакцину можно ввести через 1–3 мес после клинического выздоровления;

– при анафилактической реакции на яичный белок и аминогликозиды. Однако и в этом вопросе нужен индивидуальный подход. Во-первых, отечественный коревой вакцинный вирус выращивается на фибробластах эмбрионов японских перепелов, поэтому аллергия на белок куриного яйца не может быть препятствием к введению отечественной вакцины. Во-вторых, считают, что аллергия на куриные яйца не анафилактического типа вообще не является противопоказанием к вакцинации против кори. В-третьих, даже если у ребенка в анамнезе есть тяжелая аллергия на яичный белок, антибиотики и др. (отек гортани, отек Квинке, приступы затрудненного дыхания и т.д.), его можно привить в центре по вакцинации под соответствующим контролем.

Постэкспозиционная профилактика. ЖКВ следует вводить серонегативным лицам, бывшим в контакте с больным корью. Такая мера может предупредить заболевание, если вакцина была введена в течение 72 ч после контакта. При большем сроке от момента предполагаемого инфицирования, а также ослабленным детям или имеющим противопоказания к введению ЖКВ и детям 1-го года жизни (6–12 мес) показано введение иммуноглобулина человека нормального в количестве 1,5 мл (1 доза) или 3,0 мл (2 дозы).

## Эпидемический паротит

Эпидемический паротит (свинка, паротитная инфекция) — острое вирусное заболевание преимущественно слюнных желез, реже других железистых органов (поджелудочная железа, яички, яичники и др.), а также ЦНС (менингит, менингоэнцефалит), сопровождающееся симптомами умеренно выраженной интоксикации.

Заболевание наблюдается в виде спорадических случаев или эпидемических вспышек с контагиозным индексом, превышающим 50%. Болеют в основном дети. Лица мужского пола болеют паротитной инфекцией в 1,5 раза чаще, чем женщины. Описаны частые вспышки среди военнослужащих. Считается, что 25% случаев мужского бесплодия обусловлено перенесенным паротитом.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Для профилактики эпидемического паротита используют **культуральную живую сухую паротитную вакцину (ЖПВ)** производства ФГУП «НПО «Микроген» на основе аттенуированного штамма вируса паротита Л-3 (Ленинград-3), выращенного на культуре клеток эмбрионов японских перепелов. В 1 прививочной дозе вакцины содержится не менее 20 000 $ТЦД_{50}$ аттенуированного вируса паротита, и не более 25 мкг гентамицина сульфата. Стабилизатор — ЛС-18 и желатин. Однородная масса желто-розового цвета.

*Форма выпуска*: ампулы по 1,2 и 5 прививочных доз в комплекте с растворителем.

Хранят и транспортируют в сухом темном помещении при температуре 6±2 °С. Допускается хранение растворителя при комнатной температуре. Срок годности 15 мес.

Кроме того, вакцинация против паротита проводится комбинированной вакциной против кори и паротита. ***Вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая*** (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ) представляет собой смесь вакцинных штаммов вируса паротита Л-3 (20 000 $ТЦД_{50}$ в 1 дозе) и вируса кори Л-16 (1 000 $ТЦД_{50}$ в 1 дозе), а также гентамицина сульфата (до 25 мкг) и следовое количество сыворотки крупного рогатого скота.

*Форма выпуска*: ампулы по 1 дозе, 10 ампул в упаковке.

Кроме дивакцины широко используются тривакцины зарубежного производства против кори, краснухи и паротита: **MMR-II** фирмы «Мерк Шарп и Доум» (США), **Приорикс** фирмы «ГлаксоСмитКляйн» (Бельгия) и **индийская тривакцина** производства «Серум Институт»





**Схема вакцинации.** Вакцины предназначены для плановой и экстренной профилактики эпидемического паротита. Плановые прививки проводят двукратно в возрасте 12 мес и 6 лет детям, не болевшим эпидемическим паротитом.

Вакцины вводят подкожно в наружную область плеча на границе верхней и средней его трети.

**Поствакцинальный иммунитет.** Поствакцинальный иммунитет обеспечивается выработкой нейтрализующих и комплементсвязывающих антител. Формирование поствакцинального иммунитета происходит медленнее, чем после коревой прививки. Сформированный иммунитет сохраняется не менее 8 лет.

После введения 1 дозы вакцины формируется достаточно напряженный иммунитет у 95% лиц, поэтому повторное введение вакцины теоретически не обязательно. Однако, по данным выборочного обследования, в последние годы отмечается увеличение числа серонегативных после введения 1 дозы паротитной вакцины. В связи с этим по новому календарю рекомендуется вводить повторную дозу в возрасте 6 лет. Важно, чтобы все дети до наступления полового созревания были иммунными, поскольку возникновение заболевания после полового созревания часто приводит к поражению половых желез с высокой вероятностью бесплодия.

**Прививочные реакции и осложнения** на введение живой паротитной вакцины крайне редки. В единичных случаях отмечаются местные реакции в виде незначительной гиперемии кожи, исчезающей без лечения через 1—3 сут.

У некоторых детей с 4-го по 12-й день после введения вакцины возможны температурная реакция, фебрильные судороги, в сроки до 42 дней — увеличение околоушных слюнных желез. Осложнения развиваются чрезвычайно редко, к ним относятся боли в животе, орхит, серозный менингит. У лиц с гиперчувствительностью к чужеродному белку возможны аллергические сыпи, отек Квинке, анафилактический шок, которые следует расценивать как реакцию на белковые компоненты вакцины, но не на вирусный антиген.

**Противопоказания** к вакцинации ЖПВ такие же, как и к иммунизации живой коревой вакциной. Это прежде всего первичные и вторичные иммунодефицитные состояния (ВИЧ не является противопоказанием к вакцинации), включая злокачественные заболевания крови и новообразования, а также беременность, тяжелые реакции в анамнезе на куриные (для зарубежных тривакцин) и перепелиные (для отечественной вакцины) яйца и антибиотики аминогликозидного ряда. Живую паротитную вакцину не следует вводить в течение 3 мес после применения иммуноглобулина или переливания крови из-за возможности нейтрализации вакцинного вируса специфическими антителами. В случае введения вакцины женщине детородного возраста имеет смысл предупредить ее о нежелательности зачатия в ближайшие 3 мес из-за теоретической возможности поражения плода, хотя прямых указаний о проникновении вируса вакцины через плаценту нет. Относительным (временным) противопоказанием является острая инфекция или обострение хронической болезни, но и в этих случаях нет прямых данных, подтверждающих правомочность такой предосторожности.

При длительно текущих и тяжелых заболеваниях (вирусный гепатит, туберкулез, панкреатиты, заболевания нервной системы, в том числе менингиты, системные заболевания соединительной ткани и др.) вакцинацию проводят индивидуально через 6–12 мес после выздоровления. Если используется иммунодепрессивная или лучевая терапия, прививку делают через 12 мес после окончания лечения. Нежелательно проводить вакцинацию против паротита в период подъема заболеваемости серозными менингитами энтеровирусной этиологии.

**Постэкспозиционная профилактика**. Экстренную профилактику проводят детям с 12 мес, подросткам и взрослым, имевшим контакт с больным паротитом, ранее не привитым и не болевшим этой инфекцией. При отсутствии противопоказаний вакцину вводят не позднее 72 ч с момента контакта с больным.





## Краснуха

Краснуха — острое вирусное заболевание с мелкой пятнисто-папулезной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, умеренно выраженной лихорадкой и поражением плода у беременных.

Различают постнатальную (приобретенную) и антенатальную (врожденную) краснуху.

**Постнатальная (приобретенная) краснуха** — воздушно-капельная инфекция, источником которой является больной с манифестной или бессимптомной формой заболевания.

Заболевание обычно протекает гладко, но иногда может осложняться энцефалитом или менингоэнцефалитом и очень редко тромбоцитопенией.

**Антенатальная (врожденная) краснуха** проявляется пороками развития сердца (дефекты предсердной или желудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, незаращение боталлова протока), глаз (катаракта, микрофтальмия, глаукома, хориоретинит), центральной нервной системы (менингоэнцефалит, микроцефалия, задержка умственного развития) и глухотой. Возможны также отставание в росте, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, желтуха, поражение трубчатых костей и др. Течение болезни длительное, с персистированием вируса от нескольких месяцев до 1 года и больше.

Врожденная краснуха у плода может развиться и после бессимптомной краснухи у беременной.

Эрадикация краснухи возможна только при поголовной вакцинации.

В связи с тем, что 15% случаев пороков развития связаны с инфицированием плода вирусом краснухи, в некоторых странах применяется селективная иммунизация: вакцину вводят школьницам 12–13 лет и женщинам из групп риска (медработники, сотрудники детских учреждений). В России лишь 50% девочек в возрасте 12–15 лет имеют антитела к вирусу краснухи. В 1997 г. в нашей стране краснуха включена в список инфекций, подлежащих обязательной профилактике с помощью вакцин.

**Характеристика вакцинных препаратов**. В России нет отечественной краснушной вакцины. Для профилактики заболевания

применяются зарубежные препараты — рудивакс, эрвевакс, приорикс, MMR-II, тривакцина и краснушная вакцина производства «Серум Институт», Индия.

Краснушный компонент в этих вакцинах представляет собой живой аттенуированный (ослабленный) вирус (штамм Wistar RA 27/3), выращенный на культуре диплоидных клеток человека. В 1 дозе вакцины (0,5 мл) содержится не менее 1000 $ТЦД_{50}$ вируса. Кроме того, в состав вакцин входят до 25 мкг неомицина (кроме индийской вакцины) и следовые количества белка человека.

**Рудивакс** — живая краснушная лиофилизированная вакцина («Санофи Пастер», Франция), содержит аттенуированный штамм Wistar RA 27/3 вируса краснухи, культивируемый на диплоидных клетках человека, и следовые количества неомицина.

*Форма выпуска*: флакон с 1 дозой вакцины в комплекте со шприцем, содержащим растворитель; 10 флаконов по 1 дозе и 10 шприцев или ампул с растворителем; 10 флаконов по 10 доз вакцины в каждом и 10 флаконов с растворителем.

Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 2 года.

**Эрвевакс** — краснушная вакцина производства «ГлаксоСмит Кляйн» (Бельгия), представляет собой лиофилизированный препарат аттенуированного штамма Wistar RA 27/3 вируса краснухи, культивируемого на диплоидных клетках человека, и следовые количества неомицина (не более 25 мкг).

*Форма выпуска*: флаконы, содержащих 1, 10 и 50 прививочных доз в комплекте с растворителем в шприце или флаконе.

Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 2 года.

**Краснушная вакцина** производства «Серум Институт», Индия готовится также как и ее зарубежные аналоги, но не содержит антибиотиков.

*Форма выпуска*: флаконы по 1 и 10 доз с растворителем.

**MMR-II** — краснушно-паротитно-коревая вакцина производства «Мерк Шарп и Доум» (США) (см. раздел «Корь»).

**Приорикс** — краснушно-паротитно-коревая вакцина производства «ГлаксоСмитКляйн», (Бельгия). В настоящее время проводятся международные клинические исследования живой ослабленной четырехкомпонентной вакцины против кори-паротита-краснухи-ветряной оспы (**MeMuRu-OKA**) производства «ГлаксоСмитКляйн». Предполагаемое торговое название **приорикс-тетра.**





**Вакцина против кори, паротита, краснухи** производства «Серум Институт» (Индия).

*Форма выпуска*: флаконы по 1 и 10 доз с растворителем.

Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 2 года. Вся разведенная вакцина должна быть немедленно использована.

**Схема вакцинации**. Согласно Приказу № 375 от 18.12.97 вакцинация против краснухи введена в национальный календарь профилактических прививок. Первую дозу вводят в 12 мес, вторую (ревакцинирующую) — в 6 лет. Кроме того, прививают девочек в возрасте 13 лет.

Вакцину против краснухи, одну или в комбинации с паротитной и коревой, можно вводить одновременно с АКДС, АДС, АДС-М, живой или инактивированной полиомиелитной вакцинами, а также с вакциной против гепатита В, но в разные части тела. При этом выработка антител на все антигены эквивалентна выработке антител при раздельном применении вакцин. Риск нежелательных реакций не увеличивается при их одновременном введении. Однако необходимо учитывать противопоказания к каждой из применяемых вакцин и вводить их в разные части тела.

**Поствакцинальный иммунитет**. Иммунитет у привитых вакциной против краснухи связан с циркулирующими антителами, которые появляются через 2–3 нед после вакцинации практически у всех привитых и сохраняются на протяжении 20 лет.

**Прививочные реакции и осложнения**. Все краснушные вакцины мало реактогенны, реакции возникают редко. Они проявляются в основном спустя 5–12 дней после вакцинации синдромом, напоминающим легкий вариант краснухи: незначительный подъем температуры тела, кратковременное появление мелкой пятнисто-папулезной сыпи, лимфаденопатия. Еще реже встречаются артралгии, артриты, парестезии, боли в ногах и руках.

Частота побочных реакций зависит от возраста: у детей они встречаются в 1% случаев, у подростков — в 2%, в возрасте до 25 лет — в 6%, у женщин старше 25 лет — в 25%.

**Предосторожности и противопоказания.** Краснушная вакцина противопоказана всем лицам с иммунодефицитными состояниями, включая находящихся на длительном лечении кортикостероидными гормонами, цитостатиками или получающих радиационную терапию. Краснушную вакцину можно вводить спустя 3 мес после отмены иммуносупрессивной терапии, но в отдельных случаях этот интервал может быть укорочен до 1 мес или, наоборот, удлинен до 6 мес в зависимости от интенсивности, длительности и типа иммуносупрессивной терапии.

ВИЧ-инфицированные независимо от стадии болезни должны получать вакцину против краснухи в виде монопрепарата или в комбинации с коревой и паротитной вакцинами (за исключением лиц с тяжелой иммуносупрессией).

После вакцинации против краснухи женщинам рекомендуется избегать беременности в течение 3 мес. Если беременность все же наступила раньше, чем через 3 мес с момента введения вакцины, вопрос о прерывании беременности можно не ставить, поскольку теоретический риск врожденной краснухи, вызванной вакцинальным штаммом, не превышает 2%.

**Постэкспозиционная профилактика.** В очаге краснушной инфекции все неиммунные по краснухе, за исключением беременных, должны быть вакцинированы. Эффективность такой вакцинации точно не установлена, но все же известно, что вакцинация в течение первых 3 дней от начала контакта снижает риск развития клинически выраженных форм болезни. Вакцинация в более поздние сроки практически неэффективна.

Если в контакте с больным краснухой окажется неиммунная по краснухе беременная, желательно вакцинировать все ее ближайшее окружение. При этом возможность возникновения у беременной вакциноассоциированной краснухи маловероятна, хотя имеются данные о выделении вакцинного вируса из глотки спустя 10–30 дней после вакцинации.

Если беременная имеет контакт с больным краснухой, вне зависимости от анамнеза ее нужно обследовать на наличие противокраснушных антител в одной из серологических реакций (РПГА, ИФА и др.). Обнаружение антител IgG указывает на то, что женщина серопозитивна, не входит в группу риска и, следовательно, ей не следует вводить вакцину и тем более прерывать беременность. В повторной проверке на наличие специфического иммунитета нуждаются также все беременные, которые считались иммунными (перенесли заболевание или получили вакцину). Если антитела не определяются, через 3–4 нед следует повторить исследование. При появлении антител женщину следует считать больной краснухой. Отрицательные результаты указывают на то, что заражения не произошло.

*Глава 3*

# ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК (ПО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ)

## Чума

Чума — острая инфекционная природноочаговая болезнь, относящаяся к группе карантинным (конвенционным) инфекциям. Чума сопровождается резко выраженной интоксикацией, высокой температурой, ознобом, менингеальными, реже фарингеальными проявлениями, болезненным лимфаденитом, пневмонией, септицемией.

Возбудитель болезни — *Yersinia pestis*, существует в нескольких видах: сурчиный (*Y. pestis var. Marmote*), суслиный *(Y. p. var. citelli)* и крысиный (*Y. p. var. ratti*), содержит капсульный антиген, в котором выделяют фракцию Ф1, соматический антиген, токсин и 2 недифференцированных антигена. Основным протективным антигеном *Y. pestis* является капсульный антиген Ф1 с высоким содержанием липополисахарида. По данным З. Л. Давдариани и соавт. (1997 г.), именно к этим антигенам (Ф1 и ЛПС) после 15 лет





непрерывной вакцинации живой чумной вакциной вырабатывается стабильный титр специфических антител.

Чума — широко распространенная инфекция. Приблизительно в 50 странах Европы, Азии, Африки и Америки обнаружены или предполагаются природные очаги чумы. Природным очагам свойственны определенные штаммы возбудителя. Инфицирование людей происходит во время контакта с больными грызунами, зайцеобразными и связано с эпизоотиями у этих животных. От них заражаются домашние животные (кошки). Возможно заражение через эктопаразитов (блох), которые переносят чуму от больных животных человеку.

На территории России до настоящего времени существуют зоны, опасные по зоонозной чуме. К ним относятся Забайкалье, горный Алтай, Волго-Уральское междуречье, верховье Кубани, южный Дагестан. Однако последние 50 лет эпидемические проявления чумы в этих регионах не регистрировались.

**Вакцинация** в странах с умеренным климатом эффективна лишь в период эпидемического распространения чумы. Вакцинопрофилактика при спорадической заболеваемости и локальных вспышках чумы в природных очагах практически неэффективна и в настоящее время Комитетом экспертов ВОЗ не рекомендуется. Тем не менее в очагах инфекции проводят обсервацию с одновременной вакцинацией жителей и госпитализацией всех лихорадящих больных.

Применявшаяся в предыдущие годы иммунизация убитой формалином вакциной из целых бактериальных клеток возбудителя чумы оказалась малоэффективной в связи с нестойкостью создаваемого иммунитета. Ревакцинацию повторяли каждые 6 мес. От такой вакцинации в настоящее время отказались.

Современные препараты представляют собой сухие живые вакцины.

**Вакцина чумная живая сухая** (Россия) приготовлена из живых бактерий вакцинного штамма чумного микроорганизма ЕВ линии НИИЭГ, лиофилизированных в сахарозо-желатиновой среде с глютаматом натрия, тиомочевиной и пептоном или в сахарозо-желатиновой среде с декстраном, аскорбиновой кислотой и тиомочевиной. Вакцина представляет собой серо-белую пористую

массу, которая легко растворяется в изотоническом растворе хлорида натрия в течение 3 мин. Предназначена для профилактики чумы по эпидемиологическим показаниям у лиц, проживающих на эпизоотической территории и работающих с живыми культурами возбудителя чумы.

Вакцинация проводится однократно внутрикожным, подкожным, накожным или ингаляционным способом. Ревакцинация осуществляется через 1 год, а при неблагоприятной эпидемической обстановке — через 6 мес после вакцинации. При проведении иммунизации вакцину разводят 0,9% раствором натрия хлорида.

Дети до 2 лет вакцинируются только накожным способом 1/3 дозы взрослого в 1 капле.

Дети 2–6 лет вакцинируются или внутрикожно 1/3 дозы взрослого в 0,1 мл или накожно 1/3 дозы взрослого в 1 капле.

Дети 7–9 лет вакцинируются внутрикожно 1/3 дозы взрослого в 0,1 мл или накожно 2/3 дозы взрослого в 0,1 мл (2 капли).

Дети 10–13 дет вакцинируются внутрикожно 1/2 дозы взрослого в 0,1 мл или 1 дозой в 0,15 мл (3 капли).

Взрослые 14–60 лет вакцинируются внутрикожно 1 дозой (300 млн живых микроорганизмов) в 0,1 мл или подкожно 1 дозой (300 млн живых микроорганизмов) в 0.5 мл или накожно 1 дозой (3 млрд живых микроорганизмов) в 0,15 мл (3 капли).

Препарат вводят подкожно у нижнего угла лопатки, внутрикожно и накожно на наружную поверхность средней трети плеча. Запрещается введение вакцины в другие ткани и участки тела.

При накожном методе на скарифицированную кожу (у взрослых на 3 участках на расстоянии 3 см друг от друга, у детей — на 1 или 2 участках кожи) пипеткой наносят по 1 капле (0,05 мл) вакцины, после чего оспопрививательным пером делают крестообразно 8 линейных насечек длиной 1 см, тщательно втирают вакцину и дают подсохнуть. Минимальный интервал между вакцинацией чумной вакциной и предшествующим введением других вакцин — 1 мес.

**Общие вакцинальные реакции** возможны в 30% случаев в виде субфебрилитета, реже (в 15% случаев) — в виде лихорадки до 38–39 °С продолжительностью до 3 сут. Местные реакции в виде





гиперемии, припухлости, болезненности, увеличения региональных лимфатических узлов возникают через 6–10 ч и исчезают через 4–5 сут.

После накожного введения вакцины у 1% привитых кратковременно повышается температура до 37,5 °С, появляются гиперемия, отечность, мелкая везикулярная сыпь по ходу насечек, реже возникают инфильтраты.

**Противопоказания к вакцинации**: злокачественные новообразования, иммунодефицитные состояния, болезни эндокринной системы, хронические болезни в стадии декомпенсации, аллергические заболевания. Временные противопоказания: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические болезни в стадии обострения (вакцинация не ранее чем через 1 мес после наступления ремиссии), туберкулез, лечение стероидными гормонами (через 6 мес после окончания курса терапии).

**Поствакцинальный иммунитет** формируется с первых дней после вакцинации, достигает максимума к концу 1-го месяца и сохраняется на этом уровне 3–6 мес, постепенно снижаясь к концу года. Заболеваемость в результате вакцинации снижается в 5–10 раз. Случаи чумы среди привитых лиц возможны, но летальность при этом минимальна.

**Вакцина чумная живая сухая для орального применения** приготавливается из лиофилизированной живой культуры вакцинного штамма чумных микроорганизмов ЕВ НИИЭГ с наполнителем и выпускается в таблетках. Прививочная доза (1 таблетка) содержит от 30 млрд до 50 млрд живых микробных тел. Выпускается в стеклянных банках по 40 и 90 таблеток в банке.

Вакцина пригодна для профилактики чумы у лиц в возрасте от 14 до 60 лет. Таблетку необходимо разжевать, глотать ее целиком запрещается. В течение 30 мин после приема таблетки не рекомендуется пить и есть.

Вакцина обладает умеренной реактогенностью. У 1–2% привитых могут развиться общие поствакцинальные реакции в виде субфебрилитета и местные в виде гиперемии слизистой полости рта и болезненности при глотании.

Длительность поствакцинального иммунитета при оральной вакцинации около года.

## Туляремия

Туляремия — природноочаговое острое инфекционное заболевание с лихорадкой, специфическим лимфаденитом и поражением различных органов.

Возбудитель, *Francisella tularensis* — грамотрицательная неподвижная бактерия, не имеющая капсулы и не образующая спор. Бактерии туляремии содержат соматический О-антиген и поверхностный Vi-антиген. Патогенные и иммуногенные свойства связаны с Vi-антигеном. Известны 3 географических варианта туляремийных микробов: американский, европейский и среднеазиатский. Штаммы *F. tularensis* однородны в антигенном отношении, но их вирулентность весьма различна. Так, штамм *Jellison* типа А, выделенный только в Северной Америке, высоковирулентен для человека. В то же время тип В этого штамма, распространенный в Северной Америке, Европе и Азии, безопасный для кроликов, вызывает у человека легкие формы заболевания.

Туляремия — природноочаговая зоонозная инфекция. В природных очагах источником инфекции являются грызуны, установлена зараженность многих домашних животных, а также различных паразитических клещей и насекомых. Больной человек как источник инфекции в эпидемической цепи туляремии роли не играет. Заболевание развивается после попадания на кожу или слизистые оболочки человека крови или других жидкостей больного животного, а также при укусах клещами и другими насекомыми-переносчиками туляремии. Возможно также заражение при вдыхании возбудителя с пылью или его проникновении через слизистые оболочки полости рта и глотки при потреблении инфицированной пищи. Желудочно-кишечный тракт относительно устойчив к проникновению *F. tularensis*, заражение этим путем может произойти только тогда, когда в организм человека поступает не менее 10 млн туляремийных бактерий. Однако болезнь развивается при проникновении в организм 50 бактерий типа А через кожу или легкие.

Восприимчивость к туляремии всеобщая. У переболевших вырабатывается стойкий иммунитет продолжительностью не менее 10–15 лет.





Инкубационный период составляет 3–7 сут. В зависимости от характера инфицирования и первичной локализации инфекции различают бубонную, язвенно-бубонную, глазобубонную, ангинозно-бубонную, абдоминальную, легочную и генерализованную формы туляремии.

Длительность лихорадки при туляремии от 5 до 40 дней и более, чаще около 2–3 нед. Лихорадка обычно ремитирующая. Общая продолжительность болезни около 30 дней. Без специфического лечения болезнь может затягиваться на 2–3 мес и больше. По длительности различают острую (до 1,5 мес), затяжную (от 1,5 до 3 мес) и хроническую (более 3 мес) туляремию с поздними рецидивами.

С целью профилактики осуществляют контроль над природными очагами и проводят активную иммунизацию.

**Характеристика вакцинных препаратов и схема вакцинации.** Метод активной иммунизации создан отечественными учеными Н.А. Гайским, Б.Я. Эльбертом в 1942–1946 г. Вакцинный штамм был получен из вирулентных возбудителей путем аттенуации. С 1946 г. вместо ранее применявшегося подкожного метода стали использовать накожный метод иммунизации, который в дальнейшем был усовершенствован Н.Г. Олсуфьевым.

Выпускаемая в настоящее время **туляремийная живая сухая вакцина** (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ) из штамма 15 линии НИИЭГ предохраняет от заболевания туляремией в течение 5 лет и позволяет полностью предупредить эпидемические вспышки в самых неблагоприятных эпизоотических ситуациях.

Туляремийная живая сухая вакцина выпускается в стеклянных ампулах в комплекте с растворителями (вода для инъекций).

Хранение в холодильнике при температуре не выше 6 °С. При правильном хранении срок годности 24 мес.

Вакцинацию проводят накожным или внутрикожным способом. При накожном введении в ампулу с сухой вакциной вносят растворитель, после чего ампулу встряхивают до получения равномерной взвеси. На наружной стороне средней трети плеча на предварительно обработанную спиртом кожу наносят с помощью стерильной глазной пипетки 2 капли разведенной вакцины на расстоянии 3–4 см друг от друга. Через каждую каплю ос-

по-прививательным пером (скарификатором) делают по 2 параллельные насечки длиной 0,8–1 см на расстоянии 0,3–0,4 см. Плоской стороной пера втирают вакцину в течение 30 с в скарифицированные участки кожи.

Для внутрикожного безыгольного введения вакцину разводят также как для накожного применения. Затем стерильным шприцем 1 мл переносят в стерильный флакон для инъектора, куда добавляют 19 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, 20 мл полученной взвеси содержат 200 доз вакцины для внутрикожного введения. Вакцину вводят внутрикожно в объеме 0,1 мл в наружную поверхность средней трети плеча согласно инструкции по применению инъектора БИ-3М.

Разведенную вакцину нужно использовать в течение 2 ч. Не использованные за это время остатки вакцины обезвреживают кипячением в течение 5–10 мин или дезинфицирующими растворами.

Через 3–4 нед у привитых возникает напряженный иммунитет продолжительностью не менее 5 лет. Первичная вакцинация и последующие через каждые 5 лет ревакцинации проводятся в режиме однократного введения.

Профилактические прививки против туляремии можно совместить с прививкой против бруцеллеза, или чумы, или лихорадки Ку, (на разных участках кожи) без снижения их эффективности. При раздельно проводимых прививках интервал между вакцинацией против туляремии и вакцинацией против других инфекций должен быть не менее 30 дней.

На 5–7-й день после прививки обязательно проверяют привитость по местным кожным реакциям: незначительная припухлость, краснота, зуд, везикулы на месте насечек. Эти явления отражают правильно проведенную вакцинацию, они должны наблюдаться у 98–100% привитых.

Лица без таких реакций подлежат вторичной проверке на 12–15-й день, так как у некоторой части привитых местные поствакцинальные реакции запаздывают. После вторичной проверки лиц без поствакцинальных реакций прививают еще раз.

Для выявления наличия или отсутствия иммунитета у привитых используют диагностический препарат тулярин в накожной





аллергической пробе. Препарат из убитых нагреванием бактерий вакцинного штамма выпускается в стеклянных ампулах в виде мутноватой взвеси в изотоническом растворе, содержащем 3% глицерина. Через нанесенную глазной пипеткой каплю тулярина в средней трети плеча делают 2 параллельные насечки и тщательно втирают препарат в скарифицированную кожу.

Результаты пробы учитывают через 48 ч. Реакция считается положительной, если на месте насечек появляются покраснение, отечность, иногда везикулы.

**Показания.** Плановые профилактические прививки проводятся:

– всему населению в сельской местности, начиная с 7-летнего возраста, проживающему на территориях с природными очагами туляремии и в смежных с ними районах;

– работникам зерновых и овощных хранилищ, сахарных заводов, лабораторий, занимающихся исследованиями по туляремии;

– лицам, выезжающим на сельскохозяйственные, строительные, мелиоративные, геологические работы в неблагополучные по туляремии районы;

– персоналу медицинских учреждений, работающему по выявлению, обследованию и ликвидации природных очагов туляремии.

По эпидемиологическим показаниям прививки проводятся в благополучных по туляремии местностях при возникновении эпизоотий среди грызунов, резком увеличении их численности, при выявлении заболеваний среди населения.

**Противопоказания** общие для всех накожных вакцин (клинически выраженные симптомы аллергических заболеваний, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции, активные формы туберкулеза, распространенные заболевания кожи в период клинических проявлений, декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, болезни, сопровождающиеся кахексией, алиментарной дистрофией, авитаминозами); от прививок освобождаются также лица, переболевшие туляремией, и те, у кого часто наблюдаются выраженные поствакцинальные аллергические реакции. В сомнительных случаях ставят накожную аллергическую пробу с тулярином: лица, положительно реагирующие на эту пробу, от прививок освобождаются.

## Бруцеллез

Бруцеллез — зооантропонозное инфекционно-аллергическое заболевание с длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, центрального, периферического и вегетативного отделов нервной системы, увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки, изменениями сердечно-сосудистой и других систем организма.

Выделяют острую и хроническую форму инфекции.

Острый бруцеллез проявляется повышением температуры тела, головной болью, болями в суставах, мышцах; часто увеличиваются лимфатические узлы, печень и селезенка. Хронические формы бруцеллеза нередко протекают без манифестных признаков и трактуются как лихорадка «неясного происхождения» (потливость, утомляемость, отсутствие аппетита, боли в мышцах и суставах и др.).

Заболевание вызывают бактерии из рода *Brucella*. Различают 6 видов и 17 биотипов (биоваров) бруцелл: *Br. melitensis* — выделен от коз, *Br. abortus* — возбудитель заболевания у коров, *Br. suis* — возбудитель бруцеллеза у свиней, *Br. ovis* — возбудитель бруцеллеза у овец, *Br. canis* выделен от собак, *Br. neotome* выделен от лесной крысы.

Заражение бруцеллезом происходит при употреблении в пищу непастеризованного молока, сметаны, сыра, масла, содержащих преимущественно *Br. abortus* или *Br. melitensis*, а также при уходе за больными или инфицированными животными.

Бруцеллез распространен во всем мире и причиняет значительный экономический и социальный ущерб. В России бруцеллез также является важной социально-медицинской проблемой. Благодаря внедрению специфической профилактики в виде вакцинации животных и людей заболеваемость бруцеллезом значительно снизилась, но в 70-х годах она стабилизировалась на относительно высоком уровне и составляет около 0,3–0,5 на 100 000 населения. В последние годы все более значимую роль играет молочный фактор. При употреблении молока, инфицированного высоковирулентным возбудителем, как правило, возникают эпидемические вспышки, групповая (семейная) заболеваемость нередко выходит за пределы очага. Отмечается увеличение заболеваемости бруцеллезом городских жителей, особенно детей. Бруцеллезом болеют дети всех возрастов, начиная с первых месяцев жизни. Наиболее низкая заболеваемость у детей раннего возраста, наиболее высокая — у школьников.





Иммунитет при бруцеллезе в основном «нестерильный», нестойкий, формирование замедленное. Известны многочисленные случаи повторного заражения и заболевания. Считается, что бруцеллез сопровождается иммунодефицитным состоянием и развитием аутоиммунных неспецифических и специфических процессов. Аллергия при бруцеллезе проявляется повышенной чувствительностью замедленного типа.

По мнению экспертов ВОЗ, борьба с бруцеллезом предполагает в первую очередь вакцинопрофилактику.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Среди разработанных в России бруцеллезных вакцин разрешены к применению следующие.

**Вакцина бруцеллезная живая сухая (БЖВ)**, ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ представляющая собой лиофилизированную культуру микроорганизмов вакцинного штамма Br. abortus 19-ВА. Выпускается в ампулах по 1 мл (4–10 доз).

**Вакцина лечебная жидкая из бруцелл овечьего и бычьего видов,** убитых нагреванием.

Проходит испытания химическая бруцеллезная вакцина для ревакцинации контингентов, вакцинированных живой вакциной.

За рубежом применяется убитая бруцеллезная вакцина. Наиболее широко распространена вакцина PI, выпускаемая французской фирмой «Санофи Пастер», представляющая собой фенолрастворимую фракцию из штамма *Br. abortus 19 Buck*. Эта вакцина стабилизированная, слабо реактогенная, ее иммуногенность ниже, чем живой вакцины. Одна доза вакцины составляет 1мг в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Кандидатом на идеальную бруцеллезную вакцину считают фракцию SDS-1, содержащую 30% пептидогликана, 50% белка и небольшое количество S-ЛПС (липополисахарида). Указанные протективные антигены содержатся в клеточной стенке бруцелл, которая намного прочнее, чем у других представителей *Enterobacteriaceae*.

**Схема вакцинации**. Вакциной бруцеллезной живой сухой прививают взрослых однократно накожно или подкожно. Ревакцинация проводится накожным способом.

Одна доза для подкожного введения взрослым содержит $4{,}0\times10^{8}\pm0{,}6\times10^{8}$ живых микробных клеток в 0,5 мл, для накожного введения — $1\times10^{10}\pm0{,}6\times10^{10}$ живых микробных клеток в 0,1 мл.

**Вакцинация накожным способом**. Препарат растворяют апирогенным 0.9% раствором натрия хлорида, который вносят в ампулу стерильным шприцем с иглой из расчета 0,1 мл (2 капли) на одну прививочную дозу. Ампулу встряхивают до образования равномерной суспензии. Место прививки (наружная поверхность средней трети плеча) обрабатывают спиртом или смесью спирта с эфиром. После испарения спирта и эфира, не прикасаясь к коже, наносят две капли вакцины на расстоянии 30—40 мм друг от друга, кожу натягивают и стерильным скарификатором производят через каждую нанесенную каплю вакцины 6 насечек (3 продольные и 3 поперечные) длиной 10 мм каждая с расстоянием между насечками 3 мм. Насечки не должны кровоточить; кровь должна выступать только росинками. Плоской стороной скарификатора втирают вакцину в насечки в течение 30 с и дают подсохнуть 5 мин. При ревакцинации применяют половинную дозу, то есть наносят 1 каплю вакцины, через которую делают 6 насечек.

**Вакцинация подкожным способом**. Прививочная доза при этом способе в 25 раз меньше, чем при накожной вакцинации. Вакцину разводят из расчета 12,5 мл апирогенного стерильного 0,9% раствора натрия хлорида на одну дозу вакцины для накожного применения. Препарат, содержащийся в ампуле, растворяют так же, как для накожной вакцинации, после чего полученную суспензию переносят в стерильный флакон для инъектора, в который вносят необходимый объем растворителя.

Прививку делают в наружную поверхность плеча на границе между верхней и средней третью. Место введения обрабатывают так же, как при накожной прививке. Вакцину вводят в объеме 0,5 мл при режиме работы инъектора, рассчитанном на подкожное введение БИ-3М с противоинфекционным протектором ППИ-2.





**Показания к вакцинации против бруцеллеза**. Специфическая иммунопрофилактика проводится лицам старше 18 лет и строго по эпидемиологическим показаниям — при неблагополучии по бруцеллезу среди овец и при подтверждении миграции возбудителя козье-овечьего бруцеллеза среди крупного рогатого скота. В индивидуальных хозяйствах при эпидемическом неблагополучии прибегают к специфической вакцинации и детей с 10 лет.

Плановые профпрививки проводятся постоянным и временным работникам животноводческих хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу мелкого рогатого скота и при миграции возбудителя козье-овечьего бруцеллеза среди крупного рогатого скота, работникам мясокомбинатов, убойных пунктов, молокозаводов, на которые поступают животные и продукты животноводства из местностей, неблагополучных по козье-овечьему бруцеллезу, работникам лабораторных, медицинских и ветеринарных служб, имеющих контакт с возбудителем бруцеллеза.

Вакцинация против бруцеллеза может быть отсрочена у лиц с проявлениями острой инфекции (2–4 нед) и у больных хроническими заболеваниями в стадии обострения или декомпенсации, во время беременности, во время лечения стероидными гормонами, при рентгенотерапии.

Вакцинация не показана лицам, переболевшим бруцеллезом, при положительных серологических или аллергических реакциях на бруцеллез.

Допускается одновременная вакцинация накожным способом против бруцеллеза с прививками против Ку-риккетсиоза, или туляремии, или чумы.

**Поствакцинальный иммунитет**. Через 1,5 и 3 мес после иммунизации существенных различий в динамике специфических антител у привитых БХВ и живой вакциной по частоте сероконверсий и средним значениям титров не найдено. Через 4–6 мес после вакцинации средние геометрические титров специфических антител у привитых живой вакциной были статистически выше по сравнению с иммунизированными БХВ. Частота сероконверсий в эти сроки была также выше у привитых живой вакциной, чем у иммунизированных БЖВ, составив 57,9 и 36,7% соответственно.

Через год после вакцинации частота сероконверсий и средние значения титров у привитых сравниваемыми вакцинами резко снижаются, оставаясь достоверно выше у привитых живой вакциной (44,9±5,9%), чем у привитых БХВ (27,7±3,8%) ($p<0,05$).

В поствакцинальном периоде происходит также специфическая аллергическая перестройка организма. По данным внутрикожной пробы с бруцеллином, через 4 мес после прививки БХВ у 7% привитых отмечались кожные реакции в виде гиперемии до 2 см. В эти же сроки у привитых живой вакциной кожные реакции регистрируются значительно чаще — в 86,4% случаев, при этом у 27% привитых размеры гиперемии составляют от 2 до 6 см.

**Прививочные реакции**. Местная и общая реакции на вакцинацию незначительны. Местная реакция при накожной вакцинации может появиться через 24–48 ч в виде гиперемии, инфильтрата кожи или в виде розово-красных узелков по ходу насечек, *иногда сливающихся в валик или образующих небольшую* припухлость. При безыгольном методе введения через 12–24 ч на месте инъекции могут появиться гиперемия, инфильтрат диаметром до 25 мм, слабая болезненность. Общая реакция возникает в 1-е сутки у 1–2% привитых и выражается недомоганием, головной болью, повышением температуры тела до 37,5–38,0 °С.

## Сибирская язва

Сибирская язва — тяжелое инфекционное заболевание, имеющее кожные, легочные, желудочно-кишечные и септицемические формы. Кожная форма встречается наиболее часто. Появляется безболезненное специфическое поражение кожи, прогрессирующее от папулы к везикуле и некрозу (сибиреязвенный карбункул) на фоне отека и регионарного лимфаденита. Легочная форма сопровождается потрясающим ознобом, подъемом температуры тела до 39–41 °С, мучительным кашлем, одышкой. Кишечная форма проявляется рвотой, болями в животе, жидким стулом с примесью крови, быстрым развитием инфекционно-токсического шока. Септицемическую форму можно рассматривать как наиболее тяжелый вариант локализованных форм.

Заболевание вызывается сибиреязвенной бациллой *Bacillus*





*anthracis Cohn* — крупной неподвижной палочкой, окруженной прозрачной капсулой.

Источником инфекции являются больные животные (мелкий и крупный рогатый скот, свиньи), а также почва, зараженная спорами сибирской язвы. Заражение человека происходит при убое животных и разделке туш, а также при обработке шкур и кожи. В зависимости от пути инфицирования возникает кожная, легочная или желудочно-кишечная форма болезни.

Сибирская язва встречается на всех континентах, но наибольшее число вспышек заболевания регистрируется в странах Азии (Индия, Ирак, Турция, Афганистан, Китай, Индонезия и др.). В Европе наибольшее число вспышек наблюдается в Греции, Италии, Испании, Болгарии.

На территории России сибирская язва встречается в местах эпизоотий (стационарные очаги) на Северном Кавказе, в Сибири, в Волгоградской, Саратовской и других областях.

Среди больных сибирской язвой более 90% составляют жители сельской местности, это взрослые люди, но в исключительных случаях заболевают и дети, помогающие в уходе за животными или заразившиеся через кожу и шерсть инфицированных животных.

Для предупреждения сибирской язвы важное значение имеет строгий контроль за промышленными и сельскохозяйственными источниками возбудителя болезни, а также соблюдение мер личной безопасности при работе с потенциально инфицированным материалом (использование халатов, перчаток, защитных масок и др.). Больные сибирской язвой или пациенты с подозрительным заболеванием подлежат строгой изоляции.

В борьбе с сибирской язвой существенное значение отводится вакцинопрофилактике.

**Характеристика вакцинных препаратов**. В России разработана, зарегистрирована и применяется **живая сухая сибиреязвенная вакцина СТИ** (СТИ — аббревиатура названия санитарно-технического института, где разработана вакцина). Для приготовления вакцины применяют стойкий вариант (мутант) сибиреязвенных бацилл, лишенный способности вызывать заболевания у людей и сельскохозяйственных животных. Препарат состоит из высушенной взвеси живых спор вакцинного штамма-варианта.

Вакцина выпускается в ампулах по 1 мл, содержащих 20 человеко-доз для накожной вакцинации и 200 человеко-доз для подкожной вакцинации без растворителя. Вакцину без растворителя используют только подкожным способом.

Создана также сухая живая аэрозольная сибиреязвенная вакцина, которая способна, как и вакцина СТИ, создать напряженный иммунитет (Шустиков В.М., 1992); но эту вакцину промышленность не выпускает.

В США разработана ацеллюлярная вакцина против сибирской язвы, в России она не зарегистрирована.

***Правила вакцинации.*** Вакцину СТИ можно применять накожным (скарификационным) или подкожным способом. Вакцинация проводится двукратно с интервалом 20—30 дней.

При накожной вакцинации содержимое ампулы перед применением ресуспендируют в стерильном 30% водном растворе глицерина, который вносят в ампулу с помощью шприца с иглой для внутримышечных инъекций. Объем растворителя определяется числом прививочных доз в ампуле. В ампулу с 10 накожными дозами вносят 0,5 мл, а с 20 дозами — 1 мл растворителя. Время растворения вакцины не должно превышать 5 мин. Прививку делают на наружной поверхности средней трети плеча. Место прививки обрабатывают спиртом или смесью спирта с эфиром. После испарения спирта и эфира стерильным туберкулиновым шприцем с тонкой и короткой иглой (№ 0415), не прикасаясь к коже, наносят по одной капле (0,025 мл) разведенной вакцины в 2 места будущих насечек на расстоянии 3—4 см. Кожу слегка натягивают и стерильным оспопрививательным пером через каждую каплю вакцины делают по две параллельные насечки длиной 10 мм с таким расчетом, чтобы они не кровоточили. Плоской стороной оспопрививательного пера вакцину втирают в насечки в течение 30 с и дают подсохнуть 5—10 мин. Для каждого прививаемого используется отдельное перо. Запрещается вместо перьев пользоваться иглами, скальпелями и др.

При вакцинации подкожным способом одну прививочную дозу вакцины (0,5 мл), содержащую 50±10 млн спор, ресупсендируют в 1 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия. Содержимое ампулы стерильным шприцем переносят в стерильный флакон с 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций.





При применении вакцины подкожно-безыгольным способом вакцинную суспензию вводят в объеме 0,5 мл в область наружной поверхности верхней трети плеча безыгольным инъектором.

После проведения вакцинации шприцы, иглы, части инъекторов, соприкасавшиеся с вакциной, подвергают дезинфекции согласно инструкции.

**Поствакцинальный иммунитет.** После перенесенной сибирской язвы формируется стойкий иммунитет.

Для оценки поствакцинального иммунитета против сибирской язвы использует внутрикожную пробу с антраксином (специфический аллерген из убитых сибиреязвенных бацилл).

Согласно экспериментальным наблюдениям, у животных (овцы), вакцинированных вакциной СТИ, уже через 3—5 дней появляется повышенная устойчивость против сибирской язвы. Полного развития иммунитет достигает через 2—3 нед и сохраняется на высоком уровне не менее года. Ревакцинацию людей вакциной СТИ при показаниях, то есть когда возможность заражения сибирской язвой сохраняется, проводят той же дозой, что и при первичной вакцинации (накожной или подкожной).

**Показания к вакцинации.** Согласно рекомендации ВОЗ вакцинация против сибирской язвы проводится в природных очагах этой болезни.

Плановая вакцинация осуществляется по профессиональным показаниям: лицам, занятым сбором, хранением, транспортировкой, переработкой и реализацией сырья животного происхождения, особенно на предприятиях, перерабатывающих кожевенное сырье и шерсть, работникам мясокомбинатов, лицам, работающим с живыми культурами возбудителя болезни, с зараженными лабораторными животными или производящим исследования материала, зараженного возбудителем сибирской язвы.

В пунктах, стационарно неблагополучных по сибирской язве, прививкам подлежат лица, соприкасающиеся с общественным скотом, а в активных пунктах (где заболевания сибирской язвой животных или людей зарегистрированы в последние 10 лет) — также лица, соприкасающиеся с индивидуальным скотом.

При плановой вакцинации указанных контингентов рекомендуется вводить вакцину СТИ накожно, что при повторных ежегодных ревакцинациях не вызывает сильных реакций. Вакцинацию следует проводить в I квартале года, поскольку наиболее опасен в плане заражения сибирской язвой весенне-летний сезон.

Детей в возрасте от 14 до 16 лет вакцинируют против сибирской язвы только по эпидемиологическим показаниям по распоряжению МЗ РФ и только накожным способом. Дети моложе 14 лет вакцинации не подлежат.

**Противопоказания.** Постоянными противопоказаниями к вакцинации являются злокачественные новообразования, болезни крови, тяжелые и прогрессирующие соматические заболевания, иммунодефицитные состояния.

При накожном (скарификационном) способе вакцинации дополнительными противопоказаниями являются хронические распространенные болезни кожи. Вакцинация противопоказана на всех стадиях беременности. Лица, перенесшие острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострения хронических заболеваний, вакцинируются не ранее чем через 1 мес после выздоровления (ремиссия). При лечении кортикостероидными препаратами, антиметаболитами, при лучевой терапии вакцинация возможна при отсутствии противопоказаний не ранее чем через 3 мес после окончания терапии.

Интервал между вакцинацией против сибирской язвы и введением других вакцин определяют индивидуально в зависимости от риска инфицирования.

**Прививочные реакции.** При накожном применении местная реакция появляется через 24–48 ч в виде гиперемии и небольшого инфильтрата с последующим образованием желтоватой корочки по ходу насечек. При шприцевом и безыгольном способах введения через 24–48 ч на месте инъекции могут возникнуть небольшая болезненность, гиперемия, реже — инфильтрат диаметром до 50 мм.

Общая реакция при накожном и подкожном введении вакцины возникает редко и в 1-е сутки после прививки, проявляется недомоганием, головной болью и незначительным повышением





температуры тела; иногда бывают повышение температуры до 38,5 °С и небольшое увеличение регионарных лимфатических узлов.

## Лептоспироз

Лептоспироз (синонимы: болезнь Вейля-Васильева, инфекционная желтуха, водная лихорадка и др.) — острое инфекционное заболевание, вызываемое различными серотипами спирохет из рода *Leptospiria*, с ремиттирующей или постоянной лихорадкой, ознобом, капилляротоксическим синдромом, поражением печени, почек и нервной системы.

Течение болезни часто бывает двухфазным и к моменту завершения первой лихорадочной волны (3–10-й дни болезни) у части больных появляется желтуха. Острый период заканчивается через 3–4 нед, у 20–60% возникает от 2 до 4 рецидивов с возвратом всей симптоматики. Летальность колеблется от 5 до 48% и обусловлена либо токсико-инфекционным шоком, либо острой почечной недостаточностью.

В настоящее время известно около 200 патогенных серотипов лептоспир и около 60 сапрофитных. На территории России чаще всего встречаются *L. pomona*, *L. grippotyphosa*, *L. hebdomadis*, *L. conicola*, *L. sesroe*, *L. icterohaemorrhagiae*. Источником инфекции являются мышевидные грызуны и насекомоядные, а также домашние и дикие животные (свиньи, крупный и мелкий рогатый скот, лошади, собаки, лисицы, песцы, нутрии и др.).

Человек заражается преимущественно контактным путем — лептоспиры из внешней среды попадают через незначительные повреждения кожных покровов и неповрежденные слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, глаз, носа, наружных половых органов.

На 3–4-й день болезни в крови появляются и нарастают специфические антитела при сохранении возбудителя преимущественно в почках (нестерильный иммунитет). К периоду реконвалесценции (5–6-я неделя болезни) формируется стерильный иммунитет, то есть возбудитель элиминируется из организма. Иммунитет после перенесенного заболевания стойкий, но недостаточный, в связи с чем может возникать реинфекция другими серотипами лептоспир.

В качестве неспецифических средств профилактики для предупреждения лептоспироза имеют значение использование защитной одежды и уничтожение грызунов, назначение по экстренным показаниям антибиотиков (доксициклин, тетрациклин) и др. Однако эффективность этих мероприятий весьма скромная, поэтому в профилактике могут иметь значение и методы активной иммунизации.

**Характеристика вакцинных препаратов**. В России для профилактики лептоспироза применяется **инактивированная** нагреванием **жидкая лептоспирозная вакцина, приготовленная** из культур лептоспир 4 серологических групп: *grippotyphosa, pomona, icterohaemorrhagiae, hebdomadis*.

Вакцина выпускается в ампулах по 2,5 мл (1 доза) или 10 мл (5 доз для первой прививки и ревакцинации и 4 дозы для второй прививки). Упаковка содержит 10 ампул вакцины и предназначена для плановой профилактики лептоспироза у взрослых с профессиональным риском заражения, а также у взрослых и детей с 7-летнего возраста по эпидемиологическим показаниям. Плановой вакцинации подлежат лица, обслуживающие животных, работники мясокомбинатов, охотники, заготовители сена, жители мест с загрязненными водоемами и др.

С 1998 г. Приказом № 336 МЗ РФ введена в практику еще одна отечественная **лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая вакцина**, представляющая собой смесь убитых формальдегидом культур лептоспир 4 основных серогрупп: *icterohaemorrhagiae, grippotyphosa, pomona, sesroe*. Вакцина выпускается в ампулах по 0,6 и 2,5 мл; упаковка содержит 10 ампул. Используется для профилактики лептоспироза у взрослых и детей с 7-летнего возраста, а также для иммунизации доноров с целью получения противолептоспирозного иммуноглобулина человека.

**Схема вакцинации**. Вакцину вводят подкожно в область нижнего угла лопатки. Перед введением ампулу с препаратом тщательно встряхивают. Вакцинацию проводят двукратно с интервалом 5–7 сут.

Доза при 1-й прививке составляет 2 мл, при 2-й — 2,5 мл. Ревакцинацию проводят через год однократно в дозе 2 мл. При необходимости поддержания постоянного иммунитета ревакцинацию проводят ежегодно.





Вакцину лептоспирозную концентрированную инактивированную жидкую вводят подкожно в область нижнего угла лопатки. Вакцинация проводится однократно в дозе 0,5 мл. Ревакцинацию осуществляют через год однократно в дозе 0,5 мл.

**Поствакцинальный иммунитет**. Через 2 мес после двукратной иммунизации антитела к лептоспирам обнаруживаются у 47–62,5% привитых. В большинстве случаев титры антител невысокие: от 1:10 до 1:100. Максимум синтеза антител отмечается через 2 нед после прививки. Затем титр снижается и через год после вакцинации антитела исчезают.

Вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая вызывает развитие специфического иммунитета, сохраняющегося в течение года.

Большинство исследователей оценивают эпидемиологическую эффективность иммунизации достаточно высоко. Показано, что заболеваемость лептоспирозом у привитых в несколько раз ниже, чем у непривитых. И кроме того, у привитых лептоспироз протекает легче, чем у непривитых.

**Прививочные реакции**. Местная реакция на введение вакцины может появиться через 24 ч в виде гиперемии и инфильтрата диаметром до 30 мм. Общая реакция возникает в 1-е сутки не более чем у 5% привитых и выражается недомоганием, головной болью, повышением температуры тела до 38,5 °С.

В редких случаях возможно развитие сывороточной болезни или анафилактического шока, в связи с чем вакцинированные должны находится под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

**Показания к вакцинации**. Прививки против лептоспироза показаны в природных и антропургических очагах лептоспироза группам населения, подвергающимся опасности заражения (ветеринарные и зоотехнические работники, свинарки, телятницы, пастухи, птичницы, работники мясокомбинатов, звероводческих ферм, лица, занятые убоем и разделкой туш, обработкой сырья, уборкой сена на зеленых лугах, работающие на рисовых полях, охотники).

Из-за максимальной заболеваемости летом иммунизацию проводят в I квартале года. Территориальные санэпидстанции определяют контингенты населения, подлежащие прививке в зависимости от местной эпидемиологической ситуации. В очагах лептоспироза можно иммунизировать и детей старше 7 лет за 2 мес до летнего сезона.

**Противопоказания к вакцинации** такие же, как и при других инактивированных вакцинах.

**Экстренная профилактика.** В качестве метода экстренной профилактики *вводят противолептоспирозный гаммаглобулин по* 10 мл внутримышечно в течение 3 дней.

Установлено, что противолептоспирозные антитела сохраняются в течение 2 нед после введения гаммаглобулина у всех привитых, а в течение 1 мес — у 50%.

Противолептоспирный иммуноглобулин жидкий получают из сыворотки крови предварительно иммунизированных волов (Томский НПО «Вирион»).

## Лихорадка Ку

Лихорадка Ку (коксиеллез) — инфекционное заболевание из группы риккетсиозов с подъемом температуры тела до 38–40 °С, ознобом, сильными головными болями, болями в суставах и мышцах. Часто бывают резкая слабость, отсутствие аппетита, гиперемия лица, конъюнктив, инъекция сосудов склер, гиперемия ротоглотки, возможны боли в животе, тошнота, рвота, жидкий стул, увеличение печени и селезенки, а также явления бронхита и пневмонии. Клинические варианты и формы болезни зависят от пути заражения и источника инфекции. Тифоподобная форма лихорадки Ку чаще возникает тогда, когда источником инфекции является крупный рогатый скот, гриппоподобная форма регистрируется при заражении от мелкого рогатого скота и птиц. При аэрогенном пути заражения чаще возникают клинически выраженные варианты болезни, а при алиментарном и контактном пути инфицирования преобладают легкие формы. Заболевание у большинства больных заканчивается выздоровлением без рецидивов и хронизации процесса. В этих случаях формируется иммунитет к коксиеллам Бернета. В случаях хронического течения





возбудитель лихорадки Ку персистирует в организме годами, что сопровождается обострениями болезни.

Заболевание вызывает *Coxiella burnetii* (коксиелла Бернета) из семейства *Rickkettsiaceae* рода *Coxiella*. Источником инфекции являются дикие и домашние животные, птицы, кровососущие членистоногие. Передача инфекции осуществляется воздушно-пылевым, контактным, алиментарным, трансмиссивным путем посредством инфицированных молочных и мясных продуктов, через сырье животного и растительного происхождения, пыль, *воздух, воду.*

Заболевание встречается повсеместно в виде как спорадических случаев, так и эпидемических вспышек. На территории России природные очаги зарегистрированы в Вологодской, Воронеж-ской, Новосибирской, Рязанской и других областях. Заболеваемость по России в среднем составляет 0,1–0,2 на 100 000 населения, но при возникновении вспышек этот показатель может достигать 23 на 100 000.

Дети вовлекаются в эпидемический процесс редко и заражаются преимущественно через молочные продукты. Описаны единичные случаи заражения новорожденных от матерей, больных лихорадкой Ку, во время родов.

В случаях заражения детей у них, как и взрослых, наблюдаются клинически выраженные и латентные варианты коксиеллеза, но чаще, чем у лиц старшего возраста, регистрируются рецидивирующие формы болезни.

Для предупреждения лихорадки Ку изоляция больного не имеет значения, поскольку человек является биологическим тупиком для данного возбудителя; определенную профилактическую роль может играть быстрая пастеризация молока при 71,6 °С в течение 15 мин или при 62,9 °С в течение 30 мин. По мнению экспертов ВОЗ, решающее значение в борьбе в лихорадкой Ку должно принадлежать вакцинации животных и людей из групп риска.

***Характеристика вакцинных препаратов.*** *В России для специ*фической профилактики лихорадки КУ применяют живую и инактивированную вакцины, вводимые парентерально.

**Сухая живая вакцина М-44** представляет собой лиофильно вы-

сушенную в стерильном снятом молоке живую культуру аттенуированного штамма (М-44) риккетсий Бернета, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов. Вакцина выпускается в ампулах и имеет вид рыхлой таблетки желтоватого цвета. В каждой ампуле содержится 10 человеко-доз вакцины.

**Способ применения**. Прививка проводится накожно. Кожу наружной поверхности средней трети плеча протирают спиртом или эфиром и наносят на нее 2 капли вакцины на расстоянии 3–4 см. Через каждую каплю, вакцины при помощи оспопрививательного пера делают 3 крестообразные насечки длиной 1 см. Затем в насечки этим пером втирают вакцину. После втирания необходимо дать капле подсохнуть в течение 5–10 мин.

**Поствакцинальный иммунитет**. Через 1–2 мес после вакцинации у 80–91% привитых появляются комплементсвязывающие антитела в титрах 1:30–1:52. Через 8–12 мес после прививки у 53% иммунизированных сохраняется положительная РСК в титрах 1:20–1:33.

Эффективность живых вакцин против лихорадки Ку подтверждается результатами длительного наблюдения (в течение 3–10 лет) за привитыми лабораторными работниками, имеющими контакт с вирулентными штаммами коксиелл Бернета и не заболевшими коксиеллезом.

**Показания к вакцинации**. Прививки против лихорадки Ку проводят лицам в возрасте 14–60 лет по эпидемиологическим показаниям в районах, неблагополучных по данному заболеванию, среди работников мясокомбинатов, обрабатывающих сырье и продукты животноводства, обслуживающих пораженные Куриккетсиозом фермы крупного и мелкого рогатого скота, а также среди работников лабораторий, имеющих контакт с возбудителем лихорадки Ку.

Ревакцинацию проводят не ранее чем через 2 года после первичной иммунизации лицам с отрицательной РСК, не имеющим комплементсвязывающих антител к антигену риккетсий Бернета.

Вакцинацию против лихорадки Ку можно сочетать с вакцинацией живой вакциной против бруцеллеза (на кожу разных рук).





**Противопоказания к вакцинации** такие же, как и при введении других живых вакцин (беременность более 3 мес и период кормления грудью, клинически выраженные острые заболевания, иммунодефицитные состояния и др.).

**Прививочные реакции**. Накожное введение живой вакцины М-44 обычно не вызывает общих реакций и редко сопровождается повышением температуры тела более чем до 37,5 °С в течение 1 дня. Местные реакции, выражающиеся в гиперемии и припухлости в области насечек, возникают примерно у 80% привитых. Через 5–6 дней местные изменения исчезают.

## Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит (весеннее-летний, таежный, дальневосточный, русский) — вирусная природноочаговая инфекция с преимущественным поражением ЦНС, проявляющаяся общемозговыми, менингеальными и очаговыми симптомами, с инвалидизирующими последствиями и высоким риском хронизации. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до высоких цифр, сопровождается ознобом, общей вялостью, сонливостью, тошнотой, рвотой, гиперемией лица, болями в глазных яблоках и присоединением на 2–3-й день болезни симптомов менингита или энцефалита.

В зависимости от клинических проявлений различают менингеальную, очаговую и лихорадочную без поражения ЦНС формы болезни.

Возбудитель болезни относится к арбовирусам, роду *Flaviviridae*, семейству *Togaviridae*. Вирионы представляют собой сферические частицы диаметром 48–50 нм, покрытые липопротеиновой оболочкой. Вирион обладает выраженной нейротропностью, длительно персистирует в ЦНС (иногда годы и десятилетия). В состав нуклеокапсида входят однонитчатая геномная РНК и капсидные белки. Из всех известных структурных белков (V-1, V-2 и V-3) один (V-2) образует комплекс с РНК вируса, а два других (V-1 и V-3) интегрированы в содержащую липиды суперкапсидную оболочку. Однако только один структурный гликопротеин (V-3) индуцирует нейтрализующие антитела, которые являются общими для всех известных 5 генетических типов виру-

са клещевого энцефалита, имеющих некоторые антигенные различия:

- дальневосточный штамм Софьин и штамм из Калининградской области;
- западный штамм Найдорф;
- два штамма из Северо-Западного района, один из Средней Азии, два — из Западной Сибири и один из Восточной Сибири;
- один штамм из Восточной Сибири;
- один штамм из Турции.

Способность проникать в мозг и размножаться в нем является генетически детерминированным признаком вирусов клещевого энцефалита.

Клещевой энцефалит относится к типичным природноочаговым инфекциям. Заражение человека вирусом клещевого энцефалита происходит через укус клещами — переносчиками (*Ixodes persulcatus, Ixodes ricinis* и др.). Резервуаром вируса в природе, помимо клещей, являются мелкие грызуны, многие птицы, некоторые дикие и домашние животные. Редко заражение происходит через сырое козье молоко. Человек не имеет эпидемиологического значения в распространении инфекции.

Клещевой энцефалит встречается на всей территории России и ряда сопредельных государств (Польши, Чехии, Словакии, Венгрии и др.). В последние годы отмечается высокий уровень заболеваемости: в 1989 г. она составляла 2,3, в 1995 г. — 4,0, в 1999 г. — 6,66, в 2003 г. — 3,28, в 2004 г. — 2,9 на 100 000 населения. Наибольшая заболеваемость регистрируется на Урале, Сибири, Дальнем Востоке и Приморье. В Пермской области заболеваемость в разные годы превышала показатели в целом по стране в 3–10 раз. В Екатеринбурге в 1996 г. заболеваемость составила 63 на 100 000 населения, в 20 раз превысив средние показатели по Российской Федерации. Клещевой энцефалит имеет весенне-летнюю сезонность с пиком заболеваний в июне, что обусловлено максимальной биологической активностью клещей в это время. В последние годы среди больных клещевым энцефалитом в 6 раз возросла доля детей. Наиболее часто заболевают школьники, 60% больных в возрасте 8–14 лет.

При изучении иммунологической структуры населения в очагах клещевого энцефалита на Европейской территории России была показана природно-зональная зависимость формирования иммунной прослойки. При серологическом обследовании местного населения антитела к вирусу клещевого энцефалита выявлялись с наибольшей частотой (38,9±0,9%) у жителей южной тайги, с меньшей частотой (13,3±0,7%) у жителей лесостепи и с минимальной частотой (5,5±0,5%) у жителей средней тайги.





Наиболее высокая иммунная прослойка в районах южной тайги объясняется значительной лесистостью при малых площадях пастбищ, на долю которых приходится около 10% сельскохозяйственных угодий. В то же время здесь большое поголовье скота, в том числе и в личном владении, скот пасется преимущественно в лесу. В этих условиях создаются предпосылки для формирования антропургических очагов.

Для профилактики клещевого энцефалита имеют значение мероприятия по уничтожению клещей путем опыления особо опасных мест инсектицидами, обработка сельскохозяйственных животных (коровы, овцы, козы), находящихся на свободном выгуле, хлорофосом, а также меры личной профилактики: ношение специальной одежды, смазывание кожи отпугивающими средствами, осмотр одежды и других вещей после посещения леса и др. Однако профилактическая эффективность всех этих мероприятий весьма относительная. В последние годы решающее значение стали придавать вакцинопрофилактике, особенно в активных очагах инфекции.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Для профилактики клещевого энцефалита используются вакцины, представляющие собой взвесь инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита, полученного путем его репродукции на клетках эмбрионов кур и сорбированного на гидроокиси алюминия. В настоящее время в России зарегистрированы 2 отечественные вакцины:

– **ЭнцеВир — вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная жидкая для в/м введения** (ФГУП «НПО «Микроген МЗ РФ») — представляет собой сорбированную на гидроокиси алюминия взвесь инактивированного формалином вируса, полученного пу-

тем репродукции его во взвешенной первичной культуре клеток куриных эмбрионов. В дозе 0,5 мл содержится до 0,5 мкг белка куриного эмбриона, до 250 мкг альбумина человека, 0,3–0,5 мг геля гидроокиси алюминия. Не содержит антибиотиков и консервантов. Применяется с 3 лет.

– **культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая вакцина для детей и взрослых** содержит штамм «Софьин», канамицин, бычий альбумин не более 30 мкг/доза. Не содержит консерванта. Применяется для профилактической иммунизации людей с 4-летнего возраста. Представляет собой белую или желто-белую массу. Форма выпуска: ампулы по 1, 2 или 3 дозы в комплекте с растворителем. Хранят и транспортируют при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 2 года.

Кроме того, в России зарегистрированы 3 зарубежные вакцины:

– вакцина клещевого энцефалита очищенная концентрированная инактивированная жидкая **ФСМЕ-ИММУН** инжект фирмы «Бакстер АГ» (Австрия). Применяется без возрастных ограничений. Одна доза содержит антиген инактивированного вируса клещевого энцефалита (штамм Neudorf), выращенный на культуре клеток куриных эмбрионов, алюминия гидроксид, человеческий альбумин, следовые количества формальдегида, гентамицина и неомицина. Не содержит консервантов и гетерологичных белков. Форма выпуска: шприц-доза по 0,5 мл, в упаковке 1 шприц, или в ампулах по 0,5 мл, в упаковке 5 ампул. Хранится при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 1 год;

– вакцина клещевого энцефалита очищенная концентрированная инактивированная жидкая **ЭНЦЕПУР-взрослый** фирмы «Кайрон Беринг» (Германия). Одна доза (0,5 мл) содержит антиген вируса штамма К23 (1,5 мкг), алюминия гидроксид, формальдегид. Не содержит консерванта и человеческого альбумина. Форма выпуска: шприц-доза по 0,5 мл, в упаковке 1 или 10 шприцев;

– вакцина клещевого энцефалита очищенная концентрированная инактивированная жидкая **ЭНЦЕПУР-детский** фирмы «Кайрон Беринг» (Германия). Одна доза (0,5 мл) содержит антиген вируса штамма К23 (0,75 мкг).





Вакцины хранят при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 18 мес. В России в ГНЦ РФ Институте иммунологии идут разработки по созданию генных вакцин на основе РНК (находятся на экспериментальной стадии).

**Схемы и дозы вакцинации**. Первичный курс профилактической иммунизации вакциной **ЭнцеВир** проводят по следующим схемам:

**1 схема:** 1 прививка — 0,5 мл в выбранный день
2 прививка — 0,5 мл через 1–2 мес
3 прививка — 0,5 мл через 12 мес

**2 схема:** 1 прививка — 0,5 мл в выбранный день
2 прививка — 0,5 мл через 5–7 мес
3 прививка — 0,5 мл через 12 мес

Последующие отдаленные ревакцинации проводят каждые три года однократно.

Вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча. Последняя вакцинация и ревакцинации проводятся не позднее 14 суток до выхода в очаг.

Отечественную концентрированную сухую вакцину вводят по 0,5 мл подкожно двукратно с интервалом 5–7 мес осенью и зимой. Вторую инъекцию делают не позднее чем за 2 нед до начала эпидемического сезона. Первая ревакцинация — однократно через год весной, последующие — однократно каждые 3 года. Вводят подкожно в подлопаточную область или внутримышечно в дельтовидную мышцу.

Плановые прививки ФСМЕ-ИММУН инжект проводятся у детей и взрослых в сроки 0–1–3 и 9–12 мес путем введения 0,5 мл вакцины внутримышечно. Ревакцинацию делают через 3 года после курса вакцинации.

Энцепур-взрослый используют с 12 лет по схеме 0–28-й день с ревакцинацией через 1 год и далее через 3–5 лет, а также по экстренной схеме в сроки 0–7–21-й день с ревакцинацией через 12–18 мес и далее через 3–5 лет.

Энцепур-детский вводят детям с 1 года до 11 лет по схеме 0–1–3 мес с ревакцинацией через 9–12 мес или по экстренной схеме.

**Поствакцинальный иммунитет**. Лица, переболевшие естественной инфекцией, приобретают стойкий (пожизненный) иммунитет. При вакцинации инактивированными вакцинами формируется кратковременный иммунитет, поэтому для обеспечения надежной защиты необходима ревакцинация. По ходу вакцинации сероконверсия после первичного двукратного введения концентрированной очищенной вакцины наблюдается у 75% привитых. При иммунизации вакциной ЭнцеВир все 100% серонегативных лиц имели выраженную сероконверсию в РТГА с титром антител не менее 1:20, из которых 94% имели титр антител не менее 1:40.

Сероконверсия после законченной троекратной вакцинации жидкой сорбированной вакциной — у 89% привитых, а после ревакцинации — у 100% привитых.

Сероконверсия после 2 вакцинаций австрийской вакциной наблюдалась у 93% привитых; после 3-й вакцинации сероконверсия регистрировалась у 100%.

Серопозитивными после вакцинации считаются сыворотки, титры специфических антител в которых в РТГА составляют не менее 1:10 (защитный титр).

**Показания к вакцинации**. Вакциной против клещевого энцефалита прививаются жители эндемичных по клещевому энцефалиту регионов, а также доноры с целью получения специфического иммуноглобулина и иммунной плазмы, применяемых для профилактики и лечения клещевого энцефалита, и лица, выезжающие в эндемичные регионы.

**Прививочные реакции**. После введения вакцины против клещевого энцефалита могут наблюдаться как общие, так и местные побочные реакции. Они проявляются, как правило, после первой прививки, а далее ослабевают или вообще не отмечаются. Причина реактогенности вакцин скорее всего заложена в субстрате, используемом для размножения вируса. Общие реакции выражаются в недомогании, жалобах на головную боль, повышении температуры тела, в основном в пределах субфебрильных значений. Местные реакции проявляются болезненностью и покраснением в месте введения вакцины.

**Противопоказания к вакцинации**. Острые инфекционные заболевания, прогрессирующие заболевания в стадии декомпенсации





(острые и хронические), сильные реакции на предыдущее введение вакцины, аллергические реакции на куриные яйца, применение во время кормления грудью и беременность.

Необходимо соотносить степень риска угрозы заражения энцефалитом по сравнению с возможными неблагоприятными реакциями.

**Постэкспозиционная профилактика** клещевого энцефалита проводится специфическим иммуноглобулином или гетерологичным иммуноглобулином не позднее 96 ч после присасывания клеща.

С этой целью используют:

**Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита** (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ), представляющий собой концентрированный раствор очищенной фракции иммуноглобулинов, выделенных из плазмы донорской крови, содержащей специфические антитела, нейтрализующие вирус клещевого энцефалита. Титр гемагглютинирующих антител к вирусу клещевого энцефалита в иммуноглобулине не менее 1:80. Не содержит консерванта и антибиотиков. Бесцветная или слабо желтой окраски жидкость. *Форма выпуска*: ампулы по 1 и 3 мл, в упаковке 10 ампул. Хранится при температуре 2–10 °С.

Применяется с лечебной и профилактической целью. Для профилактики препарат можно применять перед вероятным контактом с вирусом клещевого энцефалита в эндемичном районе. Защитное действие проявляется через 24–48 часов и продолжается около 4 недель. После укуса препарат следует вводить в возможно более ранние сроки однократно в/м в дозе 0,1 мл/кг не позднее 4-го дня после присасывания клеща. С лечебной целью иммуноглобулин вводят в зависимости от массы тела, клинической формы инфекции, тяжести течения и периода болезни:

– больным со со стертой и абортивной формами КЭ препарат вводят ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг массы тела на протяжении 3–5 дней. Средняя курсовая доза для взрослых при этом составляет не менее 21,0 мл препарата;

– при менингеальной форме КЭ — ежедневно в дозе 0,1 мл/кг с интервалом 10–12 часов не менее 5 дней до улучшения состояния по объективным показателям. Средняя курсовая доза при менингеальной форме — не менее 70 мл;

— больным с очаговой формой заболевания препарат вводят в разовой дозе 0,1 мл/кг с интервалом 8–12 ч в зависимости от степени тяжести в течение 5–6 дней до снижения температуры и стабилизации неврологических симптомов. Курсовая доза составляет в среднем не менее 80–130 мл иммуноглобулина;

— В случае двухволнового течения КЭ препарат применяют повторно по той же схеме. Препарат можно использовать в комплексе с другими лекарственными средствами.

**ФСМЕ-булин** («Бакстер АГ», Австрия — иммуноглобулин человека, содержит не менее 90% иммуноглобулинов человека. Титр антител в РПГА не менее 1:640. Показан непривитым с 6-месячного возраста из расчета 0,1 мл/кг глубоко внутримышечно в течение первых 48 ч после укуса клещом. Если иммуноглобулин вводится только на 3–4-е сутки после укуса, то из расчета 0,2 мл/кг (не более 16 мл). После 4-го дня от момента присасывания клеща эффективность серопрофилактики резко снижается. *Форма выпуска*: флаконы по 1, 2, 5 и 10 мл. Хранение при 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

**Реакции на введение иммуноглобулинов**, как правило, отсутствуют. В редких случаях могут развиться местные реакции в виде гиперемии и болезненности в месте инъекции, поэтому рекомендуется большую дозу препарата распределять на насколько участков тела. Возможно повышение температуры тела до 37,5 °С в течение 1-х суток после введения. У отдельных лиц с измененной реактивностью могут развиваться аллергические реакции различного типа, в исключительных случаях — анафилактический шок, в связи с чем привитые должны оставаться под наблюдением врача в течение 30 мин.

Интервал между введениями иммуноглобулина и последующим введением вакцины клещевого энцефалита должен быть не менее 4 нед.

## Тиф брюшной

Брюшной тиф — острое инфекционное заболевание, типичный антропоноз, с энтеральным механизмом заражения. Преимущественно поражается лимфатический аппарат тонкой кишки, что клинически проявляется высокой и длительной лихорадкой, выраженной интоксикацией, бактериемией, гепатоспленомегалией, розеолезной сыпью. Нередко заболевание имеет волнообразное, рецидивирующее течение и сопровождается тяжелыми осложнениями (кишечное кровотечение, перфорация кишечника, пневмония и др.).





Возбудитель брюшного тифа — *Salmonella typhi*, грамотрицательная, спор и капсул не образующая подвижная палочка, содержащая соматический термостабильный О-антиген, термолабильный жгутиковый Н-антиген и специфический Vi-антиген. О-антиген является сложным мукополисахаридным комплексом, в состав которого входит и Vi-антиген. Патогенность *S. typhi* определяет не только специфический эндотоксин, играющий основную роль в патогенезе заболевания, но и так называемые ферменты агрессии (гиалуронидаза, фибринолизин, лецитиназа, гемолизин, каталаза и др.).

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 33 млн случаев заболеваний преимущественно в развивающихся странах, из которых более 500 тыс. заканчиваются смертью. Заболеваемость наиболее высокая среди детей школьного возраста. Отмечается также увеличение заболеваемости брюшным тифом детей 1-го года жизни.

Заболеваемость в Российской Федерации не превышает 0,13–0,3 на 100 000 населения. Дети болеют брюшным тифом значительно реже, чем взрослые, и составляют 16–27,5% всех заболевших. Брюшной тиф у детей составляет не более 0,05–0,12% случаев кишечных инфекций установленной этиологии.

После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет, повторные заболевания встречаются редко. В ответ на внедрение, колонизацию и циркуляцию возбудителя брюшного тифа и его токсинов в организме человека вырабатываются специфические антитела к различным антигенам (О, Н, Vi, К и др.). Антигенный стимул в процессе заболевания (в отличие от вакцинального) длительный, многофакторный и связан с размножением и гибелью возбудителя, адгезией, выделением и циркуляцией различных антигенов. Иммунная система подвергается постоянно меняющимся воздействиям разнообразных микробных продуктов; липополисахаридов (ЛПС), экстрацеллюлярных термо-

лабильных кислых полисахаридных антигенов со свойствами К-антигенов (Vi-антиген), поверхностного белково-полисахаридного общеродового К-антигена и др. Они придают бактериям устойчивость к поглощению и внутриклеточному перевариванию фагоцитами, резистентность к действию сыворотки крови, лизоцима и т. д.

Вырабатываемые в процессе заболевания специфические антитела, такие как агглютинины, преципитины, комплементсвязывающие, наряду с фиксацией микроорганизма ретикулоэндотелиальными клетками, осуществляют элиминацию брюшнотифозных бактерий и обеспечивают выздоровление. Однако одни гуморальные факторы иммунитета не в состоянии осуществить полную элиминацию бактерий брюшного тифа. В этом отношении наиболее важная роль принадлежит факторам клеточного звена иммунитета (Т-лимфоцитам, макрофагам и др.). У ряда больных формирование гуморального и клеточного иммунитета происходит менее интенсивно или генетически детерминирована его дефектность, поэтому полной элиминации брюшнотифозных бактерий не происходит и формируется длительное бактерионосительство.

Первостепенной задачей в борьбе с брюшным тифом, особенно в странах и на территориях с высокой заболеваемостью (более 6 на 100 000 населения), по мнению ВОЗ, является создание и использование эффективных вакцин, надолго предохраняющих от инфекции.

**Характеристика вакцинных препаратов**. В настоящее время как в нашей стране, так и за рубежом, для профилактики брюшного тифа широко используют вакцины 2-го поколения — субклеточные вакцины для парентерального введения. Они содержат в качестве антигена Vi-полисахарида *S. typhi* в неденатурированном виде. Применяют также вакцины, обогащенные Vi-антигеном. Отсутствие побочных реакций на введение Vi-антигена полностью зависит от его очистки. Эти вакцины дают высокий протективный эффект (до 80%), а антитела к Vi-антигену персистируют почти до 3 лет.

В Российской Федерации для профилактики брюшного тифа применяются две отечественные вакцины, а также полисахаридная капсулярная Vi-вакцина тифим Ви производства «Санофи Пастер» (Франция).





**Вакцина корпускулярная брюшнотифозная спиртовая сухая** (Россия), обогащенная Vi-антигеном (штамм *S. typhi Ty2*), инактиватор — этиловый спирт. Консерванта не содержит. Вакцина предназначена для иммунизации взрослого населения: двукратное введение препарата в дозе 0,5 мл с интервалом 25–35 дней обеспечивает защиту 65% привитых от заболевания брюшным тифом в течение 2 лет. Надежный протективный иммунитет формируется лишь через 4–7 мес. Вводят подкожно в подлопаточную область. Ревакцинация через 2 года в дозе 1 мл. В одной ампуле содержится 5 млрд брюшнотифозных микробных клеток.

*Форма выпуска*: ампулы с вакциной и растворителем, в упаковке 5 ампул. Хранится при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

**Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая ВИАНВАК** (Россия). Представляет собой очищенный раствор капсульного Vi-полисахарида, полученного из супернатанта культуры *S. typhi Ty2*, очищенного физико-химическими методами. Предназначена для вакцинации взрослых и детей с 3 лет. Вводят однократно подкожно в дозе 0,5 мл (25 мкг). Специфические антитела появляются уже через 1–2 нед и обеспечивают защиту против инфекции в течение 2 лет. Ревакцинация проводится каждые 2 года.

*Форма выпуска*: в 1 ампуле 0,5 мл, в упаковке 5 или 10 ампул. Хранение при 2–8 °С. *Срок годности* 2 года.

**Вакцина брюшнотифозная Vi-полисахаридная тифим Ви** («Санофи Пастер», Франция) по составу аналогична отечественной полисахаридной вакцине (см. выше). Предназначена для профилактики брюшного тифа у взрослых и детей старше 2 лет. Однократное подкожное или внутримышечное введение препарата в дозе 0,5 мл (25 мкг) приводит к быстрому нарастанию (15–21-й день) специфических антител, обеспечивающих невосприимчивость к инфекции как минимум в течение 3 лет.

*Форма выпуска*: в шприце по 1 дозе и во флаконах по 20 доз в каждом. Хранение при 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

**Прививочные реакции и осложнения**. Наиболее реактогенна

корпускулярная брюшнотифозная вакцина, введение которой может сопровождаться как общими реакциями (повышение температуры тела выше 38,6 °С интоксикацией различной выраженности), так и местными (гиперемия и инфильтрат диаметром 5 см и более).

В редких случаях бывают функциональные расстройства сердечно-сосудистой, вегетативной, кроветворной, лимфоидной систем. В единичных случаях, особенно при несоблюдении общих для всех вакцинаций противопоказаний, может развиться нефропатия и даже эндотоксический шок. Клинические проявления эндотоксического шока не отличаются от таковых при анафилактическом шоке, но могут развиваться медленнее.

После введения вианвак и тифим Ви в редких случаях возникают гиперемия, болезненность в месте инъекции, незначительное повышение температуры тела. Возможны общие реакции в виде недомогания, головной боли.

**Поствакцинальный иммунитет**. Эффективность цельноклеточных брюшнотифозных вакцин у подростков и взрослых составила 51–88%, но их применение ограничено в связи с высокой реактогенностью препаратов.

Профилактическая эффективность полисахаридных вакцин составляет 70%, хотя она не изучена у детей до 5 лет. По аналогии с другими полисахаридными вакцинами следует ожидать недостаточной иммуногенности у детей в возрасте до 2 лет, но в связи с низкой вероятностью возникновения брюшного тифа у детей до 2 лет, их вакцинация нецелесообразна. Решение о вакцинации детей в возрасте от 2 до 5 лет должно приниматься с учетом эпидемиологической ситуации.

**Показания для вакцинации против брюшного тифа**. Вакцинация против брюшного тифа не входит в число обязательных прививок, предусмотренных расширенной программой иммунизации. При относительно низкой заболеваемости брюшным тифом в нашей стране прививки против брюшного тифа могут быть лишь средством индивидуальной защиты определенных групп населения и существенно не влияют на ход эпидемического процесса. Кроме того, в силу невысокой эффективности (не более 50–75% защиты) вакцинацию можно использовать как дополнительное





звено в системе общих санитарно-профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В плановом порядке прививают лишь отдельные группы населения и лиц, которые по роду своей деятельности подвергаются наибольшему риску заражения: работников инфекционных больниц и отделений для больных кишечными инфекциями, бактериологических лабораторий; занятых сбором, транспортировкой и утилизацией бытовых отходов; работников по обслуживанию канализационных сетей и сооружений; лиц, проживающих во временных неблагоустроенных общежитиях.

По **эпидемиологическим показаниям** (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети и др.) проводят массовую иммунизацию населения на определенной территории. Если вспышка уже началась, вакцинацию проводить не следует, так как времени, необходимого для выработки иммунитета, недостаточно. Вакцинацию следует проводить за 3–4 нед до сезонного подъема заболеваемости. Вакцинация проводится также в населенных пунктах, в которых долго сохраняется высокая заболеваемость, а инфекция передается в основном водным путем. Вакцинируют также туристов, выезжающих в Африку и Азию.

**Противопоказанием** к введению спиртовой цельноклеточной вакцины являются острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний, заболевания печени, желчных путей, почек, болезни эндокринной системы, сердечно-сосудистой и нервной систем, бронхиальная астма, иммунодефицитные состояния, судороги в анамнезе, беременность.

Противопоказаниями для введения полисахаридных вакцин является гиперчувствительность к компонентам вакцины, острое инфекционное заболевание, беременность. Полисахаридные вакцины вводятся не ранее чем через 1 мес после выздоровления от острых или установления ремиссии хронических заболеваний. Побочные реакции наблюдаются редко (1–5%) и проявляются незначительной болезненностью, покраснением и уплотнением в месте инъекции. При повторном введении вакцины (ревакцинация) тяжелых побочных реакций не наблюдается.

**Фагопрофилактика брюшного тифа**. Наряду с вакцинацией для профилактики брюшного тифа можно использовать брюшнотифозный бактериофаг, который представляет собой фильтрат фаголизата сальмонелл брюшного тифа в таблетках с кислотоустойчивым покрытием (в упаковке по 10 и 50 штук таблеток). Принимают внутрь за 2 ч до еды троекратно с интервалом 3–4 дня. Первую дозу дают сразу после взятия биоматериала для бактериологического исследования. Детям от 6 мес до 3 лет дают по 1 таблетке в измельченном виде, детям старше 3 лет и взрослым — по 2 таблетки.

Фагопрофилактика проводится лицам, общавшимся с больным или реконвалесцентом. В случае возникновения вспышки фагирование проводят всем лицам, подвергшимся риску заражения на данной территории (в населенном пункте). В этом случае продолжительность фагирования определяется врачом-эпидемиологом и должна составлять не менее 3 нед от момента госпитализации последнего больного. Схема применения та же, что и в очаге инфекции.

При угрозе возникновения вспышки фагирование проводят лицам, не подлежащим вакцинации (детям в возрасте до 7 лет, лицам, имеющим противопоказания для вакцинации).

На территориях с устойчиво высокой заболеваемостью брюшным тифом на протяжении сезонного подъема целесообразно проводить фагирование хронических бактериовыделителей с целью уменьшения их эпидемической опасности.

При неблагоприятной эпидемиологической ситуации в отдельном учреждении (психиатрическая больница, интернат и др.) или в коллективе людей, находящихся в неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях, для предупреждения повторных заболеваний показано сплошное фагирование.

Организационно-методическое руководство фагопрофилактикой и обеспечение бактериофагом возлагаются на санитарно-эпидемиологическую службу. Фагирование осуществляет участковый медперсонал или санитарный актив. В отдельных случаях оно может быть доверено самому населению.

Побочных реакций на бактериофаг не отмечено, противопоказаний к проведению фагопрофилактики нет.





## Менингококковая инфекция

Менингококковая инфекция — острое инфекционное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями от назофарингита и простого носительства до генерализованных форм — гнойного менингита, менингоэнцефалита и менингококкемии с развитием тромбогеморрагического синдрома, проявляющегося поражением кожи, висцеральных органов вплоть до инфекционно-токсического шока в связи с кровоизлиянием в надпочечники.

Заболевание вызывается грамотрицательным диплококком *Neisseria meningitidis*, существующим в виде 13 серотипов: A, B, C, D, H, I, K, L X, Y, 29E(Z), W-135. Наибольшее этиологическое значение имеют менингококки серотипов A, B, C, D, X, W-135 с многочисленными подтипами, иммунитет к которым типоспецифичен.

В последние годы эпидемические вспышки все чаще вызывают менингококки серогрупп B и C. Кроме того, в некоторых районах России нередко встречаются полиагглютинабельные и неагглютинабельные серовары, что существенно затрудняет вакцинопрофилактику, поскольку на отечественном рынке нет комбинированных вакцин.

Регистрируемую заболеваемость более 2 на 100 000 населения считают эпидемической. Последняя эпидемия менингококковой инфекции в нашей стране, начавшаяся в 1968 г., еще не завершилась. Хотя заболеваемость в настоящее время существенно снизилась, она еще выше допустимой. Так, в 1998 г. она составила 2,7 на 100 000 населения, в 2004 — 2,57; у детей до 14 лет заболеваемость составила в 1998 г. 9,0, а в 2004 г. — 10,2 на 100 000 детского населения.

Менингококковая инфекция занимает значительное место среди причин младенческой смертности и в структуре летальности детей старшего возраста. В разные годы показатели летальности несколько различались, но неизменно оставались высокими — от 8,2 до 14,4%. Наиболее высоки показатели летальности у детей грудного и раннего возраста.

До недавнего времени основным средством борьбы с менингококковой инфекцией считалась неспецифическая профилак-

тика: ранняя изоляция больного и бактериовыделителя, введение карантинных мер, бактериологическое обследование контактных, разукрупнение детских коллективов, дезинфекция помещений, предметов обихода и др.

В качестве эффективной меры предлагалась химиопрофилактика: назначение всем лицам из близкого контакта с больным с генерализованной формой болезни антибиотиков (рифампицин, цефтриаксон, сульфисоксазол и др.) в течение 2 дней с момента контакта, а также донорского иммуноглобулина: детям до 5 лет — 1,5мл, старше 5 лет — 3 мл.

Все меры неспецифической профилактики оказались малоэффективными, заболеваемость на протяжении последних 30 лет остается высокой из-за заболеваний детей первых 2 лет жизни, что указывает на широкую циркуляцию высокопатогенных штаммов менингококков. Стало очевидным, что бороться с менингококковой инфекцией можно только путем широкой иммунизации.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Для профилактики менингококковой инфекции используются отечественные вакцины менингококковая группы А и менингококковая групп А+С.

**Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая** (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ). Препарат представляет собой очищенный капсульный специфический полисахарид микробов *N. Meningitidis* серогруппы А, выделенный из бульонной культуры менингококков группы А при помощи цетилтриметиламмония бромистого (цетавлона) с последующей экстракцией полисахарида из цетавлонового комплекса и очисткой его от балластных веществ. Стабилизатор — лактоза. Консерванта не содержит. Пористая масса серовато-белого цвета в виде таблетки или рыхлого порошка.

Препарат предназначен для профилактики менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогруппы А у детей старше 1 года, а также профилактики генерализованных форм менингококковых инфекций.

*Форма выпуска*: ампулы, содержащие по 250 мкг очищенного полисахарида менингококка серогруппы А, что соответствует 5 дозам для лиц старше 9 лет и 10 дозам для детей в возрасте от





1 года до 8 лет включительно. Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя.

Хранение в сухом темном месте при температуре от 2 до 8 °С, транспортировка при той же температуре. Допускается кратковременная (до 3 сут) транспортировка вакцины при температуре не выше 25 °С. *Срок годности* 2 года.

**Вакцина менингококковая групп А+С** полисахаридная сухая. Препарат представляет очищенные капсульные специфические полисахариды микроорганизмов *N. Meningitidis* серогрупп А и С. *Полисахариды выделяют из бульонной культуры менингококков* при помощи цетилтриметиламмония бромистого (цетавлона) с последующей экстракцией полисахарида из цетавлонового комплекса и очисткой его от балластных веществ. Стабилизатор — лактоза. Консерванта не содержит. Пористая масса серовато-белого цвета в виде таблетки или рыхлого порошка.

Препарат предназначен для профилактики менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А и С, с 18-летнего возраста при эпидемическом подъеме заболеваемости на административной территории и в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогрупп А и С.

*Форма выпуска*: ампулы, содержащие по 250 мкг очищенных полисахаридов менингококка серогрупп А и С, что соответствует 5 дозам. Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя.

Хранение в сухом темном месте при температуре от 2 до 8 °С. Транспортировка при той же температуре. Допускается кратковременная (до 3 сут) транспортировка вакцины при температуре не выше 25 °С. *Срок годности* 2 года.

В Российской Федерации зарегистрирована **вакцина менингококковая А+С (менинго А+С)** производства фирмы «Санофи Пастер» (Франция) и **менцевакс ACWY** — полисахаридная вакцина фирмы «ГлаксоСмитКляйн» (Бельгия).

*Вакцина менинго А+С содержит в 1 дозе (0,5 мл) по 50 мкг* очищенных полисахаридов *N. meningitidis* серогрупп А и С. Стабилизатор — лактоза. Растворитель — буферный изотонический раствор хлорида натрия. Выпускается в трех формах:

• индивидуальная упаковка: 1 доза во флаконе + 1 шприц с 0,5 мл растворителя;

• мультидозная форма: 10 флаконов, содержащих по 10 доз вакцины, + 5 мл растворителя;

• мультидозная форма: 1 флакон, содержащий 50 доз вакцины, + 1 флакон с 25 мл растворителя.

При температуре от 2 до 8 °С менинго А+С хранится в течение 3 лет. Менцевакс ACWY содержит в 0,5 мл (1 доза) по 50 мкг очищенных лиофилизированных полисахаридов менингококков соответствующих серогрупп. Выпускается во флаконах. Хранение при температуре 2–8° С в течение 2 лет.

**Схемы вакцинации**. Согласно Приказу МЗ РФ № 375 от 23.12.98 «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» иммунизация менингококковой вакциной серогрупп А и С с **профилактической целью** проводится по решению местных органов здравоохранения на территориях при угрозе развития эпидемического подъема (по данным эпидемиологического анализа за последние 2 года). Прививкам подлежат дети от 1 года до 8 лет включительно; учащиеся первых курсов институтов, техникумов, ПТУ, временные рабочие и др. лица, приехавшие их разных местностей в организованные коллективы и объединенные совместным проживанием в общежитиях (желательно в период формирования коллективов); дети, принимаемые в детские дома, учащиеся первых классов школ-интернатов.

При резком подъеме заболеваемости и показателе более 20 на 100 000 населения проводится массовая вакцинация всего населения с охватом не менее 85%.

С целью **экстренной** профилактики (для предотвращения вторичных заболеваний) вакцинация проводится в очаге инфекции в первые 5 дней после выявления первого случая заболевания генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ).

Вакцинации подлежат:

– лица, находившиеся в контакте с больным в детском учреждении, школьном классе, семье, квартире, спальном помещении общежития и имевшие дружеские контакты;





– лица, вновь поступающие в коллектив — очаг инфекции (вакцина вводится за неделю до поступления);

– учащиеся I курса средних и высших учебных заведений при возникновении заболеваний ГФМИ на I курсе или на старших курсах;

– учащиеся старших курсов, общавшиеся с больным в группе или комнате общежития;

– проживающие в сельской местности дети, школьники, учащиеся СПТУ, а также все лица, находившиеся в любом общении с больным в населенном пункте, где в течение последних 3 лет не регистрировались заболевания

Иммунизация осуществляется в соответствии с наставлением по применению полисахаридной менингококковой вакцины с обязательным предварительным медицинским осмотром.

Повторная вакцинация одним и тем же лицам проводится не чаще одного раза в 3 года.

В иммунизированных коллективах карантин не устанавливается, бактериологическое обследование и иммуноглобулинопрофилактика контактным старше 1 года не проводятся.

Поскольку все менингококковые вакцины полисахаридные, в том числе и отечественные, их рекомендуется применять у детей старше 18 мес. Более раннее введение вакцины хотя и возможно, но существует риск не получить достаточного иммунного ответа.

Отечественные вакцины рекомендуется применять детям 18 мес — 8 лет по 0,25 мл (по 25 мкг каждого из полисахаридов), детям старше 8 лет и взрослым — по 0,5 мл (по 50 мкг каждого из полисахаридов). Вакцину вводят подкожно или внутримышечно однократно в верхнюю треть бедра.

Вакцинация **менинго А+С** проводится однократно с 18 мес жизни, повторная — по показаниям через 3–5 лет. Менинго А+С можно применять одновременно с вакцинами против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита (ИПВ и ОПВ), гемофильной, пневмококковой инфекций, гриппа, кори, краснухи, брюшного тифа, желтой лихорадки. Вакцина **менцевакс ACWY** применяется у детей старше 2 лет подкожно.

В США детям моложе 18 мес при эпидемическом подъеме вводят все дозы с интервалом в 3 мес.

**Поствакцинальный иммунитет.** В ответ на введение менингококковых вакцин формируется типоспецифический иммунитет. При использовании вакцины, содержащей капсульный полисахарид менингококков только группы А, нельзя рассчитывать на профилактический эффект против других серогрупп менингококков (С, В, Y и др.). Эти обстоятельства существенно ограничивают использование менингококковых вакцин. Однако в литературе есть данные, указывающие на то, что при использовании моногрупповых вакцин все же создается и групповой иммунитет, хотя и не столь напряженный. Уровень такого иммунитета не может обеспечить защиту от развития заболевания, но в большинстве случаев предупреждает развитие генерализованных форм болезни. С учетом этих данных можно рекомендовать широкую вакцинацию менингококковыми вакцинами в регионах с высоким уровнем заболеваемости, то есть по эпидемиологическим показаниям. Для России может оказаться весьма перспективной квадривалентная менингококковая вакцина производства США против менингококков групп А, С, Y и W135, но она пока не прошла регистрацию.

После введения 1 дозы менингококковой вакцины иммунитет развивается в течение 10–14 дней у 80% вакцинированных, а при двукратной вакцинации — у 95%. Продолжительность иммунитета точно не установлена, но, по имеющимся данным, он сохраняется не менее 2 лет, а у взрослых — до 10 лет. Вопрос о ревакцинирующих дозах окончательно не решен. По нашему мнению, в этом нет острой необходимости, особенно в регионах с высоким носительством менингококков, поскольку происходит естественная бустерная иммунизация.

**Прививочные реакции и осложнения.** Менингококковые вакцины слабо реактогенны. Редко встречаются нежелательные реакции в виде локализованной эритемы в месте введения, недомогания, повышения температуры тела и др.

**Противопоказания и предосторожности.** Менингококковые вакцины не рекомендуется применять детям в возрасте до 18 мес, за исключением случаев явного контакта с больным. Особенно показана вакцинация в раннем возрасте у детей с недостаточностью С3 и С5 компонентов комплемента.





Противопоказания к прививкам:

- острые заболевания (инфекционные и неинфекционные);
- обострение хронических заболеваний (прививки возможны не ранее чем через 1 мес после начала ремиссии);
- хронические заболевания в стадии декомпенсации;
- злокачественные новообразования, болезни крови.

В настоящее время в России распространена менингококковая инфекция, вызванная *N.meningitidis* серогруппы А, но снижение заболеваемости, связанной с серогруппой А, часто сменяется ростом менингококковой инфекции серогрупп В и С. В связи с этим весьма перспективным представляется дальнейшее изучение отечественной менингококковой группы В вакцины. Разработка синтетической пептидной вакцины против менингококков серогрупп А и В или В и С ведется в ГНЦ РФ Институт иммунологии. В эксперименте продемонстрирована способность конъюгата капсульного полисахарида менингококка серогруппы А с протективными пептидными фрагментами белков наружной мембраны менингококка серогруппы В защищать животных от менингококков обеих групп.

## Грипп

Грипп — чрезвычайно заразное острое вирусное заболевание, проявляющееся симптомами общей интоксикации (ознобом, головной болью, слабостью, мышечными болями) и поражением дыхательных путей (ринофарингит, ларинготрахеит). В тяжелых случаях заболевание проявляется ярко выраженным нейротоксикозом с гипертермическим и менингоэнцефалитическим синдромами, фибринозно-некротическим ларинготрахеитом, геморрагическим диатезом вплоть до возникновения геморрагического отека легких, приводящего к летальному исходу.

Заболевание вызывают 3 антигенно самостоятельных вируса — А, В, С. Эпидемии болезни вызываются типами А и В, пандемии — вирусом А.

Вирус гриппа А подразделяется на субтипы в зависимости от особенностей двух поверхностных антигенов гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Заболевания у детей обусловлены раз-

нообразными комбинациями 3 подтипов гемагглютинина ($H_1$, $H_2$ и $H_3$) и 2 подтипов нейраминидазы ($N_1$ и $N_2$).

Вирусам гриппа А и В свойственна постоянная изменчивость антигенов, что может привести к появлению незначительных различий в рамках существующих антигенов или закончиться формированием новых антигенов, таких, как $H_1$, $H_2$, $H_3$ или $N_1$, $N_2$. Другая форма изменчивости встречается только при гриппе А и осуществляется относительно редко с интервалом 10 лет и более, а первая у вирусов гриппа А и В отмечается почти ежегодно.

Поскольку иммунитет определяется специфическими антителами к этим разным антигенам, восприимчивость к гриппу будет зависеть исключительно от изменчивости антигенов вирусов гриппа. В случае появления нового антигенного варианта практически все население Земли оказывается неиммунным, и заболевание распространяется, «как пожар в степи» (пандемия), с тяжелыми проявлениями с высокой летальностью. При частичной изменчивости вируса может возникнуть повышенная восприимчивость к тому типу вируса гриппа, которым люди уже переболели, и тогда отмечается рост заболевания (эпидемия) с охватом восприимчивых, в том числе и детей раннего возраста, не успевших переболеть и, следовательно, не иммунных к данному антигенному варианту вируса гриппа.

На территории России на протяжении последних 10 лет заболеваемость гриппом была относительно стабильной. В этиологической структуре преобладали вирусы гриппа А с антигенной формулой ($H_3N_2$) и В, а вирус А ($H_1N_1$) выделяется в относительно небольшом проценте случаев с несущественными колебаниями в разные годы. Эпидемический подъем заболеваемости гриппом в прошлом сезоне (2004–2005) также был вызван в основном вирусами А ($H_3N_2$) и В и имел среднюю интенсивность.

Интересно, что в 2003 и 2004 г. в мире регистрировались массовые эпизоотии среди домашней птицы, вызванные высокопатогенными вирусами гриппа птиц А с антигенными формулами ($H_5N_2$) и ($H_7N_7$). По данным ВОЗ, в Таиланде и Вьетнаме зарегистрировано 39 лабораторно подтвержденных случая заболевания людей, вызванного вирусом гриппа птиц А ($H_5N_1$), 28 из них с летальным исходом. Несмотря на то, что передача вируса птичьего





гриппа от человека человеку не доказана, существует опасность появления вирусов-реассортантов птицы и человека, которые могут стать возбудителями пандемии среди людей.

В целях усиления мероприятий по профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций Правительство Москвы издало Приказ №422/115 от 21.09.04 о проведении специфической профилактики гриппа следующим категориям населения:

– детям с 6 мес до 6 лет, посещающим детские дошкольные образовательные учреждения;

– воспитанникам домов ребенка;

– воспитанникам сиротских и коррекционных образовательных учреждений;

– лицам из групп повышенного риска по контакту в период эпидемии (медицинский персонал лечебно-профилактических учреждений, воспитатели и преподаватели образовательных учреждений и др.);

– лицам из групп высокого риска неблагоприятных последствий заболевания гриппом (люди преклонного возраста, страдающие хроническими соматическими заболеваниями, длительно и часто болеющие ОРВИ и др.).

Некоторые страны включили вакцинопрофилактику гриппа в календари профилактических прививок. Например, в США с 2004 г. проводится обязательная специфическая иммунизация против гриппа всем детям от 6 до 23 мес.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Для профилактики гриппа используются как инактивированные, так и живые вакцины.

Живые гриппозные вакцины (ЖГВ )изготавливаются из живых аттенуированных (ослабленных), безопасных для человека рекомбинантных штаммов вируса гриппа типов А и В, культивируемых в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Одна доза такой вакцины содержит 3 варианта вируса гриппа: $A_1$ ($H_3N_2$), $A_2$ ($H_1N_1$) и В, а также минимальное количество мономицина, нистатина и яичного белка. Штаммовый состав ЖГВ меняется ежегодно, в соответствии с рекомендациями ВОЗ. При введении живой гриппозной вакцины воспроизводится ослабленная есте-

ственная инфекция, в ходе которой формируется как местный, так и общий клеточный и гуморальный иммунитет, благодаря чему образуется защитный барьер во входных воротах инфекции. Важно, что ЖГВ способны формировать также и коллективный иммунитет — при вакцинации не менее 50% коллектива, при этом снижается заболеваемость и не привитых лиц.

В России используются вакцины отечественного производства:

1. Вакцина гриппозная аллантоисная интраназальная живая сухая, (ЖГВ). Единая форма выпуска для всех возрастов. Применяется с 3 лет (ФГУП «НПО «Микроген», Иркутск).

2. Вакцина гриппозная живая аллантоисная сухая для интраназального введения детям с 7 лет, подросткам и взрослым (АО «Иммунопрепарат», Иркутск).

3. Вакцина гриппозная живая аллантоисная интраназальная для детей с 3 до 14 лет (НИИ ВС, Санкт-Петербург).

4. Вакцина гриппозная живая очищенная для подростков и взрослых (НИИ ВС, Санкт-Петербург).

Иммунизация живыми препаратами должна заканчиваться до начала гриппозного эпидемиологического сезона. Живую гриппозную вакцину (ФГУП «НПО «Микроген») применяют однократно, интраназально во всех возрастных группах, начиная с 3-х лет. Курс вакцинации для всех возрастных групп состоит из одной дозы. Детям вакцину вводят двукратно по 0,25 мл с интервалом 25–30 дней в каждый носовой ход с помощью распылителя, подросткам с 16 лет и взрослым — однократно в дозе 0,25 мл. Хранение при температуре 2–8 °С. **ЖГВ «НПО «Микроген», Иркутск** имеет более мягкие условия хранения и транспортировки. Допускается транспортировка при температуре от 9 до 25 °С продолжительностью не более 10 суток. Срок хранения 1 год.

Инактивированные вакцины в зависимости от иммунизирующего антигена делятся на:

- цельновирионные (из цельных вирусных частиц, вирионов);
- расщепленные (сплит-вакцины), содержащие как наиболее важные, поверхностные — гемагглютинин и нейроминидазу — так и менее значимые, внутренние антигены вируса гриппа;





- субъединичные, содержащие особо важные поверхностные антигены вируса гриппа гемагглютинин и нейраминидазу.

Цельновирионные вакцины представляют собой препараты из цельного инактивированного формалином, ультрафиолетовыми лучами или другими способами вируса гриппа, выращенного в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов.

В России выпускаются:

– вакцина гриппозная инактивированная хроматографическая (ГИХВ);

– вакцина гриппозная инактивированная хроматографическая для детей (ГИХВ-Д); получена путем дополнительной иммуносорбционной очистки от овальбумина указанной выше вакцины,

–гриппозная инактивированная центрифужная вакцина.

Все 3 препарата имеют вид бесцветной опалесцирующей жидкости, расфасованы в ампулы по 1 мл или во флаконы вместимостью до 20 и 50 мл, вводятся в дозе 0,5 мл однократно подкожно в верхненаружную часть плеча и применяются для иммунизации детей в возрасте 7–11 лет (ГИХВ-Д) и старше 11 лет (ГИХВ). Хранение при температуре 2–8 °С. Срок хранения 1год.

В настоящее время в России, как и во всем мире, применяются в основном **инактивированные расщепленные и субъединичные гриппозные вакцины.**

Целновирионные инактивированные вакцины практически не используются из-за высокой реактогенности.

При введении инактивированных расщепленных сплит- и субъединичных вакцин формируется преимущественно гуморальный иммунитет, обеспечивающий надежную защиту от гриппа. Такие вакцины имеют меньше противопоказаний и поэтому широко рекомендуются для детей, в том числе с различными хроническими заболеваниями, а также для лиц преклонного возраста.

В России в настоящее время прошли регистрацию и разрешены к применению следующие препараты:

**Гриппол** — тривалентная полимер-субъединичная вакцина, содержащая поверхностные антигены вируса гриппа трех подтипов: А ($H_3N_2$), А ($H_1N_1$) и В, конъюгированные с иммуностимулятором полиоксидонием (500 мкг), благодаря чему значительно

повышается иммуногенность вакцины при относительно низком количественном содержании иммунизирующего антигена (ГНЦ РФ Институт иммунологии, Москва). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина каждого их двух штаммов вируса гриппа А и 10 мкг (с декабря 2004г.) вируса В. Вакцина свободна от примесей невирионного происхождения. Консервант — тиомерсал.

**Ваксигрип** — очищенная инактивированная расщепленная сплит-вакцина фирмы «Санофи Пастер» (Франция), содержащая в одной прививочной дозе по 15 мкг гемагглютинина вирусов гриппа А ($H_3N_2$), рекомендованных ВОЗ, штаммов А ($H_1N_1$) и В, а также следовые количества формальдегида и буферный раствор. Консервантов не содержит.

**Флюарикс** — инактивированная очищенная гриппозная сплит-вакцина, содержащая по 15 мкг гемагглютинина каждого из рекомендованных ВОЗ штаммов, фосфатный буфер, сахарозу и следы формальдегида («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия). Консервантов не содержит.

**Инфлювак** — трехвалентная субъединичная инактивированная гриппозная вакцина, содержащая очищенные поверхностные антигены гемагглютинин и нейраминидазу, полученные из актуальных штаммов вируса гриппа, рекомендованных ВОЗ с учетом изменчивости вируса, а также буферный раствор, гексагидрат и мертиолят («Солвей Фармасьютикалз», Нидерланды). Консервантов не содержит.

**Агриппал S1** — субъединичная вакцина, содержащая очищенные гемагглютинин и нейраминидазу («Кайрон Беринг», ФРГ).

**Бегривак** — сплит-вакцина, содержащая по 15 мкг гемагглютина, рекомендованных ВОЗ штаммов вируса гриппа, инактивированных формальдегидом и расщепленных эфиром, а также диэтиловый эфир, фосфатный буфер, сахарозу, следы полимиксина В («Кайрон Беринг», ФРГ). Консервантов не содержит.

*Форма выпуска*: зарубежные вакцины выпускаются в ампулах или шприцах по 1 дозе (0,5 мл). Ваксигрип выпускается также во флаконах с 10, 25 и 50 дозами, а также в шприцах с детской дозой (0,25 мл). Отечественная вакцина гриппол расфасована в ампулы по 0,5 мл (1 доза), 10 ампул в упаковке.





Хранение всех вакцин при температуре 2–8 °С. *Срок годности* препаратов флюарикс, бегривак, инфлювак — 12 мес, для гриппола и ваксигрипа — 1 год 6 мес.

В России готовятся к регистрации вакцина **инфлювак ТС** («Солвей Фармасьютикалз», Франция) и **инфлексал V** (фирмы «Берна», Швейцария). Инфлювак ТС производится из вируса, выращенного на линии эпителиальных клеток почек собак (МДСК). Вакцина не содержит белка куриного яйца.

Инфлексал V — вакцина 4-го поколения, содержит инактивированный виросомальный комплекс с поверхностными антигенами вируса гриппа, имитирующий цельный вирион. Вакцина не содержит консервантов и антибиотиков.

**Показания к назначению.** Прививки против гриппа должны по возможности получать все дети, начиная с 6-месячного возраста. Первоочередные показания к вакцинации имеют дети из групп риска:

– дети с хроническими легочными заболеваниями, включая больных среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой и хроническим бронхитом;

– дети с болезнями сердца, в том числе со значительными гемодинамическими изменениями;

– дети, получающие иммунодепрессивную терапию;

– дети с серповидно-клеточной анемией и другими гемоглобинопатиями;

– больные сахарным диабетом, хроническими почечными и метаболическими заболеваниями;

– дети с иммунопатологией, включая ВИЧ-инфекцию;

– дети и подростки, длительно получающие аспирин (риск возникновения синдрома Рейе после гриппа).

Кроме того, обязательную вакцинацию против гриппа следует проводить в домах ребенка, школах-интернатах, дошкольных учреждениях. Вакцинацию против гриппа других детей проводят по желанию родителей.

Для предупреждения заболевания гриппом у новорожденных и детей в возрасте до 6 мес особенно важно иммунизировать взрослых, находящихся в тесном контакте с этими детьми.

**Схема вакцинации.** Иммунизацию против гриппа инактивиро-

ванными препаратами можно проводить в любое время года, но лучше ее начинать осенью (в сентябре-ноябре), перед началом эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Инактивированную вакцину взрослым вводят однократно, детям, ранее не болевшим гриппом, — двукратно с интервалом 30 дней. Эти различия определяются тем, что у взрослых вакцинирующая доза с большей вероятностью, чем у детей, будет бустерной.

**Гриппол** применяется в дозе 0, 25 мл двукратно с интервалом 4 нед у детей от 6 мес до 3 лет, ранее не привитых и не болевших гриппом. Серопозитивные дети этого возраста прививаются однократно в дозе 0,5 мл. Вакцину вводят однократно подкожно в дозе 0,5 мл детям с 3 лет, подросткам и взрослым — без ограничения возраста.

Лицам с иммунодефицитами рекомендуется двукратное введение вакцины с интервалом 4 нед.

**Ваксигрип** вводят подкожно или внутримышечно двукратно в дозе 0,25 мл с интервалом 1 мес детям с 6 мес до 3 лет и в дозе 0,5 мл детям от 3 до 8 лет, если они ранее не прививались и не болели гриппом. Вакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл детям старше 8 лет и взрослым.

**Флюарикс** применяют однократно в дозе 0,5 мл у детей с 3-летнего возраста. Вакцину вводят двукратно в дозе 0,25 мл детям от 6 мес до 3 лет, если они ранее не прививались и не болели гриппом.

**Инфлювак** назначают 1 раз в дозе 0,5 мл подросткам с 14 лет. Детям с 6 мес до 3 лет вводят 0,25 мл, с 3 до 14 лет — 0,5 мл двукратно, если они ранее не прививались и не болели гриппом.

**Бегривак** вводят однократно в дозе 0,5 мл детям старше 3 лет, подросткам и взрослым. Детям в возрасте от 6 мес до 3 лет вводят 0,25 мл двукратно или однократно при условии, что они уже были привиты в предыдущий год или переболели гриппом.

**Агриппал** применяется по той же схеме, что и бегривак.

**Поствакцинальный иммунитет**. Живые гриппозные вакцины воспроизводят в организме ослабленную естественную инфекцию, стимулируют секреторную, гуморальную и клеточную системы иммунитета. Инактивированные вакцины формируют преимущественно гуморальный иммунитет.





Поствакцинальный иммунитет всегда не только видоспецифичен (грипп A, B, C) и типоспецифичен ($A_1$, $A_2$, и т.д.), но и субтипоспецифичен. Иными словами, такой иммунитет может обеспечить защиту только против строго определенного штамма гриппозного вируса со строго определенной структурой поверхностных (гемагглютинин и нейраминидаза) антигенов, антитела к которым играют ключевую роль в защите от массового размножения вируса в организме. Поскольку для вируса гриппа А характерна высокая изменчивость поверхностных антигенов, формирующийся поствакцинальный иммунитет надежно защищает только при полном совпадении антигенного состава вакцины и циркулирующего в данное время эпидемического клона возбудителя. Любая изменчивость вируса в рамках антигенного шифта (возникновение новых вариантов одного и того же подтипа вируса) приводит к его «ускользанию» от антител, индуцированных вакцинным штаммом в случае использования живой вакцины и строго определенным набором антигенов в инактивированных вакцинах.

Иммунитет после введения инактивированных вакцин развивается через 2 нед (при введении флюарикса — через 7 дней); через 6–12 мес специфические антитела исчезают, поэтому прививки необходимо проводить ежегодно. Профилактическая эффективность инактивированных гриппозных вакцин у детей и взрослых высока — до 90%, несколько ниже она у пожилых (60–70%).

Исследования, проведенные на нашей кафедре, показали, что вакцинопрофилактика гриппа у детей с хроническими соматическими и нервными заболеваниями не приводит к выраженным побочным реакциям создает высокий уровень специфического иммунитета в 95,6–98,5% случаев на вакцину ваксигрип и в 81,7–98,6% — на вакцину инфлювак. При однократном введении вакцины гриппол детям 6–11 лет с различными соматическими заболеваниями общие и местные реакции полностью отсутствовали, а сероконверсия составила 67,8% к вирусу гриппа A($H_1N_1$) и 91,3% — к вирусу гриппа A($H_3N_2$).

**Прививочные реакции и осложнения**. Инактивированные расщепленные сплит-вакцины и субъединичные вакцины слабо реактогенны. В месте введения возможны легкая болезненность,

покраснение и слабая инфильтрация; редко возникают общие реакции в виде повышения температуры тела, головной боли, недомогания, миалгий и др. Частота местных и общих реакций зависит от возраста. У детей в возрасте до 5–7 лет они возникают реже, чем у взрослых. На повторное введение инактивированных вакцин реакции возникают реже, чем на первую вакцинацию.

После введения живой гриппозной вакцины путем распыления в носовые ходы не более чем в 3% случаев могут появится симптомы естественной гриппозной инфекции (головная боль, легкое недомогание, незначительные катаральные явления). В редких случаях возможны более тяжелые реакции и осложнения.

**Предосторожности и противопоказания.** Живые и инактивированные гриппозные вакцины противопоказаны лицам с гиперчувствительностью к яичному белку. Аллергическая реакция на неомицин или стрептомицин, содержащиеся в некоторых гриппозных вакцинах, встречается крайне редко, поскольку эти антибиотики практически не используются в медицинской практике.

Острая инфекция является временным противопоказанием.

Вакцинацию против гриппа у детей, особенно с тяжелой патологией, включая иммунодефицитных, необходимо проводить только расщепленными и субъединичными вакцинами. Последним рекомендуется вводить 2 дозы вакцины с интервалом 1 мес.

Беременным при возможности заразиться гриппом можно рекомендовать инактивированную сплит-вакцину или субъединичную вакцину, но только во II или III триместре беременности.

## Гепатит А

Гепатит А — острое циклически протекающее инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом из семейства энтеровирусов с кратковременной начальной лихорадкой, *желтухой, анорексией, тошнотой, общей слабостью, нарушением* функции печени.

Заболевание часто принимает безжелтушную или субклиническую форму. Тяжелые, фульминантные и хронические формы болезни практически не встречаются.

*Заражение гепатитом А происходит исключительно* алиментарным путем через инфицированные руки, пищевые продукты,





воду. Передача инфекции парентеральным путем маловероятна, передача трансплацентарным путем не доказана.

Гепатит А — широко распространенное заболевание. Антитела к вирусу гепатита А находят у 70–80% взрослого населения России. Заболеваемость колеблется в широком диапозоне: в 1983 г. — 283,8, в 1991 г. — 171,9 в 1999 г. — 30,2, в 2004 г. — 30,24 на 100 000 населения. До 70% заболевших составляют дети. Столь широкое распространение гепатита А требует активной иммунизации населения.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Первый прототип вакцины против гепатита А был сделан в 1978 г. (P. Hilleman). В настоящее время предложено несколько вариантов инактивированной вакцины против гепатита А. В нашей стране прошла испытание и разрешена к применению отечественная вакцина против гепатита А культуральная инактивированная концентрированная очищенная адсорбированная жидкая ГЕП-А-ин-ВАК (ЗАО «Вектор-БиАльгам», Новосибирск). Вакцина представляет собой смесь инактивированных очищенных вирионов гепатита А, адсорбированных на гидроксиде алюминия. В вакцине использован штамм вируса ЛБА-86 (вариант штамма PAV-15 (американский), выращенный на перевиваемой культуре клеток 46–47 почек зеленых мартышек).

В одной взрослой дозе вакцины (1 мл) содержится более 50 *Eliza Units (EU)* антигена вируса гепатита А, не более 0,5–0,65 мг/мл гидроксида алюминия и примесь формалина. Представляет собой прозрачную, бесцветную или слегка опалесцирующую жидкость с белым осадком сорбента, который при встряхивании образует быстро оседающую гомогенную взвесь белого цвета без хлопьев. Применяется у детей с 3 лет в дозе 0,25 мл и у взрослых в дозе 0,5 мл.

*Форма выпуска: ампулы по 0,25, 05, 1 и 5 мл.* Хранение при температуре 4–8 °С. *Срок годности* 1 год.

Новая отечественная вакцина ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ аналогична ГЕП-А-ин-ВАК, но с добавлением иммуномодулятора полиоксидония для повышения иммуногенности, зарегистрирована. *Дозы и режим введения такие же как, что и для* «ГЕП-А-ин-ВАК».

В настоящее время в России зарегистрированы 4 зарубежных вакцины против гепатита А. Все они представляют собой убитые формалином или формальдегидом вирионы гепатита А, выращенные на культуре перевиваемых или диплоидных линий клеток. Вакцины защищают от всех известных сероваринтов вируса.

**Хаврикс 1440** производства фирмы «ГлаксоСмитКляйн» (Бельгия) предназначена для вакцинации взрослых 19 лет и старше, разовая доза 1 мл (50 EU). Выпускается во флаконах или одноразовых шприцах. Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

**Хаврикс 720** производства фирмы «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия предназначена для вакцинации детей и подростков с 1 года до 18 лет в дозе 0,5 мл (25 EU). Выпускается во флаконах или одноразовых шприцах. Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

**Вакта** производства фирмы «Мерк Шарп и Доум» (США) предназначена для вакцинации детей с 2 лет, подростков и взрослых. Выпускается во флаконах с детской дозой 0,5 мл (25 EU) и 1 мл (50 EU) для взрослых. Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

**Аваксим** производства компании «Санофи Пастер» (Франция) предназначена для вакцинации детей с 2 лет, подростков и взрослых в единой дозе 0,5 мл (160 антигенных единиц). Уменьшенная по сравнению с другими вакцинами дозировка для взрослых (0,5 мл против 1 мл) позволяет снизить уровень местных реакций. Выпускается в шприц-дозах. Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

Готовятся к регистрации комбинированная вакцина против гепатита А и В **твинрикс** фирмы «ГлаксоСмитКляйн»(Бельгия) и отечественная комбинированная вакцина А+В с добавлением иммуномодулятора полиоксидония.

**Схема вакцинации.** Однократная прививка защищает против гепатита А в течение 1,5 лет; 2 дозы, введенные с интервалом 6–18 мес, обеспечивают надежный иммунитет длительностью как минимум 10–15 лет.





Вакцину против гепатита А вводят внутримышечно в область дельтовидной мышцы или переднелатеральную мышцу бедра. В ягодичную мышцу, а также подкожно вводить вакцину не рекомендуется из-за возможности низкого иммунного ответа.

Вакцину против гепатита А можно сочетать с любой другой вакциной, декларированной календарем профилактических прививок, при условии введения в разные участки тела и разными шприцами.

**Поствакцинальный иммунитет**. Вакцины против гепатита А формируют гуморальный иммунитет к вирусу гепатита А. После 1 дозы вакцины защитные антитела к вирусу гепатита А появляются на 15–28-е сутки у 95% вакцинированных и у большинства из них сохраняются не менее 1 года. После 2-й бустерной дозы титр антител резко возрастает и практически у всех обеспечивает надежную защиту на протяжении 10 лет и более. Согласно контрольным исследованиям, количество антител после применения вакцины практически не отличается от такового у лиц, перенесших это заболевание. В связи с этим до настоящего времени не решен окончательно вопрос о целесообразности последующих ревакцинаций.

Теоретически можно допустить, что, поскольку в нашем регионе слишком высока циркуляция вируса гепатита А, существует высокий риск естественной бустерной иммунизации и в результате будет поддерживаться протективный иммунитет на протяжении всей жизни. Из таких предпосылок, вполне очевидна необ-ходимость первичной вакцинации, которая будет постоянно подпитываться естественной иммунизацией. Вместе с тем нетрудно предвидеть, что после массовой вакцинации против гепатита А наступит период резкого снижения циркуляции вируса гепатита А. В этом случае уменьшится естественная иммунизация и может снизиться защищенность против гепатита А, тогда потребуются ревакцинирующие дозы через определенные промежутки времени.

**Показания к вакцинации.** Поскольку гепатит А относится к чрезвычайно распространенной инфекции, можно стремиться к поголовной вакцинации в детском возрасте. Однако календарем профилактических прививок России предусмотрена

вакцинация против гепатита А лишь по эпидемическим показаниям:

— детей, проживающих на территориях с высокой заболеваемостью гепатитом А (100,0 и более на 100 000 населения),

— работников по обслуживанию канализационных сооружений, оборудования и сетей,

— лиц, выезжающих в территории с высокой заболеваемостью гепатитом А (туристы, военнослужащие и др.).

Большое значение имеет вакцинация против гепатита А больных хроническими гепатитами другой этиологии и циррозом печени в целях защиты от суперинфекции вирусом гепатита А.

**Предосторожности и противопоказания**. Инактивированные вакцины против гепатита А противопоказаны, если на предыдущую дозу вакцины отмечалась тяжелая аллергическая реакция по типу анафилаксии. Временным противопоказанием является среднетяжелая и тяжелая острая инфекция с высокой лихорадкой.

Лицам с первичным и вторичным иммунодефицитом вакцина против гепатита А не противопоказана, но в связи с недостаточным уровнем иммунного реагирования дозу вакцины в этих случаях нужно удвоить.

Вакцину против гепатита А следует применять с осторожностью лицам, имеющим тромбоцитопению или нарушение времени свертывания крови, из-за возможности кровотечения из места инъекции. В этом случае вакцину лучше ввести подкожно, иммунитет в этом случае будет не столь напряженным.

Прививочные реакции и осложнения. Инактивированные вакцины против гепатита А относительно мало реактогенны. Примерно у 15% привитых на месте введения отмечают местную реакцию в виде болезненности, припухлости, покраснения. Нарушение общего самочувствия с головными болями, недомоганием, чувство жара, озноб, тошнота, рвота, потеря аппетита отмечаются не более чем у 3—10% пациентов. Они возникают в первые 24 ч от момента введения вакцины и проходят через несколько часов. Реже наблюдается преходящее повышение активности трансаминаз. На повторное введение вакцины побочные реакции возникают значительно реже.





**Постэкспозиционная профилактика**. До применения вакцин против гепатита А единственным средством иммунопрофилактики был иммуноглобулин человека нормальный. Однако эффективность такой иммунопрофилактики оказалась низкой. Последние исследования показали эффективность активной иммунизации без сопутствующей пассивной иммуноглобулинопрофилактики. Так, защитные уровни антител обнаружены у 98% иммунизированных в очаге вакциной аваксим уже через 2 нед после прививки, заболеваний гепатитом А среди привитых не было. Это позволяет сделать заключение о целесообразности вакцинации в очагах гепатита А, но не позднее 2 нед с момента контакта.

## Желтая лихорадка

Желтая лихорадка — острое вирусное трансмиссивное заболевание с резкой интоксикацией, двухволновой температурной кривой, выраженным геморрагическим синдромом, поражением печени и почек.

Заболевание начинается с повышения температуры до 39—41 °С, озноба, головной боли, миалгии, болей в пояснице, тошноты, рвоты, одутловатости лица, гиперемии склер, лица, шеи, увеличения печени. Затем наступает ремиссия до 1,5 сут, после которой вновь поднимается температура, возникают желтуха, бледность и геморрагический синдром (геморрагическая сыпь, кровоточивость слизистых оболочек, полостные кровотечения). При благоприятном течении болезни интоксикация и клинические симптомы постепенно ослабевают, и наступает период выздоровления. Летальный исход возможен на 6—8-й день от начала болезни от печеночно-почечной недостаточности или геморрагического синдрома. Летальность достигает 50%.

Возбудителем желтой лихорадки является *Flavivirus febris* рода *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Вирус содержит РНК, обладает висцеро- и нейротропностью, постоянной антигенной структурой. Последнее свойство имеет немаловажное значение при приготовлении вакцин.

Желтая лихорадка — типичное природно-очаговое заболевание, распространенное в странах тропического пояса. Различают

эпидемическую (антротенозная, городская) и эндемическую (зоонозная, джунглевая) желтую лихорадку. Источником инфекции являются обезьяны и человек, переносчиком возбудителя — комар *Aedes aegypti*, в джунглях — москиты видов *Haemogogus b Sabethes*. Восприимчивость к желтой лихорадке поголовная. Дети в возрасте до 6 мес, матери которых перенесли эту инфекцию, болеют очень редко. Дети в возрасте от 6 мес до 9 лет чаще переносят бессимптомные формы болезни.

Перенесенное заболевание оставляет прочный иммунитет.

Основными очагами желтой лихорадки являются Заир, Ангола, Гвинея, Камерун, Мали, Нигерия, а также Боливия, Бразилия, Перу, Эквадор. В этих странах возникают вспышки желтой лихорадки, хотя за последние 50 лет заболеваемость резко снизилась. Все въезжающие в эндемичные районы подлежат обязательной вакцинации против желтой лихорадки.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Вакцинопрофилактика желтой лихорадки началась в 1940 г., когда в Институте Пастера в Сенегале была создана первая вакцина, которая представляла собой высушенное вещество мозга мышей, зараженных французским нейротропным штаммом вируса желтой лихорадки. Вакцину вводили путем скарификации, было успешно привито более 80 млн человек. Однако у некоторого числа детей моложе 12 лет после ее введения развивался энцефалит. В настоящее время эта вакцина не применяется.

Современная вакцина производится из аттенуированного вируса желтой лихорадки — 17Д (Рокфеллер) штамма, выращиваемого на куриных эмбрионах. Риск возникновения энцефалита в связи с вакциацией минимальный. Производство вакцины находится под контролем ВОЗ. Протоколы получения каждой партии вакцины должны направляться в комитет ВОЗ и проходить проверку на соответствие требованиям ВОЗ в отношении эффективности и безопасности.

В настоящее время вакцина из 17Д штамма вируса желтой лихорадки производится в Австралии, Англии, Бразилии, Германии, Индии, Колумбии, Нигерии, России, Сенегале и США.

В России лицензирована отечественная ***вакцина желтой лихорадки живая сухая***, представляющая собой лиофилизированную





очищенную вируссодержащую суспензию ткани куриных эмбрионов, инфицированных аттенуированным вирусом желтой лихорадки 17Д штамма. Содержит следы мономицина и полимиксина, отвечает требованиям ВОЗ. *Форма выпуска*: стерильные ампулы по 2 и 5 доз, в упаковке 10 ампул. Хранение при температуре — 20 °С. *Срок годности* 2 года.

**Схема вакцинации и дозы**. Вакцину вводят однократно подкожно шприцем в подлопаточную область в дозе 0,5 мл взрослым и детям с 9-месячного возраста, не позднее 10 сут до выезда в эндемичные районы. Повторную вакцинацию можно провести через 10 лет после первой в дозе 0,5 мл. У взрослых и подростков старше 15 лет вакцину против желтой лихорадки можно совмещать с вакциной против холеры при условии их введения в разные части тела. Для детей до 14 лет интервал между прививкой против желтой лихорадки и введением любой другой вакцины должен быть не менее 2 мес.

**Показания к вакцинации**. Прививки против желтой лихорадки проводят населению эндемичных по этой инфекции регионов, а также лицам, приезжающим в эти регионы на работу или жительство; вакцинация показана и сотрудникам лабораторий, где ведутся работы по желтой лихорадке.

Детей в возрасте до 9 мес обычно не прививают из-за теоретической опасности энцефалитических осложнений. Однако в лесных местностях с высоким риском заболевания желтой лихорадкой или в очагах, где наблюдаются эпидемии, прививают детей с 6-месячного возраста. В возникших очагах желтой лихорадки детей прививают с возраста 4 мес.

**Противопоказания к вакцинации**. Прививки против желтой лихорадки противопоказаны лицам с иммунодефицитом (в том числе ВИЧ-инфицированным), получающим химио- и ренгенотерапию, а также беременным, особенно в I триместре беременности. Однако если риск заражения желтой лихорадкой значительно выше теоретического риска осложнений от вакцины, то *вакцинацию проводят независимо от сроков беременности*. Прививку проводят через 3 мес после окончания иммуносупрессивной терапии.

Лицам с аллергическими заболеваниями (бронхиальная аст-

ма, уртикарные сыпи и др.) перед вакцинацией ставят внутрикожную пробу с 0,1 мл вакцины. При быстром отеке вокруг места инъекции, распространяющемся в различных направлениях, иммунизацию не проводят. При отсутствии подобной реакции вводят остальные 0,4 мл вакцины.

**Поствакцинальный иммунитет**. При естественном течении желтой лихорадки за 24 ч до начала клинических проявлений возникает вирусемия, достигающая пика между 2-м и 4-м днем болезни; затем вирус постепенно исчезает из крови при появлении специфических антител.

При первичной вакцинации специфические антитела начинают появляться после 10-го дня, но их титр еще низкий, протективного уровня титр антител обычно достигает к 17-му дню после иммунизации.

Введение одной дозы 17Д вакцины вызывает синтез нейтрализующих антител у 99% иммунизированных. Защитный уровень антител сохраняется долго, возможно, в течение всей жизни, и не требует бустерных доз, что подтверждается исследованием сывороток лиц, иммунизированных 30–35 лет назад: у них нейтрализующие антител выявлялись в 97% случаев. Несмотря на столь убедительные данные о сохранении защитных антител после однократной иммунизации, Комитет ВОЗ рекомендует обязательную ревакцинацию против желтой лихорадки через 10 лет (однократно).

При введении ревакцинирующей дозы персистирующие нейтрализующие антитела не снижают эффективности повторной иммунизации. Однако при этом не наблюдается ускоренного иммунного ответа, а нарастание титра антител может быть меньшим, чем на первую вакцинацию.

Человеческий иммуноглобулин, вводимый до вакцинации или одновременно с вакциной, а также после вакцинации против вируса желтой лихорадки, не нарушает сероконверсию, даже если в иммуноглобулине имелись нейтрализующие антитела против желтой лихорадки, в том числе и в высоком титре.

**Поствакцинальные реакции и осложнения**. 17Д вакцина против желтой лихорадки переносится хорошо. Однако в поствакцинальном периоде могут наблюдаться слабые и более выраженные





реакции и даже осложнения, включая энцефалит и аллергические состояния.

У 5–10% вакцинированных примерно на 6-й день после иммунизации повышается температура, появляются головная боль и боль в спине. Эти явления проходят через 1–2 дня. Реакции в месте введения вакцины и в области регионарных лимфатических узлов не отмечается.

Неврологические осложнения зафиксированы при использовании первой вакцины, созданной в 40-х годах: были описаны случаи энцефалита у детей.

При иммунизации современной 17Д вакциной теоретически предполагалась вероятность подобных осложнений, но до настоящего времени они не зарегистрированы.

Аллергические высыпания в виде кожной полиморфной эритемы, уртикарий, ангионевротического отека встречаются с частотой 1 на 1000 000 вакцинированных, преимущественно у лиц, имеющих аллергию, особенно на куриные яйца.

Крайне редко наблюдались тяжелые реакции сразу после иммунизации в виде анафилактического шока и коллапса. Описаны единичные случаи феномена Артюса в месте инъекции вакцины, когда возникали отек и некроз менее чем через 24 ч после вакцинации.

## Бешенство

Бешенство — острое вирусное заболевание с поражением центральной нервной системы, развитием тяжелого энцефалита, клинически проявляющегося беспокойством, приступами судорожных гидро-, аэро- и акустикофобий и параличами. Летальность составляет 100%. Заболевание встречается во всех странах мира.

Возбудитель болезни — вирус из семейства рабдовирусов рода *Lyssavirus* (от греч. *lyssa* — возбудитель), содержит РНК, имеет размеры 100–150 нм. Вирус патогенен для человека и всех видов теплокровных животных.

Основным резервуаром и источником инфекции являются дикие животные (волки, шакалы, лисицы, летучие мыши и др.), редко домашние животные (собаки, кошки, свиньи и др.). Передача от человека человеку теоретически возможна, но практически не встречается.

Вирус присутствует в слюне и передается при укусах и ослюнении пораженной кожи или слизистой оболочки. Больное бешенством животное начинает секретировать вирус со слюной за несколько дней до начала клинических проявлений. Вирус продолжает выделяться и в периоде клинических проявлений, который также длится несколько дней. Восприимчивость к бешенству не является всеобщей. Заболеваемость зависит от локализации укуса и от того, активно ли животное секретирует вирус во время укуса. По данным Н.Д. Ющука (2000), при укусе в лицо и голову риск заболевания составляет 90%, при укусах в проксимальные отделы рук — 63%, кисти рук и ног — 23%. Почти 50% собак с доказанным бешенством не выделяют вирус со слюной. В целом только у 15% покусанных собаками с доказанным бешенством развивается заболевание.

Основное внимание при бешенстве ввиду чрезвычайной тяжести заболевания и практически 100% летальности уделяется профилактическим мерам.

Решающий вклад в борьбу с бешенством внес Луи Пастер, который в 1884 г. впервые использовал для профилактики заболевания приготовленную им вакцину. Это событие стало поворотным моментом в борьбе с бешенством. В настоящее время центральное место занимает своевременное введение антирабической вакцины и специфического иммуноглобулина.

**Характеристика вакцинных препаратов**. В нашей стране для профилактики бешенства используются две вакцины отечественного производства:

- вакцина антирабическая культуральная очищенная инактивированная сухая (**рабивак-Внуково-32**, или **КАВ**),
- вакцина антирабическая культуральная инактивированная концентрированная (**КОКАВ**).

Обе эти вакцины представляют собой ослабленный вирус бешенства (Внуково-32), выращенный в культуре клеток сирийского хомяка. Однако концентрированная вакцина КОКАВ имеет *высокую активность (не менее 2,5 МЕ), что позволяет сократить* курс иммунизации с 24 до 6 инъекций.

*Форма выпуска*: в упаковке 5 ампул вакцины КОКАВ по 1 дозе и 5 ампул растворителя. Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок*





*годности* 1 год 6 мес. Растворенный препарат должен быть использован в течение не более чем 5 мин.

Вакцина КАВ имеет активность 0,5 МЕ. *Форма выпуска*: в упаковке 5 ампул препарата и 5 ампул растворителя по 3 мл в каждом. Хранение при температуре 4–8 °С. *Срок годности* 1 год 6 мес. Растворенный препарат хранить нельзя.

Кроме того, в России зарегистрирована зарубежная вакцина **Рабипур** фирмы «Кайрон Беринг» (Германия), содержащая инактивированный вирус бешенства, выращенный на культуре куриных фибробластов, активностью более 2,5 МЕ. Не содержит консерванта. *Форма выпуска*: во флаконах с лиофилизированным порошком (1 доза) и в ампулах с водой для инъекций. Хранение при температуре 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

Из других зарубежных незарегистрированных препаратов представляют интерес антирабические вакцины, приготовленные из штамма *Wistar, Rabies* PM/W1 38-1503-3M, выращенного в культуре клеток Веро (вакцина **Верораб**) или в культуре диплоидных клеток человека (вакцина **ХДСВ**). Эти вакцины выпускаются фирмой «Санофи Пастер» (Франция) во флаконах (1 флакон содержит 1 дозу вакцины) со шприцем с 0,5 мл растворителя (для подкожных и внутримышечных инъекций).

Во всех антирабических вакцинах, кроме иммунизирующего антигена, может содержаться минимальное количество белка культуры клеток, используемой для выращивания вакцинных штаммов вируса, мальтоза или сахароза, человеческий альбумин, канамицин или неомицин.

**Схема вакцинации**. Плановую вакцинацию (**предэкспозиционная профилактика**) рекомендуется проводить в группах риска: собаководы, ветеринары, лица, работающие с животными, дети, живущие в местах постоянной угрозы бешенства, спелеологи, работники лабораторий, работающие с вирусом бешенства и др.

В этих случаях вакцину вводят троекратно по семе 0–7–30 дней с ревакцинацией через 12 мес и далее каждые 3 года. Однако из-за высокой реактогенности вакцины плановую бустерную вакцинацию можно не проводить, если нет риска реального контакта с бешенством, а в сыворотке крови определяются антирабические антитела в титре 1:5 и выше (0,5 МЕ/мл).

Для экстренной профилактики (**постэкспозиционная профилактика**) бешенства при укусах или ослюнении бешенными или подозрительными на бешенство животными проводят мероприятия, включающие как активную, так и пассивную иммунизацию (табл. 3.1).

**Таблица 3.1.** Схемы антирабических прививок

| Данные о животном | | Иммуноглобулины | | Дозы рабивак и число дней | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| При укусе | Через 10 дней | >8 лет | <8 лет | >8 лет | <8 лет | Бустер (дни) |
| Легкое повреждение: ослюнение, царапины туловища и конечностей | | | | | | |
| Здоровое | Здоровое | — | — | — | — | — |
| Здоровое, больное | Заболело | — | — | 3 мл, 7 дней | 2 мл, 7 дней | 10 и 20 дней |
| Ослюнение слизистых оболочек, поверхностные укусы (кроме лица) домашними животными | | | | | | |
| Здоровое | Здоровое | — | — | — | — | — |
| Здоровое, больное | Заболело | — | — | 3 мл, 12 дней | 2 мл, 12 дней | 10 и 20 дней |
| Ослюнение неповрежденной кисти, глубокие единичные укусы (кроме кисти и лица) домашними животными | | | | | | |
| Здоровое | Здоровое | — | — | 5 мл, 1 день | 4 мл, 1 день | — |
| Здоровое, больное | Заболело | 40 МЕ/кг | 40 МЕ/кг | 5 мл, 18 дней | 4 мл, 18 дней | 10, 20, 35 дней |
| Любые укусы или царапины лица, кисти, головы, шеи, слизистых оболочек, нанесенные домашними животными | | | | | | |
| Здоровое | Здоровое | — | — | 5 мл, 1 день | 4 мл, 1 день | — |
| Здоровое, больное | Заболело | 40 МЕ/кг | 40 МЕ/кг | 5 мл, 21 дней | 4 мл, 21 дней | 10, 20, 30 дней |
| Любые ранения, нанесенные дикими плотоядными животными (в том числе летучими мышами) | | | | | | |
| | | 40 МЕ/кг | 40 МЕ/кг | 5 мл, 21 дней | 4 мл, 21 дней | 10, 20, 30 дней |





Для **пассивной иммунизации** используют следующие препараты.

**Иммуноглобулин антирабический из гипериммунной сыворотки лошади** (Россия и Украина). В фазе регистрации находится фавираб -$F(ab)_2$, включающий в себя фрагменты антрабических антител из сыворотки лошади («Санофи Пастер», Франция).

Крайне важна местная обработка ран. Ее необходимо проводить как можно раньше после укуса: раны обильно промывают водой с мылом или обеззараживающим средством. Края ран обрабатывают 70 °Спиртом или 5% настойкой йода. Профилактика столбняка проводится по общим правилам. Рану следует оставить открытой.

При тяжелых повреждениях после местной обработки раны незамедлительно вводят внутримышечно антирабический гетерологичный иммуноглобулин в дозе 40 МЕ/кг после обязательного проведения внутрикожной пробы с препаратом, разведенным 1:100. При отрицательной пробе под кожу в области плеча вводят 0,7 мл иммуноглобулина, разведенного 1:100, через 10 мин при отсутствии реакции дробно в 3 приема с интервалом 10–15 мин — всю дозу неразведенного препарата, подогретого до 37±0,5° С.

Большую часть дозы следует вводить путем орошения и инфильтрации тканей вокруг раны, а оставшуюся часть — внутримышечно.

Одновременно начинают **активную иммунизацию**. При использовании отечественной концентрированной вакцины КОКАВ, а также зарубежной рабипур делают 5 инъекций по схеме 0–3–7–14–30 день с ревакцинацией на 90-й день от момента укуса. Вакцины вводят в дозе 1 мл в дельтовидную мышцу, детям раннего возраста (до 5 лет) — в переднебоковую поверхность бедра. При введении вакцин в ягодичную мышцу напряженность иммунитета меньше.

При использовании неконцентрированной вакцины КАВ инъекции делают ежедневно по 3–5 мл в подкожную клетчатку живота. В зависимости от тяжести укусов всего делают 18–21 инъекцию с троекратной ревакцинацией через 10, 20 и 35 дней.

При укусах без повреждения кожи, но с поверхностными царапинами без признаков кровотечения или при ослюнении кожи проводится вакцинация без введения иммуноглобулина. Начатую иммунизацию антирабической вакциной можно прекратить, если подозреваемое животное (кошка или собака) после 10-дневного наблюдения живо или серологические методы обследования животного дают отрицательный результат. Иммунизацию начинают независимо от срока обращения пострадавшего за помощью, даже через несколько месяцев после контакта с больным, подозрительным на бешенство или неизвестным животным.

**Вакцинальный иммунитет**. Механизм формирования поствакцинального иммунитета при введении вакцин против бешенства ничем не отличается от такового при других инактивированных вакцинах. Продукция антител начинается через 3–5 дней, титр постепенно нарастает, достигая протективного уровня к концу 1-го — началу 2-го месяца. После законченной вакцинации по схеме 0–3–7–14–30 дней специфические антитела обнаруживаются практически у всех. Однако титр антител может существенно колебаться в зависимости от возраста, иммунного реагирования, предшествующей иммунизации, сопутствующих заболеваний, поэтому по календарю практически всех стран рекомендуется бустерная доза на 90-й день от начала иммунизации.

При плановой вакцинации по схеме 0–7–30 дней считается целесообразным спустя 3 нед после 3-й дозы вакцины исследовать сыворотку крови на содержание вируснейтрализующих антител. Если титр антител окажется менее 0,5 МЕ/мл, то рекомендуется введение 4-й дозы.

Принимая решение об иммунизации, надо иметь в виду ряд дополнительных факторов. Так, неспровоцированное нападение чаще совершает больное бешенством животное, а укусить при попытке отнять кость может здоровая собака. Иммунизированные собаки и кошки имеют минимальный шанс заболеть бешенством.

Окончательное решение об иммунизации при контактах, подозрительных на бешенство, выносят после консультации с местными органами здравоохранения, которые владеют информацией о ситуации по бешенству в данном районе для каждого вида животного. В России чаще других животных инфицированы лисицы, собаки и кошки.





**Нежелательные реакции и осложнения.** Современные культуральные вакцины относительно редко вызывают тяжелые реакции. Все же примерно у 6–25% привитых встречаются местные проявления в виде отека, эритемы, боли в месте инъекции, увеличения региональных лимфатических узлов. Общие реакции встречаются у 5–20% привитых. Они проявляются головокружением, головной болью, тошнотой, болями в животе и мышцах, артралгиями, повышением температуры тела. В литературе сообщается о случаях неврологического заболевания, напоминающего синдром Гийена Барре, очагового подострого расстройства центральной нервной системы, генерализованных уртикарных высыпаний, анафилаксии и др.

При возникновении тяжелой побочной реакции следует временно прекратить прививки и госпитализировать больного. Дальнейшее продолжение прививок определятся индивидуально под контролем специалистов.

**Противопоказания к вакцинации.** Противопоказаний к лечебно-профилактической иммунизации против бешенства нет.

Для предэкспозиционной профилактической иммунизации временные противопоказания включают в себя острое инфекционное заболевание, хроническое заболевание печени, почек, эндокринной системы в периоде обострения, тяжелую сердечно-сосудистую недостаточность, беременность и др. Вакцинацию в этих случаях можно провести сразу после выздоровления или в периоде стойкого улучшения состояния здоровья.

**Будущее в профилактике бешенства**. В течение 110 лет ученые различных стран мира занимаются усовершенствованием предложенной Пастером вакцины против бешенства. Однако пока ни одной стране не удалось достичь контроля над эпидемиологической ситуацией по бешенству.

Последние исследования в этой области показывают, что в XXI веке удастся изменить эпидемиологическую ситуацию путем проведения активной иммунизации человека, диких и домашних животных.

С этой целью в полевых испытаниях исследуют оральную живую вакцину из дикого аттенуированного штамма и рекомбинантную вакцину из вирусного гликопротеида (VRg).

Первая вакцина прошла успешные испытания на лисицах в Европе.

Вторая вакцина использована для управления (контролирования) эпидемической заболеваемостью среди енотов и койотов (степных волков).

Самые последние исследования касаются выделенного мутанта-вируса Sag-2, который можно использовать для вакцинации животных. Испытания показали протективность и авирулентность мутанта при оральной иммунизации взрослых хорьков, лисиц, кошек и собак.

## Холера

Холера — острое инфекционное заболевание с энтеральным механизмом заражения, типичный антропоноз, относится к карантинным (конвенционным) инфекциям. Ведущими клиническими симптомами являются диарея и рвота, которые очень быстро приводят к развитию токсикоза с эксикозом вплоть до тяжелого обезвоживания («холерный алгид»), угрожающего жизни больного. Выраженная гипокалиемия, метаболический ацидоз и микроциркуляторные нарушения приводят к развитию осложнений холеры: нарушений функции миокарда, пареза кишечника и острой почечной недостаточности, которая становится основной причиной летальных исходов при холере.

Холера остается важной причиной заболеваемости и смертности во многих развивающихся странах, особенно в Юго-Восточной Азии и Африке, а с недавнего времени и в странах Южной Америки. По оценке ВОЗ, ежегодно от холеры умирает более 150 000 человек. В настоящее время сообщения по холере поступают в ВОЗ из 30–35 стран. При отсутствии лечения это попрежнему одна из наиболее опасных инфекционных болезней с высокой летальностью. Ежегодно в мире регистрируется 5–5,5 млн случаев холеры, в Африке от нее умирают до 20 000 человек, а в Азии — 100 000. Около 1/3 случаев смерти приходится на детей до 5 лет, 1/4 часть — на детей в возрасте 5–14 лет.





7-я пандемия холеры, в отличие от предыдущих, была вызвана холерным вибрионом Эль-Тор, который долго считался непатогенным. Повторная эпидемическая вспышка холеры Эль-Тор (через 20 лет) на острове Сулавеси в 1957 г. в Индонезии фактически стала началом 7-й пандемии, которая продолжается до настоящего времени. Есть мнение (Онищенко Г. Г. и др., 1996), что возбудителем 8-й пандемии холеры может быть штамм новой серогруппы холерных вибрионов 0139, который постепенно вытеснит вибрион холеры Эль-Тор.

На территорию бывшего СССР холера Эль-Тор впервые проникла в 1965 г. (Каракалпакия и Хорезмская область Узбекистана), в 1970 г. произошла вспышка холеры Эль-Тор в Астрахани, Одессе и Керчи. Отдельные небольшие вспышки и локальные очаги холеры на территории нашей страны и стран СНГ продолжают регистрироваться до настоящего времени. В 1992–1993 г. произошел подъем заболеваемости холерой на территории Российской Федерации (Дагестан, Калмыкия, Ростовская область и др.). В последующие годы (1994–1998) эпидемическая обстановка по холере в России остается неблагополучной в связи с завозами инфекции из зарубежных стран, не-благополучных по холере, со спорадическими случаями и локальными вспышками (Махачкала, Астраханская область и др.). Отмечен завоз холеры Бенгал, обусловленной холерным вибрионом 0139 серогруппы. На ряде административных территорий ежегодно выделяются холерные вибрионы из объектов внешней среды.

Все это свидетельствует об актуальности неспецифической и специфической защиты. Поскольку холера, как и любая другая кишечная инфекция, распространяется с загрязненной пищей или водой, ведущими мерами профилактики является очистка и кипячение воды, термическая обработка крабов, моллюсков, выловленных в прибрежных зонах. Однако парентеральные холерные вакцины, существующие уже столетие, не сыграли сколько-нибудь заметной роли в борьбе с этим заболеванием, поскольку индуцируют лишь слабый и непродолжительный иммунитет.

**Теоретические предпосылки.** У переболевших холерой иммунитет сохраняется до 3 лет. В эндемичных очагах холеры (Индия, Бангладеш и др.) каждый человек подвергается воздействию хо-

лерного вибриона не реже 1 раза в 10 лет, а некоторые люди — ежегодно; с каждой последующей инфекцией (в том числе и бессимптомной) иммунитет усиливается. В этих очагах холеры вибриоцидные антитела присутствуют в организме 40% детей в возрасте до 5 лет и 80% лиц в возрасте 20 лет. Пассивного (материнского) иммунитета против холеры нет, поэтому холерой могут болеть и дети первых месяцев жизни.

Холерные вибрионы имеют сложное антигенное строение и на каждый антигенный раздражитель вырабатываются специфические антитела. Холерные вибрионы, подобно другим подвижным бактериям, обладают соматическим термостабильным О-антигеном и термолабильным жгутиковым Н-антигеном. Соматический О-антиген является липополисахаридом (ЛПС) клеточной стенки, неоднороден, обладает свойствами эндотоксина и подразделяется на 3 серотипа: тип Огава («вариант»), содержащий антигенную фракцию В, «оригинальный» тип Инаба, содержащий фракцию С, и так называемый промежуточный тип Гикошима, который содержит оба антигена (В и С). Жгутиковый Н-антиген является общим для всей группы вибрионов, включая и холерные 01 группы (группа А).

В отличие от других вибрионов группы А, холерные вибрионы (01 и 0139 групп — *V. cholerae 01* и *V. cholerae 0139*) продуцируют экзотоксин, который является липопротеидом, неоднороден и состоит из 2 субъединиц (А и В). Субъединица А ответственна за токсичность и осуществляет активацию системы клеточной аденилатциклазы энтероцитов с цАМФ, что приводит к гиперсекреции и нарушению всасывания воды и электролитов энтероцитами, то есть запускает основной механизм развития диарейного синдрома при холере. Субъединица В обеспечивает прикрепление молекулы голотоксина к специфическим клеточным рецепторам.

В процессе заболевания холерой вырабатывается как антибактериальный, так и антитоксический иммунитет. Антибактериальный иммунитет обеспечивается в основном антителами к ЛПС клеточной стенки, но важную роль в этом плане играют и антитела к другим, ассоциированным с клетками белковым антигенам (жгутиковым, белковым оболочкам внешней мембраны





или гемагглютининам, которые осуществляют функцию адгезии, и т.д.). Антитоксический иммунитет направлен в первую очередь против субъединицы В холерного токсина. Изучение иммунитета при холерной инфекции показало, что основным протективным антигеном, индуцирующим синтез антитоксических Ig A в лимфоидных образованиях тонкой кишки, является субъединица В холерного токсина. Именно секреторные антитела, образующиеся в ходе развития местного иммунитета, имеют основное значение в защите от холерной инфекции, а не гуморальные. Однако в экспериментах на животных установлено, что протективная роль принадлежит не только антитоксическим, но и антибактериальным антителам, и показан их синергизм.

О существовании естественного иммунитета против холеры в эндемичных районах можно судить по снижению пораженности в более старших возрастных группах, более низкой пораженности лиц с повышенным уровнем вибриоцидных антител и по эпидемиологическим данным, свидетельствующим о том, что перенесенное заболевание обеспечивает достаточно сильную защиту от последующего заражения. В этих районах основная заболеваемость холерой приходится на детей в возрасте 2–15 лет, с возрастом она уменьшается, за исключением женщин детородного возраста, среди которых она выше.

Иммунный ответ, формирующийся после перенесенного заболевания, является многосторонним и связан с выработкой специфических антител на различные антигены холерного вибриона, последовательно вступающие в действие в динамике заболевания и существенно отличается от вакцинального, направленного, как правило, на какой-то один антигенный раздражитель. В ходе инфекционного процесса колонизация кишечника человека холерными вибрионами является обязательным условием развития диареи и представляет собой комплексный процесс, в ходе которого участвуют протеолитические ферменты, гемагглютинины, колонизационные фимбрии, а также имеет место продуцирование холерного токсина.

Фимбрии на поверхности классического биотипа и биотипа Эль-Тор необходимы для колонизации кишечника. Эти фимбрии были обозначены TCP (фимбрии, регулируемые совместно с ток-

сином). От условий, которые влияют на уровень экспрессии фимбрий, зависит выработка токсина. Кроме того, основной структурный ген фимбрий (tcpA) и гены токсина являются частью регулона вирулентности (toxR). Последовательности генов tspA двух классических штаммов холерных вибрионов (Огава 395 и Инаба 569В) идентичны. Последовательность гена tspA штамма вибриона биотипа Эль-Тор серотипа Огава (Е 7946) характеризуются меньшей гомологичностью. Из-за чрезвычайно важной роли в патогенезе холеры toxR-регулируемые поверхностные и секретируемые белки (в частности, TCP и субъединица В холерного токсина) представляются потенциальными иммуногенами для приготовления комбинированных вакцин (в сочетании с ЛПС).

В результате генетического анализа были идентифицированы и некоторые другие генные продукты, необходимые для биогенеза и функционирования TCP, а именно — tcpG, который может функционировать в качестве адгезина и поэтому расценивается как возможный кандидат в состав вакцины. Помимо генов, вовлеченных в синтез TCP, существуют toxR — регулируемые гены, которые кодируют белки внешней мембраны и продукцию дополнительного фактора колонизации. Таким образом, tcpA может быть использован при приготовлении цельноклеточных вакцин, как индикатор присутствия других потенциально важных toxR-регулируемых антигенов.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Первые прививки человеку против холеры, проведенные испанским врачом Ферраном (1884), не увенчались успехом, так как Ферран вводил прививаемым не чистую культуру возбудителя холеры, а бульонные разведения, полученные в результате непосредственного посева испражнений больных холерой, где наряду с холерными вибрионами могли быть и другие представители кишечной флоры.

Более эффективной оказалась иммунизация, проведенная до 1889 г. большому контингенту в Индии двумя сериями вакцин, приготовленных В. А. Хавкиным по типу пастеровской сибиреязвенной вакцины. Первая из них была ослаблена путем длительного выращивания холерных вибрионов при 39 °С, а вторая готовилась из вибрионов, пассированных на морских свинках.





Эпидемическая безопасность, возможность длительного хранения и доступность количественной стандартизации послужили стимулом для создания убитых корпускулярных вакцин, изготовленных из вибрионов, выращенных на агаровых средах. Эти вакцины в основном и нашли повсеместное применение при массовых профилактических прививках против холеры как в нашей стране, так и за рубежом.

В нашей стране до недавнего времени для профилактики холеры использовалась корпускулярная холерная вакцина (взвесь убитых холерных вибрионов) в жидком и сухом виде для подкожного введения. Вакцинация проводилась только по эпидемиологическим показаниям как взрослым, так и детям с 2-летнего возраста. С 1975 г. в практику здравоохранения нашей страны вошел холероген-анатоксин (препарат, очищенный и концентрированный из центрифугата бульонной культуры холерогенного штамма Инаба 569В). Вакцинацию проводили по эпидемиологическим показаниям взрослым и детям с 7-летнего возраста подкожно. Выявлено значительное преимущество этой вакцины перед корпускулярной холерной вакциной и менее выраженную реактогенность. Однако эпидемиологическая эффективность холероген-анатоксина окончательно не установлена, так как тщательно контролируемые полевые испытания препарата в условиях распространения холеры не проводились.

Многочисленные материалы наблюдений и результаты крупномасштабных полевых испытаний живых и корпускулярных убитых холерных вакцин, проводимых по инициативе ВОЗ в ряде регионов, эндемичных по холере, и при эпидемических вспышках, свидетельствуют о том, что профилактическая иммунизация препаратами парентерального применения защищает в случае инфицирования от клинически выраженного заболевания холерой примерно 40–50% привитых, но лишь на протяжении 5–6 мес и при условии двукратной аппликации прививочных доз вакцин с 7–10-дневным интервалом. В обычных условиях эпидемии (не в рамках специальных опытов) вакцинация не обеспечивает существенного снижения заболеваемости в целом по стране.

Таким образом, парентеральные вакцины прошлых лет из-за низкой эффективности больше не считаются показанными. На

их введение вырабатывается преимущественно гуморальный иммунитет, который при холере (как и при других кишечных инфекциях) практически не защищает от заболевания. В настоящее время внимание сконцентрировано на разработке оральных вакцин, стимулирующих местный (кишечный) иммунитет, которому, как известно, отводится основное место в защите от кишечных инфекций.

В настоящее время для профилактики холеры в нашей стране имеются новые коммерческие препараты как для парентерального, так и для энтерального применения.

Холерная вакцина, содержащая холероген-анатоксин и О-антиген *V. cholerae* штамма 569В серовара Инаба. Выпускается в сухом и жидком виде. Вакцинация проводится по эпидемиологическим показаниям подкожно, однократно детям в возрасте 7–10 лет по 0,1 мл, 11–14 лет — по 0,2 мл, 16–17 лет — по 0,3 мл, взрослым до 60 лет — по 0,5 мл. При необходимости проводится однократная ревакцинация не ранее чем через 3 мес в дозе 0,2 мл для детей 7–10 лет, 0,4 мл — 14 лет и по 0,5 мл — взрослым. У детей старше 15 лет ее можно совмещать с вакциной против желтой лихорадки.

Холерная (Эль-Тор) инактивированная вакцина, содержащая серотипы Огава и Инаба классического или Эль-Тор биоваров холерного вибриона. Выпускается в сухом и жидком виде для подкожного введения. Вакцинация по эпидемиологическим показаниям проводится как взрослым, так и детям начиная с 2 лет двукратно с интервалом 7 дней. Ревакцинация однократно через 6 мес. Детям старше 15 лет вакцину можно сочетать с прививкой против желтой лихорадки.

Вакцина **холерик Пастер** (Франция), практически аналог отечественной холерной инактивированной (Эль-Тор) вакцины. Выпускается в суспензии для подкожного или внутримышечного введения. В одной дозе (0,5 мл) содержатся инактивированный вибрион серотип Инаба (классический и биотип Эль-Тор по $2\times10^9$) и серотип Огава (классический биотип и биотип Эль-Тор по $2\times10^9$). Вакцина готовится из холерных вибрионов, инактивированных фенолом. Прививочная доза для первой вакцинации для детей моложе 10 лет 0,25 мл, старше 10 лет и для взрослых 0,5





мл. Ревакцинация проводится каждые 6 мес в тех же дозах. Однократного введения 0,5 мл вакцины достаточно для развития напряженного иммунитета у взрослых. Однако в некоторых странах принята двукратная вакцинация с интервалом 1–4 нед. Защитный уровень иммунитета развивается в течение 6 дней и сохраняется до 6 мес. Эта вакцина, как и вышеперечисленные, не относится к систематическим и предназначена для лиц, направляющихся в эндемичные по холере зоны. Вакцинация не обязательна для детей в возрасте до 6 мес, гигиенические условия жизни и питания которых, как правило, предохраняют от заболевания холерой. Вакцину холерик Пастер нельзя применять одновременно с вакцинами против полиомиелита, желтой лихорадки, кори и другими живыми вирусными вакцинами.

Оральная холерная бивалентная химическая таблетированная вакцина. Получается из надосадочной жидкости бульонной культуры *V. cholerae* штамма 569В серовара Инаба и серовара 41 Огава путем инактивации формалином, очисткой сернокислым алюминием и концентрированием по белку. Оптимальная прививочная доза препарата содержит 360 000 ЕД холероген-анатоксина и 10 000 ЕД О-антигена сероваров Огава и Инаба. Вакцинация проводится однократно орально детям в возрасте 2–10 лет по 1–2 таблетки, 11–14 лет — по 2–4 таблетки, старше 18 лет — по 3–6 таблеток. Первая ревакцинация при показаниях проводится через 6–7 мес в тех же дозах. У подростков старше 15 лет можно совмещать с вакциной против желтой лихорадки.

При испытаниях вакцины у детей (2–17 лет) и взрослых при однократном приеме внутрь в оптимальной прививочной дозе эта вакцина вызывала выработку антител в крови и кишечнике, была ареактогенной и безвредной. Существенным преимуществом энтеральной вакцины явилась ее способность индуцировать накопление секреторных антител (копроантител) практически у всех привитых. Она обеспечивает формирование напряженного поствакцинального иммунитета как к энтеротоксину-холерогену, так и к О-антигену серотипов Огава и Инаба холерного вибриона. Противопоказаний для вакцинации энтеральной вакциной, в отличие от парентеральных, нет.

Будущее активной иммунизации против холеры за энтераль-

ными вакцинами. В последние годы уже созданы как убитые, так и живые оральные вакцины против холеры, дающие выраженный протективный эффект.

**Убитые вакцины**. Разработанные в Швеции убитые вакцины из цельных клеток и В-субъединиц были тестированы в крупных полевых испытаниях в Бангладеш, Швеции и США. Исследования проводились международным центром по изучению диарейных болезней совместно с правительством стран и при поддержке ВОЗ.

Вакцина из цельных клеток содержала инактивированные формалином или нагреванием холерные вибрионы классического типа и типа Эль-Тор серотипов Инаба и Огава (1 доза содержала $1\times10^{11}$ убитых вибрионов). Вакцина из цельных клеток и В-субъединиц дополнительно содержала 1 мг очищенной В-субъединицы холерного токсина.

Обе вакцины не оказали какого-либо побочного действия, стимулировали антибактериальный и антитоксический иммунитет: выработку антител IgA к ЛПС и токсину в кишечной промывной жидкости на уровне, который сопоставим с естественным заражением холерой.

В течение первых 4–6 мес эффективность вакцины, содержащей В-субъединицу, была выше (85%), чем цельноклеточной (58%), но к 12 мес их эффективность стала сходной. Обе вакцины обеспечивали защиту от холеры в течение 3 лет после вакцинации (50–62%). Защитная эффективность обеих вакцин была ниже у детей 2–5 лет. У детей старше 7 лет уровень защиты превышал 60% и был стабильным в течение 3 лет (63–68%).

Вакцина с В-субъединицей в течение 3 мес защищала 70% детей также от диареи, вызванной энтеротоксигенными штаммами эшерихий (ЕТЕС), продуцирующими либо только термолабильный токсин, либо термолабильный токсин вместе с термостабильным токсином ЕТЕС. Установлено, что холерный токсин и термолабильный энтеротоксин ЕТЕС имеют 80% гомологии.

Кроме того, обе вакцины снижают общую заболеваемость диареями среди вакцинированных на 25–50%. В эндемичных по холере районах иммунизация этими вакцинами могла бы снизить за 3 года на 50% число заболеваний холерой и диареями, угрожающими жизни, что чрезвычайно важно для здравоохранения этих стран.





**Живые оральные вакцины**. В последние 10 лет проводятся исследования по получению аттенуированных мутантов холерных вибрионов, которые были бы нетоксигенными и продуцировали только В-субъединицу холерного токсина.

Первая попытка получить штамм, продуцирующий только В-субъединицу, была предпринята Т. Хонда и Р. Финкельштейном (США) и увенчалась успехом. Они создали создан штамм *Texas Star*, а затем штамм CVD-103 *V. cholerae 01*. Эти мутантные штаммы были получены с помощью метода рекомбинантных ДНК, обеспечивающих делецию генов, кодирующих субъединицу А (токсическую) термостабильного холерного токсина из патогенного штамма 569 В классического биотипа серотипа Инаба, но сохраняющего механизм продуцирования иммуногенной нетоксической В-субъединицы. Кроме того, последний штамм не продуцировал шигаподобного токсина, генерируемого многими штаммами *V. cholerae 01* и считающегося в последние годы фактором, способствующим развитию диареи.

Исследования на добровольцах показали, что прием внутрь этих мутантных штаммов вызывал значительное возрастание титра вибриоцидных (у 93%) и антитоксических (у 29%) антител, но у 11–24% вакцинированных развивалась умеренная диарея без каких-либо других побочных реакций. В дальнейшем выяснилось, что аттенуированные (генноинженерные) штаммы холерных вибрионов, потенциально вакцинные, обладают сниженной способностью колонизировать кишечник, а слабая колонизация сопровождается слабой иммуногенностью. Введение вместе с такими штаммами незначительного количества холерного токсина восстанавливало колонизирующую способность и иммуногенность, но почти во всех случаях сопровождалось диареей.

Впоследствии штамм CVD-103 был модифицирован путем вставки гена, кодирующего резистентность к ртути, в локус хромосомы, и был назван CVD-103 HgR. Испытания на взрослых и маленьких детях (США, Таиланд, Индонезия) вакцинного препарата, приготовленного на основе этого штамма, показали высокую (83%) защиту от заболевания и полную (100%) — от уме-

ренной и тяжелой диареи при заболевании холерой. Очень легкая диарея при проведении вакцинации развивалась только у 1,9% взрослых добровольцев. Эта вакцина была лицензирована, с 1998 г. будет производиться швейцарской фирмой «Swiss Serum Vaccine Inc.».

Вакцины, приготовленные с использованием живых бактерий в качестве носителей. Бактериальный антиген может быть более иммуногенным, если он продуцируется в кишечнике организмом — переносчиком, чем если он принят внутрь в нежизнеспособном виде. В связи с этим был создан бактериальный гибрид, содержащий гены *V. cholerae 0I,* которые отвечают за специфический синтез и накопление холерных ЛПС на поверхности *S. typhi* Ty21a в составе живой аттенуированной оральной брюшнотифозной вакцины. Был создан вакцинный препарат, который прошел испытания на 500 добровольцах. После введения 3 доз этой вакцины сывороточные антитела к ЛПС *V.cholerae* были выявлены у 50%, а вибриоцидные — у 35% реципиентов, а ответ на ЛПС *S. typhi* наблюдался у 90–100% добровольцев. Побочные реакции были незначительными. Эти исследования подтвердили правильность концепции создания гибридной холерной вакцины, но не завершились созданием коммерческого препарата с достаточно высокой защитной эффективностью.

Распространение с 1991 г. в восточном полушарии, а с 1992 г. в Азии нового серотипа холерного вибриона (0139 Бенгал), высоко патогенного для взрослых, требует создания эффективной вакцины. В настоящее время разрабатывается вакцина SBL *Vaccine AB* из убитых холерных вибрионов 0139 и протективных серотипов, а также уже создана и прошла испытания на взрослых добровольцах в США живая оральная вакцина.

**Показания для вакцинации против холеры.** По мнению экспертов ВОЗ, существующие парентеральные вакцины против холеры не дают высокого протективного эффекта и массовая вакцинация населения не предотвращает распространение холеры. Комитет экспертов ВОЗ также отмечает, что опыт СССР по предотвращению вспышек холеры в 1970 г. (Астрахань, Одесса и Керчь) без массовой вакцинации, на основе эпидемиологически правильных мер, должен послужить на пользу другим странам, сталкивающимся с идентичными проблемами (Женева, 1970). Массовые профилактические прививки населению следует, по-видимому, проводить только по эпидемиологическим показаниям, то есть при очевидной угрозе заноса холеры (Бургасов П.Н. 1976).





Иммунизация может принести пользу детям и взрослым, проживающим на эндемичных территориях; беженцам, живущим в лагерях с плохими санитарными условиями; жителям неэндемичных районов, которым угрожают эпидемии, возникающие на прилегающих к ним территориях, а также лицам, выезжающим в эндемичные районы на более или менее длительный срок.

**Перспективы вакцинопрофилактики.** Ближайшие перспективы успешной вакцинопрофилактики холеры за разработкой, приготовлением, стандартизацией ареактогенных оральных вакцин с высоким протективным эффектом. По мнению ВОЗ, в будущем при разработке убитых оральных вакцин против холеры следует учесть некоторые биологические факторы, в том числе связанные с повышением общих уровней защиты и особенно долгосрочной защиты у маленьких детей, а также с повышением уровней защиты от холеры Эль-Тор и холеры, вызываемой сероваром 0139. При разработке живых вакцин необходимо определять границы между минимальной эффективной и безопасной дозой, и дозой, вызывающей повышенное число побочных реакций. Кроме того, для получения максимально иммуногенного, но по возможности полностью ареактогенного штамма живой потенциальной вакцины необходимо определить влияние делеций генов, кодирующих известные факторы вирулентности *V. cholerae* (*zot*, новый токсин, поражающий *zonula occludens*; *irgA*, рецепторный белок наружной мембраны сидерофоров вибрионов; *acfD*, липопротеин, связанный с сывороточной устойчивостью и колонизацией). Эти новые делеционные мутации нужно ввести в штаммы *V. cholerae 0I* с ctxA-делецией, имеющие высокую колонизационную потенцию в кишечнике человека (например, Огава 395).

Перспективными могут оказаться попытки создать живую холерную вакцину на основе рекомбинантных технологий, а также оральной химической вакцины на основе известных форсифицированных холерных иммуногенов (Противочумный институт НИИ «Микроб», Саратов).

*Глава 4*

# ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НЕ ВКЛЮЧЕННЫХ В КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

В этой части руководства приведены сведения о 12 инфекционных заболеваниях, вакцинация против которых разработана и даже включена в календари прививок отдельных стран. Календарем прививок Российской Федерации вакцинация против этих инфекций пока не предусмотрена, но не исключено, что в последующем специфическая иммунопрофилактика таких инфекций, как гемофильная инфекция типа b, менингококковая инфекция, ротавирусная инфекция, ветряная оспа, будет законодательно закреплена.

## Ветряная оспа — опоясывающий герпес

Ветряная оспа — острая вирусная инфекция с умеренной интоксикацией и везикулезной сыпью. В типичных случаях заболевание протекает легко, но возможны тяжелые формы болезни (висцеральная, геморрагическая, гангренозная), особенно у больных с иммунодефицитным состоянием и новорожденных. В таких случаях заболевание может закончиться летально.

Опоясывающий герпес *(Herpes zoster)* — циклическое инфекционное заболевание, возникающее в результате активации латентного вируса ветряной оспы. Заболевание сопровождается общей интоксикацией, поражением задних корешков спинного мозга и межпозвонковых ганглиев, везикулезной сыпью по ходу вовлеченных в процесс чувствительных нервов.





Возбудителем ветряной оспы — опоясывающего герпеса является вирус герпеса *(virus herpes humanun III)* из семейства герпесвирусов *(Herpesviridae)*, содержит ДНК крупных размеров (150–200 нм), имеет липидную оболочку. Вирус размножается только в человеческом организме, отличается летучестью и малой устойчивостью к воздействию различных факторов внешней среды. Резервуаром инфекции являются больные ветряной оспой и опоясывающим герпесом.

Восприимчивость населения достигает 90–100%. При отсутствии иммунитета у матери могут заболеть и новорожденные. После перенесенной инфекции вырабатываются вируснейтрализующие антитела, но они не предупреждают развития латентной инфекции. Вирус может персистировать в клетках дорсальных ганглиев. При иммунодефицитных состояниях нередко происходит активация возбудителя в виде опоясывающего герпеса. В связи с этим, а также по причине воздушно-капельного пути передачи возбудителя практически все население Земли переболевает к возрасту 10–14 лет. Бороться с высокой заболеваемостью этой инфекцией можно только с помощью массовой вакцинопрофилактики. В России массовая вакцинация против ветряной оспы не проводится, а в США она входит в календарь прививок.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Впервые живая вакцина против ветряной оспы была создана в 1974 г. путем последовательных пассажей на клеточных культурах из вируса штамма ОКА. Иммунизированные живой вакциной лица приобретают длительный иммунитет против ветряной оспы и опоясывающего герпеса.

В нашей стране вакцина против ветряной оспы создана, находится на стадии изучения. Рекомендаций к массовому использованию пока нет.

В настоящее время за рубежом наиболее часто используются вакцины **ОКА Вакс** («Санофи Пастер», Франция) и **варилрикс** («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия).

Вакцина варилрикс имеет регистрацию в 92 странах. Вакцина применяется в программах массовой вакцинации детей в США, Канаде, ряде районов Италии, Испании и др. Вакцина также широко используется в программах добровольной иммунизации в Германии, Австрии, Швейцарии и др.

В ходе клинических исследований реактогенности и безопасности вакцины варилрикс на более чем 7900 здоровых участниках наиболее частым нежелательным явлением у детей 9 мес — 12 лет были реакции в месте введения вакцины (в 21% случаев). Другие нежелательные реакции включали лихорадку и развитие ветрянкоподобной (папуло-везикулярной) сыпи — «привитая ветряная оспа».

При проведении клинических исследований у подростков и взрослых каких-либо других реакций не отмечалось. Реактогенность вакцины после введения второй дозы также не превышала таковую после первой дозы.

Поствакцинальные реакции протекают легко и заканчиваются в течение нескольких дней. Осложнений не зарегистрировано.

В России проводятся международные клинические исследования живой ослабленной четырехкомпонентной вакцины против кори-паротита-краснухи-ветряной оспы (MeMuRu-OKA) производства «ГлаксоСмитКляйн». Предполагаемое торговое название — **приорикс-тетра**. В состав вакцины входят те же штаммы, что и в вакцинах приорикс и варилрикс.

**Схема вакцинации.** Варилрикс вводят по 0,5 мл подкожно или внутримышечно. Введение одной дозы вакцины в 95% случаев сопровождается появлением специфических антител. Для вакцинации подростков рекомендуется двухразовое введение вакцины с интервалом 1–2 мес.

Оценка эпидемиологической эффективности вакцинации затруднена из-за низкого охвата прививками и непродолжительности наблюдений.

Предполагаемая схема вакцинации для приорикс-тетра — 2 дозы вакцины с интервалом 42 дня на 2-м году жизни. Сокращение сроков между введениями первой и второй доз вакцин против кори, краснухи и паротита связано с отсутствием бустер-эффекта второй дозы и призвано лишь уменьшить неиммунную





прослойку (то есть число серонегативных лиц после введения первой дозы). В то же время введение второй дозы вакцины серопозитивным детям не приводит к возрастанию титра антител и повышению протективных свойств вакцины. Следовательно, не имеет смысла выжидать несколько лет с назначением второй дозы вакцины.

**Противопоказанием** для введения живой вакцины является тяжелое иммунодефицитное состояние, особенно у больных с онкогематологическими заболеваниями.

Вакцинопрофилактика противопоказана беременным.

Альтернативным средством иммунопрофилактики для иммунокомпрометированных лиц является **специфический иммуноглобулин**.

В Великобритании опробован специфический иммуноглобулин VZIG (*Humanum Varicella Zoster* иммуноглобулин) против *Herpes zoster* из пула плазмы крови ВИЧ-негативных доноров, перенесших ветряную оспу и опоясывающий герпес или имеющих высокий титр антител к вирусу герпеса III типа.

VZIG выпускается в ампуле, содержащей 250 мг белка в 1,7 мл жидкости с добавлением тиомерсала и хлорида натрия. Хранение при температуре от 2–8 °С. *Срок годности* 3 года.

Профилактические дозы VZIG: 0–5 лет — 250 мг; 6–10 лет — 500 мг; 11–14 лет — 750 мг; старше 14 лет — 1000 мг. Препарат вводится внутримышечно.

**Постэкспозиционная профилактика.** При контакте с больным ветряной оспы в первые 3 дня рекомендуется введение вакцины. Контактным лицам с выраженной иммуносупрессией вводят специфический иимуноглобулин, ацикловир.

## Гемофильная инфекция типа b (ХИБ-инфекция)

Гемофильная инфекция — группа острых инфекционных заболеваний, возбудителем которых является *Haemophilus influenzae* типа b (*H. Influenzae* типа b) с преимущественным поражением органов дыхания, ЦНС и развитием гнойных очагов в различных органах.

По данным зарубежных педиатров, гемофильная инфекция типа b у новорожденных, грудных детей и детей раннего возраста

является главной причиной гнойных менингитов, среднего отита, различных заболеваний дыхательных путей (пневмония, бронхит, эпиглоттит), конъюнктивита, эндокардита, остеомиелита, перитонита и др.

У новорожденных и грудных детей заболевание чаще проявляется гнойным менингитом, а у детей от 2 до 4 лет — эпиглоттитом. У детей старшего возраста с иммунодефицитным состоянием встречаются эндокардит, перитонит, хронический бронхит и др.

Заболевание протекает тяжело, с высокой летальностью у детей раннего возраста. В связи с этим во многих странах (США, Германия, Финляндия и др.) вакцинация против гемофильной инфекции типа b предусмотрена прививочным календарем.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Отечественной вакцины для проведения активной иммунизации против этой инфекции нет, но разрешена к применению вакцина **акт-ХИБ** фирмы «Санофи Пастер» (Франция). Она представляет собой капсульный полисахарид гемофильной палочки типа b, ковалентно присоединенный к белку столбнячного анатоксина. Вакцина выпускается в сухом виде в комплекте с растворителем. Консерванта и антибиотиков не содержит.

Кроме акт-ХИБ, в России прошла регистрацию вакцина хиберикс, (фирмы «ГлаксоСмитКляйн»); готовятся к регистрации российская ХИБ-вакцина (Ростов-на-Дону) и вакцина комвакс (ХИБ+гепатит В) фирмы «Мерк Шарп и Доум».

**Хиберикс** содержит очищенный полисахарид *H.influenzae* типа b, конъюгированный с белком столбнячного анатоксина. Консерванта и антибиотиков не содержит.

Помимо этих вакцин, в мире существует еще несколько препаратов, сконструированных по этому же принципу. В США лицензированы две полисахаридные гемофильные вакцины, конъюгированных с белком дифтерийного анатоксина (PRP-D) и с внешнемембранным протеиновым комплексом *Neisseria meningitidis* (PRP-CMP) для младенцев и детей старше 2 мес. В России в ГНЦ РФ Института иммунологии МЗ и СР разработан метод выделения капсульного полисахарида *H.influenzae* тип b, который в дальнейшем может быть использован для получения отечественного вакцинного препарата против гемофильной инфекции.





**Схема вакцинации.** По календарю прививок зарубежных стран (Франция, Финляндия, США, Великобритания и др.) вакцинацию против гемофильной инфекции рекомендуется проводить с 2-месячного возраста троекратно с интервалом 2 мес с ревакцинацией в 15 мес.

Если иммунизация начинается в возрасте от 6 до 12 мес, вакцину вводят двукратно с интервалом 1–2 мес с ревакцинацией в 12 мес, а если ее начинают в возрасте от 1 года, то до 5 лет достаточно ввести одну дозу. Вакцину можно вводить внутримышечно или подкожно по 0,5 мл.

**Прививочный иммунитет.** После законченной троекратной вакцинации практически у всех детей формируется защитный иммунитет. Теоретически на выработку иммунитета могут повлиять пассивные материнские антитела, но этот вопрос окончательно не изучен. У детей с иммунодефицитными состояниями (гемобластозы, солидные опухоли и др.) продукция антител существенно замедлена, особенно на фоне активной полихимиотерапии и лучевой терапии. Оптимальный иммунный ответ на введение вакцины в этих случаях можно получить при иммунизации больного за 10–14 дней до начала программы лечения основного заболевания. Хотя на фоне лечения продукция антител будет подавлена, после окончания специфического лечения она быстро восстанавливается. У детей находящихся на специфической терапии, начинать вакцинацию против гемофильной инфекции типа b лучше спустя 3 мес после отмены лечения, а у ВИЧ-инфицированных детей продукция антител вообще не меняется.

Капсулярные полисахаридные вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b, коньюгированные с дифтерийным или столбнячным анатоксинами можно вводить одновременно с другими вакцинами: АКДС, ОПВ, тривакциной (корь, паротит, краснуха), рекомбинантной дрожжевой вакциной против гепатита В. О совместном введении этих вакцин существует обширная литература. Мнение всех авторов сходится на том, что при одновременном введении всех указанных вакцин (разными шприцами и в разные части тела) иммунный ответ бывает таким же, как и при изолированном их введении, число побочных реакций и осложнений не возрастает.

Суммируя все накопленные в мире данные, центр по борьбе с болезнями в Атланте, США (1996) не видит препятствий для одновременного введения 5 вакцин (АКДС, ОПВ, КПК, против гепатита В и ХИБ-вакцины), рекомендованных Консультативным комитетом по практической иммунизации и Американской академией педиатрии детям в возрасте 15 мес. При этом теоретически не следует ожидать суммации нежелательных побочных эффектов, поскольку при введении АКДС и ХИБ-вакцин они обычно возникают сразу в послепрививочный период, а при введении вакцины против кори, паротита и краснухи (КПК) спустя 4 дня или более после прививки.

**Прививочные реакции и осложнения.** Все полисахаридные ХИБ-вакцины слабо реактогенны. Прививочные реакции возникают относительно редко (5–30%). Обычно они проявляются гиперемией или уплотнением в месте введения, подъемом температуры тела до субфебрильных величин. Аллергические реакции маловероятны из-за отсутствия в вакцине белковых примесей. Серьезные осложнения не описаны.

**Предосторожности и противопоказания.** Противопоказанием к проведению прививки против гемофильной инфекции типа b может быть только высокая чувствительность к дифтерийному или столбнячному анатоксину, выступающему в роли конъюгата в коммерческих препаратах. Временные противопоказания — острая инфекция, контакт с больным инфекционным заболеванием, тяжелое состояние, обусловленное декомпенсацией хронической патологии, и др. Вакцинация таких детей может быть осуществлена после улучшения состояния по индивидуальному графику.

### Вакцинация против гемофильной инфекции типа b и календарь профилактических прививок России

Принимая во внимание особую тяжесть заболевания, МЗ и СР РФ Информационным письмом за № 2510/10099-9732 от 30.12.97 разрешил проведение специфической профилактики гемофильной инфекции среди детей 1-го года жизни зарубежными вакцинами, зарегистрированными в России. Закономерно потребуется определить место и сроки вакцинации против ХИБ-инфекции в календаре профилактических прививок России.





Согласно опыту зарубежных стран вакцинацию против ХИБ-инфекции рекомендуется проводить с 2-месячного возраста троекратно с интервалом 1–2 мес с последующей ревакцинацией через 12 мес после введения 3-й дозы. ХИБ-вакцину следует сочетать с введением вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита. Поскольку по нашему календарю АКДС-вакцина и полиовакцина (ОПВ) вводятся с 3-месячного возраста, логично вводить ХИБ-вакцину в эти же сроки. Надо полагать, что перенос начала вакцинации с 2-месячного возраста на 3-месячный существенно не понизит профилактический эффект, поскольку дети первых 3 мес болеют ХИБ-инфекцией крайне редко в связи с наличием у них материнского трансплацентарного иммунитета. Однако если мать не имеет иммунитета против ХИБ-инфекции, дети становятся восприимчивыми сразу после рождения и в таких случаях вакцинацию желательно начинать немедленно. Это потребует обследования всех беременных и новорожденных на наличие специфического иммунитета, что нереально.

Теоретически по нашему календарю начинать вакцинацию против ХИБ-инфекции можно было бы и с 2-месячного возраста, как это делается практически во всех странах, реализующих программу поголовной вакцинации против этой инфекции, но в этом случае вакцинация против ХИБ-инфекции не совпадет с введением АКДС-вакцины и полиовакцины (ОПВ).

Приходится признать, что для нашей страны более целесообразно начинать вакцинацию против ХИБ-инфекции с 3-месячного возраста и проводить ее по схеме: 3–4,5–6 мес с ревакцинацией в 18 мес.

Сочетать вакцину против ХИБ-инфекции можно с вакцинами АКДС, ОПВ или ИПВ при условии введения в разные части тела и разными шприцами.

Возможность сочетания ХИБ-вакцины с АКДС, ОПВ или ИПВ ни у кого не вызывает возражений. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что при одновременном введении всех вакцин, положенных ребенку по возрасту, число побочных реакций не увеличивается. Так, например, в ходе клинических испытаний в Финляндии, Англии, Франции, медицин-

ских центрах США 250 000 доз акт-ХИБ, вводимой изолированно или в сочетании с вакциной тетракок (дифтерия, столбняк, коклюш и инактивированная полиовакцина) число побочных реакций в группах сравнения было практически одинаковым.

При реализации нового календаря профилактических прививок может возникнуть вопрос и о совместимости ХИБ-вакцины с рекомбинантной вакциной против гепатита В.

Согласно Приказу МЗ РФ за №375 от 18.12.97 вакцинация против гепатита В может проводиться по двум схемам: сразу после рождения или вместе с 1-й АКДС и 1-й ОПВ, а также одновременно с вакцинацией в 12–15 мес против кори, паротита и краснухи. При таком порядке первая вакцинация против ХИБ-инфекции совпадает не только с АКДС и ОПВ, но и с первой вакцинацией против гепатита В. Следовательно, ребенок одновременно получит 3 вакцины (6 компонентов). Очевидно, в практическом здравоохранении это может встретить непонимание и даже полное неприятие. В связи с этим считаем необходимым напомнить, что календарь иммунизации в США рекомендует одновременное или последовательное введение 4 различных вакцин (до 11 компонентов) в разные части тела ребенку во время его посещения поликлиники. Во многих странах Западной Европы одновременное введение вакцин АКДС, ОПВ (ИПВ), гепатита В и гемофильной инфекции типа b стало стандартной практикой.

Eskola и соавт. (1990), Peltola и соавт.,(1994) провели раздельные исследования более чем на 100 000 детей, получавших конъюгированную вакцину гемофильной инфекции типа b вместе с АКДС-препаратом, ассоциированной паротитно-краснушно-коревой вакциной и ИПВ (8 компонентов). Авторы не отметили увеличения числа побочных реакций, а профилактическая эффективность вакцины гемофильной инфекции типа b составила 90%.

В настоящее время в США разрабатываются вакцины, содержащие до 7 и более вакцинных компонентов: АКДС-ГВ-ХИБ-ИПВ-ГА; паротитно-краснушно-коревая-ветряная оспа — опоясывающий герпес.

В мировой литературе отмечено, что одновременное введение большинства моновакцин и комбинированных препаратов приводит в результате к формированию специфических антител в концентрации равной той, которая достигается при их раздельном введении. Во всех исследованиях продемонстрировано отсутствие увеличения частоты побочных эффектов. Наши данные подтверждают это положение. Среди 968 вакцинированных детей, выезжающих из России в связи с усыновлением гражданами США, 15 детей получили одновременно 4 вакцины (11 компонентов), 395 детей — 3 вакцины (8 компонентов), остальные по две или одной вакцине. Ни в одном случае мы не отмечали тяжелых поствакцинальных осложнений, а число побочных реакций в сравниваемых группах практически не различалось.





При переносе вакцинации против туберкулеза с периода новорожденности на более поздний возраст по причине недоношенности или по другим причинам может встать вопрос о совместимости ХИБ-вакцины и БЦЖ. Теоретически вакцину БЦЖ можно совмещать с любой другой вакциной календаря профилактических прививок России. При этом важно учитывать, что БЦЖ-вакцина формирует клеточный иммунитет по типу гиперчувствительности замедленного типа, а ХИБ-вакцина создает гуморальный иммунитет. В этом смысле между указанными вакцинами не может быть взаимообусловленных влияний.

Вместе с тем во всех официальных документах по вопросам вакцинопрофилактики декларируется невозможность одновременного введения вакцины БЦЖ с любыми другими вакцинными препаратами. Такой строгий подход продиктован теоретической опасностью туберкулезных остеитов, чаще возникающих, как известно, на месте дополнительной инъекции. По нашему мнению, эти опасения не имеют достаточных оснований, но мы допускаем, что вакцину БЦЖ можно вводить через несколько дней, а лучше — через 1 мес после введения другой вакцины, включая и ХИБ-вакцину. Наоборот, после введения БЦЖ любая другая вакцина также вводится не ранее, чем через 1 мес. Исключение составляет вакцинация против гепатита В, которую по первой схеме Приказа МЗ РФ № 375 необходимо вводить сразу после рождения ребенка, а вакцину БЦЖ — на 3-7-й день жизни.

Если дети по каким-либо причинам не получили вакцину против гемофильной инфекции типа b, начиная с 3-месячного возраста,

вакцинацию лучше проводить по укороченной схеме: в возрасте от 6 до 12 мес вводят 2 дозы с интервалом 1–2 мес с ревакцинацией через 12 мес после введения второй дозы; дети в возрасте от 1 года до 5 лет прививаются только одной дозой. Такой подход продиктован тем, что с увеличением возраста детей быстро возрастает число лиц, имеющих иммунитет против гемофильной палочки типа b в связи с перенесением стертых и субклинических форм болезни.

Любая встреча с возбудителем болезни обязательно приводит к формированию не только специфического иммунитета, но и клеток памяти о встрече с возбудителем. В связи с этим введение даже одной дозы вакцины индуцирует бустерный эффект, выражающийся быстрым включением механизма глобулинопродукции и формированием высокого титра специфических антител.

Поскольку вакцина акт-ХИБ представляет собой коньюгат капсульного полисахарида гемофильной палочки типа b с белком столбнячного анатоксина, иммунный ответ формируется не только по Т-независимому типу (как на любой полисахарид), а и по Т-зависимому. При этом белок-носитель (столбнячный анатоксин), входящий в состав препарата акт-ХИБ, не вызывает образования специфических антитоксических противостолбнячных антител. Его функция заключается в презентации капсульного полисахарида ХИБ Т-лимфоцитам и, таким образом, в индукции Т-зависимого иммунного ответа.

Благодаря такому конструктивному подходу вакцина акт-ХИБ оказалась высокоэффективной. По данным многочисленных зарубежных источников, после 3-й дозы вакцины у 99% детей уровень антител превышает защитный (0,15 мкг/мл), а у 90% он превышает 1 мкг/мл. Спустя 1 год после введения 3-й дозы еще у 54% детей концентрация антител выше 1 мкг/мл. После ревакцинирующей дозы у всех детей отмечается резкий подъем титра антител, что свидетельствует об иммунологической памяти после первичного курса вакцинации. Поскольку вакцина акт-ХИБ вызывает формирование клеток памяти, можно полагать, что в случае инфицирования данным штаммом возбудителя будет наблюдаться бустерный эффект. Возможно, поэтому спустя 3–5 лет после законченной вакцинации и ревакцинации титр антител выше 1 мкг/мл сохраняется практически у всех детей.





Вакцина акт-ХИБ, как и все другие полисахаридные вакцины, относится к числу слабо реактогенных, но все же возможны как местные реакции в виде болезненности (у 9%), эритемы диаметром не более 1 см (у 24%), уплотнения (у 9,6%), так и общие реакции в виде повышения температуры тела до 38 °С и выше (у 7,4%), раздражительности (у 32%), сонливости (у 18,6%) и др.

В связи с низкой реактогенностью вакцина акт-ХИБ практически не имеет постоянных противопоказаний. Временно она протипоказана в начальном периоде острого инфекционного заболевания, в момент обострения хронического заболевания с прогредиентным течением, а также при повышенной чувствительности к одному из компонентов вакцины: столбнячному анатоксину, капсульному полисахариду гемофильных бактерий.

Вакцину акт-ХИБ лучше вводить внутримышечно в переднелатеральную область бедра (у детей в возрасте до 2 лет) или в область дельтовидной мышцы (у детей старше 2 лет); возможно введение вакцины подкожно. Прямых исследований титров антител в зависимости от места введения акт-ХИБ в литературе нет. Однако по аналогии с другими полисахаридными вакцинами предпочтительнее вводить вакцину акт-ХИБ внутримышечно, поскольку в этом случае теоретически можно ожидать более сильного иммунного ответа.

В заключение необходимо подчеркнуть, что вакцинация против гемофильной инфекции типа b стала настоятельной необходимостью.

В нашей стране вакцинацию лучше проводить по схеме 3–4,5–6 мес с ревакцинацией в 18 мес.

ХИБ-вакцину можно вводить одновременно с АКДС, ОПВ, вакциной против гепатита В, а также с вакциной против кори, краснухи и паротита в разные участки тела и разными шприцами.

Для поголовной вакцинации против ХИБ-инфекции, кроме централизованного финансирования, необходимо привлекать средства региональных бюджетов, а также фонд обязательного медицинского страхования.

Определенную роль в программе вакцинопрофилактики ХИБ-инфекции должны сыграть хозрасчетные центры вакцинопрофилактики.

## Простой герпес

Простой герпес вызывается возбудителями, принадлежащими семейству герпесвирусов, и включает группу заболеваний с поражением кожных покровов (герпес губ, носа, экзема, везикулопустулез), слизистых оболочек (стоматит, гингивит, вульвовагинит, уретрит), глаз (кератит, кератоконъюктивит, увеит), а также печени (гепатит) и центральной нервной системы (энцефалит, миелит, энцефаломиелит). Простой герпес может вызывать внутриутробную инфекцию, поражая плод и новорожденного, а также генерализованные поражения при иммунодефицитах (ВИЧ-инфекция и др.).

Простой герпес распространен повсеместно и занимает одно из ведущих мест в патологии человека. Согласно данным ВОЗ, летальность от заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса, занимает среди вирусных инфекций второе место после гриппа.

Вирион вируса простого герпеса (ВПГ) имеет специфическую форму и содержит двухцепочечную ДНК. Выделяют ВПГ-1 и ВПГ-2. Несмотря на различия структуры, биологических свойств и путей передачи, оба типа вируса имеют общие группоспецифические антигенные детерминанты.

Источником инфекции является только человек, который после инфицирования сохраняет ВПГ пожизненно. ВПГ персистирует в организме в латентной форме. Самые разнообразные факторы, нарушающие иммунный статус организма (переохлаждение, инсоляция, лихорадка, эмоциональный стресс, бактериальные и вирусные инфекции), приводят к обострениям латентной инфекции.

Восприимчивость к ВПГ всеобщая. Входные ворота ВПГ — кожные покровы, слизистые оболочки губ, полости рта, желудочно-кишечного тракта, носа, конъюктивы и гениталий. Передача инфекции может происходить контактно-бытовым, воздушно-капельным, половым и трансплацентарным путем. Контактный путь передачи предполагает физическую близость: ВПГ-1 чаще всего передается при поцелуе, со слюной, ВПГ-2 — в основном половым путем. Считают, что около 60–90% взрослых инфицировано ВПГ-1. Первичная инфекция часто остается бессимптомной, хотя 20–40% имеют рецидивирующие герпетические поражения кожных покровов. ВПГ может вызывать разнообразную патологию глаз различной тяжести: от эпителиального кератита, конъюнктивита и блефарита до некротизирующего стромального кератита. В США ВПГ поражает приблизительно 500 000 человек ежегодно, такие кератиты становятся главной причиной слепоты. У лиц с иммуносупрессией диссеминация ВПГ протекает очень тяжело. Энцефалиты, вызванные ВПГ, — наиболее частые среди неэпидемических спорадических острых фокальных энцефалитов в США. По оценкам Центра по контролю заболеваемости их частота составляет до 1250 случаев в год. Лечение ацикловиром уменьшает летальность до 28%, хотя 53% инфицированных страдают тяжелыми осложнениями и 9% имеют осложнения средней тяжести. Как правило, ВПГ-1 локализуется в тканях, иннервируемых V парой черепных нервов, но встречается и генитальная инфекция, вызванная ВПГ-1, которая может быть опасной для новорожденных, как и инфекция ВПГ-2.





Генитальный герпес вызывается преимущественно ВПГ-2. В Северной Америке этим вирусом инфицировано 30–60 млн человек; ежегодно фиксируется 500 000 случаев первичного инфицирования, 10 млн рецидивов.

Большинство инфицированных людей даже не подозревают об этом. Они могут стать источником болезни. У инфицированных новорожденных, в отличие от взрослых, инфекция протекает тяжело, с выраженной клиникой; 50% имеют риск летального исхода или хронического поражения нервной системы.

Пожизненное носительство вируса после первичного инфицирования связывают с тем, что он является слабым индуктором интерферона. Первичная герпетическая инфекция создает высокий уровень специфического иммунного ответа. Однако, несмотря на наличие специфического иммунитета у 75% людей, перенесших первичную герпетическую инфекцию, в течение всей жизни возникают рецидивы болезни.

**Особенность вакцинопрофилактики** при ВПГ состоит в том, что она должна быть направлена на предупреждение не только первичного инфицирования, но и рецидивов заболевания. Первая цель иммунизации против герпеса — предупреждение или облег-

чение первичного заболевания, вторая — сокращение частоты рецидивов. Важным элементом данной вакцинопрофилактики должно быть предупреждение перинатальной передачи. Существуют 4 различные стратегии разработки вакцин. Согласно 1-й, предлагается использовать очищенные вирусные антигены, инфицированные клетки, или комбинации этих двух инактивированных составляющих; 2-я стратегия — создание живых аттенуированных вирусных штаммов; 3-я включает в себя использование ДНК-технологий для создания большого количества вирусных белков. Наконец, пытаются использовать векторные вакцины, например, с вирусным штаммом, синтезирующим гликопротеины ВПГ-1 или ВПГ-2.

Совершенствование вакцин против ВПГ-1 и ВПГ-2 тесно взаимосвязано, хотя сведений о молекулярной биологии генома ВПГ-1 намного больше. Однако ВПГ-2 связан с неонатальной инфекцией и патологией половых органов, поэтому разработка вакцины для человека должна быть сосредоточена именно на ВПГ-2.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Отечественные вирусологи разработали **герпетическую культуральную инактивированную сухую вакцину** для лечения больных с тяжелыми рецидивирующими формами герпетических поражений кожи и слизистых оболочек различной локализации. Вакцина стимулирует клеточные механизмы резистентности организма человека к ВПГ-1 и ВПГ-2.

Препарат представляет собой инактивированные формалином ВПГ-1 и ВПГ-2, полученные в культуре клеток куриного эмбриона. В состав вакцины входят стабилизатор (сахароза и желатоза), 0,2% сывороточного альбумина человека и гентамицин не более 40 мкг/мл.

Вакцина выпускается в ампулах по 0,3 мл, а упаковка содержит 10 ампул препарата. Хранение и транспортировка в сухом темном месте при температуре 2–8 °С, замораживание запрещается. Срок годности 2,5 года.

**Схема применения вакцины.** Непосредственно перед использованием содержимое ампулы растворяют в 0,3 мл дистиллированной воды (ампула с растворителем прилагается). Растворенный препарат должен представлять собой слегка опалесцирующую жидкость красного цвета.





Внутрикожно вводят 0,2 мл растворенного препарата в область внутренней поверхности предплечья (образование «лимонной корочки»). Вакцинация состоит из 5 таких инъекций с интервалом 3–4 дня. Основной курс при лечении может включать либо один цикл из 5 инъекций, либо два таких цикла с интервалом между ними 7–10 дней. Повторный курс (1–2 цикла по 5 инъекций) проводят через 6 мес или через 1 год.

**Поствакцинальные реакции.** Местная реакция на введение препарата проявляется гиперемией кожи (диаметром до 2 см) в течение 1-х суток. Возможны общие реакции в виде недомогания и кратковременного субфебрилитета.

Противопоказания к вакцинации:

- герпетическая инфекция в стадии обострения (вакцинацию проводят не ранее 2 нед после исчезновения клинических проявлений рецидива);
- острые инфекционные и неинфекционные заболевания (вакцинацию проводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления);
- хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
- злокачественные новообразования;
- беременность;
- повышенная чувствительность к гентамицину, а также к белку куриного яйца.

**Перспективы вакцинопрофилактики.** В настоящее время проходят клинические испытания 3 вида противогерпетической вакцины.

Генно-инженерная вакцина содержит аттенуированный ВПГ-1 с включением гликопротеинов G, D, J и I («Санофи Пастер», Франция). Этот аттенуированный вирус также содержит ген тимидинкиназы. Завершена первая фаза клинических испытаний, установлена безопасность вакцины, хотя отмечается более высокая реактогенность у серопозитивных лиц.

Разрабатывается рекомбинантная субъединица вакцины — биоцин с использованием продуцируемых дрожжами гликопротеинов gB и gD. Эффективность вакцины была повышена у морских свинок путем заключения этих гликопротеинов в липосомы. Первая фаза исследований показала безопасность и иммуноген-

ность gD- и gB-вакцин. У ранее не инфицированных людей, вакцинированных gD-вакциной, образуются первичные антигенспецифические и нейтрализующие антитела (анти-gD). Их титр бывает выше, чем у пациентов с генитальным герпесом. У инфицированных пациентов титр анти-gD был также выше, чем при естественной инфекции. Значение титров анти-gD было оценено в последующих клинических исследованиях. Установлено, что применение вакцины изменяет течение хронической вирусной инфекции; у вакцинированных реже возникали рецидивы. Проводятся клинические испытания вакцины, содержащей оба гликопротеина (B и D). В первой фазе клинических исследований установлена безопасность вакцины.

Компания «ГлаксоСмитКляйн» (Бельгия) финансирует клинические исследования вакцины, содержащей гликопротеин D в CHO-клетках. Оказалось, что рекомбинантный белок сохраняет естественную конформацию, возможно, благодаря гликозилированию. Завершены первая и вторая фазы испытания вакцины, содержащей квасцы в качестве адъюванта. Кроме того, создан модифицированный вариант данной вакцины путем добавления монофосфатного липида A или MPLTM, продукта бактериальной клеточной стенки. Оба препарата оказались безопасными; добавление MPLTM повышало иммуногенность.

Продолжается изучение аденовируса и вируса коровьей оспы, используемых в качестве векторов для герпесвирусных гликопротеинов. Исследования на мышах показали иммуногенность вектора на основе использования вируса коровьей оспы, несущего gD или gB; гетерологичная защита оказалась эффективной против возникновения латентной инфекции, так как уже существующий иммунитет к вирусу коровьей оспы может изменять иммунный ответ при попадании ВПГ.

## Пневмококковая инфекция

Пневмококковые инфекции — группа заболеваний, проявляющихся гнойно-воспалительными изменениями в легких по типу крупозной пневмонии, в ЦНС по типу гнойного менингита, а также сепсиса, эндокардита, перитонита, остеомиелита, гнойного артрита, ангины, фарингита, отита, пиодермии и др.





Доля пневмококковых инфекций в структуре детской инфекционной патологии не установлена в связи с отсутствием полноценной регистрации. Заболевания чаще встречаются у детей раннего возраста и на фоне иммунодефицитных состояний.

Согласно российским данным, пневмококки вызывают:

- ОРЗ — да 40% случаев (Жоголев С.Д., Селиванов А.А., 1996);
- острый синусит — до 60% случаев (Геппен Н.А., Малахов А.Б., 2005);
- бронхит — да 45% внебольничных бронхитов у детей (Геппен Н.А. Малахов А.Б., 2005);
- до 76% случаев внебольничной пневмонии у взрослых и до 94% — у детей (Синопальников А.И. и соавт., 1997, Таточенко В.К., 1999);
- менингит — до 20% всех гнойных бактериальных менингитов (Демина А.А. и соавт., 1998).

Пневмококковые заболевания обычно спорадические, их частота и тяжесть наиболее велики при влиянии предрасполагающих факторов: дефицита B-лимфоцитарного звена иммунитета, недостаточности комплемента, серповидно-клеточной анемии, асплении, ВИЧ-инфекции и др.

Возбудителями инфекции являются пневмококки, относящиеся к семейству *Streptoccaceae*, роду *Streptococcus*. Пневмококки представляют собой грамположительные овальные или ланцетовидные диплококки размером 0,5–1,25 мкм, иногда они располагаются в виде коротких цепочек. Имеют хорошо организованную капсулу. Выделяют около 100 серотипов пневмококков. Патогенны для человека только гладкие капсульные штаммы, типируемые типовыми сыворотками первых 8 типов, остальные серовары для человека слабо вирулентны.

Кроме капсульных антигенов, пневмококки имеют 3 соматических антигена, не обусловливающих специфичности и вирулентности возбудителя — протеиновый типоспецифический антиген M и 2 вида специфических C и R антигена.

При разрушении пневмококков высвобождаются эндотоксин и β-гемолизин. Кроме того, пневмококки продуцируют гиалуронидазу, способствующую проникновению возбудителя из верхних дыхательных путей в кровь, внутренние органы и мозг. Име-

ет значение активность этого фермента. В меньшей степени пневмококки продуцируют β-гемолизин и нейраминидазу со слабыми гемотоксическими фибринолитическими свойствами и способностью разрушать лейкоциты.

Источником инфекции всегда является человек — больной или носитель пневмококка. Пневмококки относятся к обычным обитателям верхних дыхательных путей человека, то есть являются условно-патогенными микроорганизмами. Развитие заболевания возможно при резком снижении иммунной защиты организма.

В эпидемиологическом отношении наибольшее значение имеют клоны пневмококков, обладающие большей вирулентностью и инвазивностью. Так, вызывать менингиты могут штаммы пневмококка, имеющие капсулу, высокую гиалуронидазную активность и продуцирующие пневмолизин (серотипы 1, 6, 19).

Инфекция передается воздушно-капельным и контактно-бытовым путем.

Иммунитет при пневмококковой инфекции не напряженный, кроме того, он типоспецифичен.

В ходе инфекционного процесса вырабатываются антитела ко всем пневмококковым антигенам, но наибольшее защитное значение имеют антитела к капсульным антигенам.

Для профилактики пневмококковой инфекции предлагаются вакцины, полученные на основе использования бактериальных капсульных полисахаридов.

Бактериальная капсула является фактором патогенности. Ее полисахариды плохо метаболизируются и долго задерживаются в организме в случае их введения в качестве вакцины, что обеспечивает длительный антигенный стимул. Показано, что при интенсивной иммунизации появляются антитела не только к полисахаридам, но и против внутренних антигенов. Это так называемое поликлональное митогенное влияние полисахаридов. Второй иммунологический феномен при иммунизации полисахаридом — высокозонная толерантность, при которой организм отказывается отвечать образованием антител на введение избыточной дозы полисахарида. Иногда при этом наблюдают лишь значительное снижение иммунного ответа. Так, малые (субиммуногенные) дозы полисахарида пневмококка типа 3 вызывают толерантность, обусловленную





Т-супрессорами, умеренные дозы — иммунный ответ, частично маскируемый периферической нейтрализацией антител персистирующим антигеном, а большие дозы — опять толерантность, обусловленную прямой инактивацией В-лимфоцитов антигеном.

Способность отвечать на полисахариды продукцией антител формируется сравнительно поздно. У детей слабая иммунная реакция на полисахариды впервые регистрируется к 3–6 мес и только в возрасте 2–5 лет достигает уровня, типичного для взрослых.

В настоящее время большое внимание уделяется профилактике пневмококковой инфекции у больных из групп риска (гематологическая, онкологическая патология и другие состояния, требующие цитостатической и иммуносупрессивной терапии). Сюда же можно отнести ВИЧ-инфицированных и больных с тяжелыми хроническими заболеваниями сердца, легких, печени, сахарным диабетом, почечной недостаточностью и др.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Вакцины в России не производятся. Для иммунизации предлагается поливалентная пневмококковая вакцина **пневмо 23** («Санофи Пастер», Франция), состоящая из очищенных капсулярных полисахаридных антигенов пневмококков 23 серотипов. При создании этой вакцины каждый полисахарид был экстрагирован раздельно и включен в конечный продукт. В каждой дозе вакцины (шприц-тюбик) содержится по 25 мкг полисахаридного антигена *Streptococcus pneumoniae* каждого из 23 серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6V, 7V, 8, 9V, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 20, 22F, 23F, 33F); консервант — фенол до 1,25 мг; изотонический буферный раствор до 0,5 мл. Готовится к регистрации вакцина **пневмовакс 23** (фирмы «Мерк Шарп и Доум», США). Представляет собой смесь очищенных капсульных полисахаридов 23 типов пневмококков. В США и Англии у детей с 2 мес применяется конъюгированная с белком вакцина **Prevnar**. В нее входят 7 серотипов — 14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4, 9V. Схема иммунизации: 2–3–4–18 мес.

**Поствакцинальный иммунитет**. Так же, как и в отношении всех других полисахаридных вакцин, у детей до 2 лет иммунизация пневмококковой вакциной недостаточно эффективна. У детей старше 2 лет развивается иммунитет только против тех серотипов пневмококка, полисахариды которых содержатся в вакцине.

Максимального уровня титр антител достигает через 6–8 недель, но у большинства детей уже через 10–15 дней содержание антител достигает уровня протективного. Защитный иммунитет сохраняется в течение 5 лет. Ревакцинация обычно не рекомендуется и оправдана лишь у детей с аспленией или серповидно-клеточной анемией. Вакцину вводят подкожно и внутримышечно.

**Показания.** Вакцинация проводится для профилактики инфекций, вызываемых пневмококками, особенно инфекций дыхательных путей у лиц, относящихся к группе риска: дети, страдающие серповидно-клеточной анемией, лимфогранулематозом, хронической патологией почек, сердца, перенесшие спленэктомию, имеющие другие иммунодефицитные состояния, а также лица пожилого возраста (старше 60 лет). Полученные в России данные свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте вакцинации при комбинированном лечении детей с латентной стадией туберкулеза, а также страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких, астмой и с частыми рецидивами ОРЗ.

Так, число зарегистрированных в течение 1 года после вакцинации случаев острых респираторных заболеваний (включая бронхиты и пневмонии) в группе привитых пневмо 23 оказалось в 7 раз ниже по сравнению с непривитыми и в 13,9 раз — у привитых пневмо 23 в комбинации с вакциной против гриппа. За время наблюдения в течение 2 лет не отмечалось ни одного случая заболевания локальным туберкулезом, что позволяет говорить о высокой эффективности комбинированной терапии туберкулеза с использованием пневмо 23 (Аксенова В.А., 2003).

**Прививочные реакции и осложнения.** На введение пневмо 23 в редких случаях могут отмечаться покраснение, болезненность или уплотнение в месте инъекции. Осложнения в виде сыпи, артралгий, анафилактических реакций встречаются редко.

Особых противопоказаний нет. В случае необходимости вакцинация беременных проводится в III триместре.

## Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция — острое вирусное заболевание человека и животных с энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения с поражением желудочно-кишечного тракта по





типу гастроэнтерита и развитием дегидратации. Тяжесть заболевания определяют выраженность диарейного синдрома (в основе которого лежит развитие дисахаридазной недостаточности) и обезвоживание организма (токсикоз с эксикозом).

По данным ВОЗ, ротавирусы человека являются основной причиной развития тяжелого обезвоживания в раннем детском возрасте (6–24 мес). На их долю в развитых странах приходится 40–60% случаев диарей, требующих госпитализации и проведения неотложных мероприятий, и 20–40% — в развивающихся. Наблюдается значительное число тяжелых форм болезни с летальным исходом. В нашей стране ротавирусная инфекция у детей раннего возраста составляет от 9 до 50% всех диарейных заболеваний (по данным различных исследователей), а в период сезонного подъема заболеваемости (декабрь-март) доходит до 75%.

Ротавирусы человека и животных относятся к семейству *Reoviridae*. По наличию типоспецифического антигена их делят на 5 групп: A, B, C, D, E. Наиболее многочисленна группа A, к ней относится большинство ротавирусов человека. Ротавирусы животных имеют сходную морфологию и антигенное строение, но не вызывают заболеваний у человека, а ротавирусы человека могут вызывать у животных инфекцию с типичными клиническими проявлениями.

Ротавирусная инфекция высококонтагиозна, имеет выраженную осенне-зимнюю сезонность. Описаны массовые вспышки заболевания на отдельных территориях и в коллективах с охватом всех групп населения. Источником инфекции являются больной в остром периоде заболевания и вирусоносители. Вирус обнаруживают в фекалиях больных с первых дней болезни (максимум на 3–6-й день) и до 10–16-го дня от начала заболевания. Наиболее часто носительство ротавируса встречается у новорожденных и работников инфекционных стационаров.

Гуморальный иммунный ответ к ротавирусной инфекции развивается по классическому типу с ранним повышением специфических антител, обнаруживаемых в сыворотке крови больного с 3-го дня и до 5-й недели болезни (наивысший уровень на 2–3-й неделе). Специфические IgG-антитела обнаруживают в крови после

10-го дня болезни, они сохраняются несколько лет. Наиболее высокий уровень антител вне болезни выявляют у детей в возрасте 1–3 лет, наиболее низкий — у детей 1–3 мес, в 6-летнем возрасте антитела к ротавирусной инфекции имеют от 60 до 90% детей.

Новорожденные и дети 3–6 мес болеют ротавирусной инфекцией редко, что объясняется пассивным иммунитетом. Большое содержание специфических IgA-антител и секреторного иммуноглобулина в сыворотке крови женщин коррелирует с титром нейтрализующих антител в молоке и молозиве. Считают, что именно IgA-антитела оказывают протективное действие при грудном вскармливании детей, а IgG-антитела поступают к плоду через плаценту. Пассивный иммунитет, создающийся при частом дробном поступлении специфических антител (в основном IgA) с молоком матери, нейтрализует ротавирусы в просвете кишечника и предотвращает их репликацию. Однако решающее значение в защите от ротавирусной инфекции, как и при других кишечных инфекциях, имеет местный иммунитет кишечника. Невосприимчивость к инфекции создается в основном IgA-антителами, вырабатываемыми плазматическим клетками стенки кишечника.

Иммунные механизмы при ротавирусной инфекции до конца не изучены. Однако установлено, что как и у других вирусов, гены ротавирусов кодируют структурные (белки, входящие в состав вирусной частицы) и неструктурные белки, а также ферменты и факторы регуляции, принимающие активное участие в иммунном ответе организма на разных этапах инфекционного процесса. В настоящее время описано 6–8 структурных и 3–4 неструктурных белка ротавирусов. Основным белком внутреннего капсида является структурный белок VP6, определяющий группоспецифические антигенные свойства и разделяющий ротавирусы на серогруппы (A, B, C и др.). Моноклональные антитела к VP6 вызывают преципитацию более 80% вирусных частиц и нейтрализуют инфекционную активность ротавирусов.

Типоспецифические свойства ротавирусов определяют белки наружного капсида (VP7 и VP3), которым принадлежит ведущая роль в проникновении вируса в клетку (эпителий тонкой кишки), в клеточном тропизме и вирулентности ротавирусов. Эти





белки являются протективными антигенами, обеспечивающими иммунитет. Основной белок наружного капсида VP7 является типоспецифическим антигеном, вызывающим образование вируснейтрализующих антител и относится к гликопротеидам. Белок VP3 — вирусный гемагглютинин, от которого зависит тропизм вируса и его вирулентность для определенного хозяина (человек, животное).

**Характеристика вакцинных препаратов**. Широкое распространение и нередко тяжелое течение ротавирусной инфекции с летальным исходом, особенно у детей раннего возраста, требуют активной профилактики и создания эффективных вакцин. По мнению экспертов ВОЗ, с помощью вакцины можно ежегодно предотвращать от 500 000 до 1 млн смертных случаев среди детей от этой инфекции.

Клинические исследования первых ротавирусных вакцин начались в конце 1970-х годов, через 5 лет после открытия вируса. Они были сосредоточены на создании оральных живых аттенуированных вакцин, так как мукозальный иммунитет играет главную роль в патогенезе заболевания. Эти вакцины включали ротавирусы крупного рогатого скота, что связано с наличием общих с человеческим ротавирусом антигенов, в частности VP6.

В настоящее время исследования ведутся по следующим направлениям:

- использование в качестве кандидатов в вакцины аттенуированных гетерологичных ротавирусов, выделенных от крупного рогатого скота, адаптированных к тканевым культурам (вакцинный штамм RIT 4237 и WC 3) и резусов (вакцинный штамм RRV 1);
- использование рекомбинантных технологий с помощью которых поверхностный белок VP7 человеческих ротавирусов серотипов 1–4 включается в вирус животного-хозяина (бычьи-человеческие вирусы и вакцинные вирусы резусовчеловека);
- использование природных аттенуированных вирусов («ослабленные штаммы») — эти вирусы отличаются от вирулентных модификацией поверхностного белка VP4.

Исследования по первому направлению увенчались созданием 3 вакцинных препаратов против ротавирусной инфекции:

**Аттенуированная вакцина на основе вируса крупного рогатого скота** (штамм RIT 4237), полученная путем пассажа на культуре почек обезьян. Эта вакцина прошла несколько клинических испытаний в развитых и развивающихся странах. В Финляндии эта вакцина после приема внутрь 1–2 доз индуцировала 50–60% защиту от всех ротавирусных диарей и 80–90% защиту от тяжелых форм заболеваний у детей в возрасте 6–12 мес. Однако, при испытаниях в Перу ее эффективность составила 40%, в Гамбии — 33%, а при испытаниях в Руанде и среди индейцев апачей в Аризоне эффективность вообще отсутствовала. Эта вакцина была изъята изготовителем по причине недостаточной иммуногенности и профилактической эффективности.

**Аттенуированная вакцина (штамм WC3)** была создана из выделенного в Пенсильвании от телят ротавируса, относящегося к типу 6. Этот штамм менее аттенуированный и отличается от штамма RIT 4237 антигенной структурой, электрофоретипом РНК и не вызывает агглютинации эритроцитов приматов. Вакцину давали новорожденным внутрь; менее чем у 30% в фекалиях выявлялся вакцинный штамм ротавируса. В возрасте 6–12 мес в сыворотке крови у 70–80% детей определялись гомологичные антитела. При испытаниях на детях в возрасте 3–11 мес в Филадельфии 1 доза вакцины индуцировала 65% защиту от всех и 100% защиту от тяжелых ротавирусных диарей. Однако дальнейшие испытания вакцины в Цинциннати показали только 20% эффективность, а в Центрально-Африканской Республике — отсутствие эффективности. Эта вакцина также была изъята изготовителем.

**Вакцина из ротавирусов макаки-резуса** штамм (RRV1) была получена путем 16 пассажей ротавируса в клеточной культуре. Вакцина тестировалась в развитых странах. Получены разноречивые результаты: в Швеции вакцинная доза обеспечивала 48% защиту от всех ротавирусных диарей и до 100% от тяжелых форм, в Финляндии — 38%, в Балтиморе — 29%, а в Рочестере и у индейцев апачи оказалась неэффективной. Имеются данные о развитии перекрестного иммунитета с серотипами ротавирусов 1, 2, 3, 4. Однако 1 доза вакцины вызывала лихорадку у 79% шведских детей. Изучение иммуногенности и эффективности этой вакцины продолжается.





В настоящее время наиболее перспективным в создании вакцин против ротавирусной инфекции считается молекулярно-биологический подход с использованием рекомбинантных штаммов ротавирусов человека и животных. Серьезным препятствием на пути создания таких вакцин стали множественные серотипы ротавирусов. Очевидно, что вакцинный штамм должен содержать белки, вызывающие образование антител к гетерологичным штаммам. Таким белком у ротавирусов оказался белок наружного капсида VP3, который обладает не только типо-, но и подгруппоспецифическими детерминантами. Моноклональные антитела к белку VP3 ротавирусов человека нейтрализуют сразу несколько серотипов, а моноклональные антитела к белку VP7 защищают только от ротавируса того же серотипа. Стратегия конструирования вакцин строится на основе создания штаммов-реассортантов, содержащих как VP3, так и VP7 ротавирусов разных серотипов.

В настоящее время проходят испытания на эффективность следующие вакцины-кандидаты из рекомбинантных ротавирусов.

- Генноинженерная вакцина **RRV-TV** из ротавирусного штамма обезьян резусов, реассортированного с 4 человеческими штаммами — возбудителями до 90% случаев заболевания (фирма «Wyeth-Lederle»). Испытания вакцины в США и Венесуэле показали, что сероконверсия составляет 80%, у привитых отмечается снижение тяжести ротавирусной инфекции. Исследования продолжаются и в плане возможного взаимодействия этой вакцины с оральной полиовирусной вакциной (ОПВ).
- Рекомбинантная вакцина на основе белка VP7 коровьего ротавируса **WC3** против серотипов 1 и 6, а также живая оральная реассортантная вакцина **WC3** на основе бычьего и человеческого штаммов (фирма «Merck&Co Inc»). Однако если серопозитивными в отношении серотипа 6 становились более 90% провакцинированных новорожденных, то у них параллельно вырабатывались антитела против серотипа 1 лишь в 20–50% случаев. В настоящее время клинические испытания этих вакцин продолжаются.
- Вакцина **W 179-9** из рекомбинантного ротавируса крупного рогатого скота типа 1 и ротавируса человека. В небольшом испытании на эффективность, проведенном в Филадельфии, эта вакцина обеспечивала 100% защиту от ротавирусной инфекции.

По третьему направлению исследований создана вакцина М37 («ослабленный штамм» — ротавирус новорожденных), которая содержит, помимо белка VP7, белок VP4, кодируемый генетическим сегментом ротавируса типа 4, входит в состав наружного капсида вируса и способен вызывать агглютинацию эритроцитов. Имеются предварительные данные о том, что эта вакцина эффективна у новорожденных в отношении ротавирусов серотипов 1, 2, 3, 4. Иммуногенность вакцины оказалась ниже оптимальной при ее использовании в дозе 104 БОЕ (у 47% лиц с иммунным ответом) и более высокой при дозе 105 БОЕ (у 76%).

Зарубежными исследователями рассматривается возможность иммунизации ротавирусными вакцинами из инактивированных цельных вирусов или из субъединиц, которые могли бы содержать белки, выделенные из очищенного ротавируса, полые частицы с двумя покрытиями (лишенные РНК), белки и частицы, полученные в прокариотических или эукариотических системах на основе клонирования генов, а также синтетические пептиды. Весьма привлекательным подходом считается также прямая доставка ротавирусных антигенов в кишечник посредством живых бактериальных или вирусных систем (аденовирусы, полиовирусы, сальмонеллы, эшерихии, БЦЖ). К числу приоритетных относят исследования новых методик презентации в кишечнике нереплицирующихся антигенов (например, посредством микрокапсул, липосом, «слизистых адъювантов» и т. д.) в целях повышения иммуногенности и эффективности вакцин-кандидатов против ротавирусной инфекции.

Высказывается мнение, что уже через несколько лет будет актуальным включение такой вакцинации в национальные календари профилактических прививок всех стран, что позволит приблизиться к ликвидации ротавирусных диарейных заболеваний у детей раннего возраста.

Среди предлагаемых для использования вакцин наиболее эффективной оказалась оральная тетравакцина, которая снижает частоту тяжелых гастроэнтеритов, и связанных с ними госпитализаций (на 50%). Оральная тетравакцина вполне безопасна, вводится троекратно вместе с АКДС и ОПВ, лицензирована во многих странах Запада.





В настоящее время готовится к регистрации в России живая моновалентная вакцина **ротарикс** из ослабленного человеческого ротавируса («ГлаксоСмитКляйн»). Ротарикс включает в себя аттенуированный штамм вируса G1P1, имеющий общие нейтрализующие эпитопы с серотипами G1–G4 и G9. Вакцина применяется с возраста 6 нед, курс иммунизации состоит из 2 введений с интервалом 1–2 мес.

## Синегнойная инфекция

Синегнойная инфекция (пиоцианоз) — группа инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами из рода *Pseudomonas*, протекающих по типу пневмонии, гнойного менингита, поражения желудочно-кишечного тракта, различных нагноительных процессов и сепсиса.

Заболевание встречается преимущественно у ослабленных предшествующими инфекциями, хирургическими процессами, у обожженных, у лиц с иммунодефицитами, хроническими заболеваниями, а также у новорожденных, особенно недоношенных, преимущественно в больничных стационарах и отделениях новорожденных, в виде вспышек с вовлечением больших групп ослабленных детей.

Заболевание вызывается синегнойной палочкой, реализующей свои патогенные свойства с помощью комплекса экзопродуктов: пигментов, ферментов, токсинов, в том числе экзотоксина А и эндотоксина, действие которых дополняется множеством других агрессивных продуктов (нейраминидаза, гемолизин, фосфолипаза, внеклеточная слизь, протеолитические ферменты). Основные иммуногены у возбудителя локализуются в жгутиках, слизистой капсуле и оболочке. Ведущая роль в стимуляции специфического иммунитета принадлежит антигенам капсулы и клеточной оболочки.

**Гуморальный иммунитет**. *Антитоксические антитела.* Инвазивность синегнойной палочки обусловлена ее протеолитическими ферментами (протеазы) и экзотоксином А. В сыворотке крови у переболевших синегнойной инфекцией были обнаружены высокие титры соответствующих антител. В нормальной сыворотке крови человека также содержатся в невысоких титрах IgM-антитела против протеазы и эластазы возбудителя.

Антитоксические антитела к липополисахариду (ЛПС) наружной мембраны клеточной стенки синегнойной палочки определяют выживаемость у экспериментальных животных. Внеклеточный слизевой полисахарид бактерий ответствен за многие клинические проявления генерализованной инфекции. Антитела к нему являются протективными и содержатся в основном в IgM-фракции.

*Антибактериальные антитела.* Антимикробный иммунитет обеспечивается антителами IgM и IgG. Естественные «природные» антитела (IgM) к синегнойной палочке обнаруживаются в сыворотке крови многих видов животных и человека, так как этот микроорганизм широко распространен в природе и практически все животные и люди неоднократно контактируют с ним. Сами по себе эти антитела не способны подготовить бактерии к фагоцитозу нейтрофилами (процесс опсонизирования), но IgM-антитела очень эффективны в качестве агглютининов. Комплекс IgM-антител с антигеном запускает систему сывороточного комплемента, приводит в конечном итоге к бактериолизису и фагоцитозу. Иммунизированные животные и доноры, а также пациенты, перенесшие синегнойную инфекцию, имеют специфические IgG-антитела, которые сами являются хорошими опсонинами и способны не только усиливать опсонизацию бактерий комплементом сыворотки, но и обеспечивать их фагоцитоз без участия комплемента. Появление опсонизирующих антител у больных синегнойным сепсисом указывает на относительно благоприятный прогноз заболевания, тогда как их резкое снижение или полное отсутствие свидетельствует о возможности летального исхода. IgG-антитела, обладая молекулой меньшего размера, способны проникать в интерстициальную жидкость и оказывать там свое действие.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Первая успешная попытка иммунизации кроликов и морских свинок против синегнойной инфекции была сделана более 100 лет назад A. Charrin (1884), что стало началом создания вакцин. Затем на протяжении 60 лет (с 1890 до 1950-х годов) эта работа не продвигалась, так как случаи синегнойной инфекции были очень редки. С начала 60-х годов ситуация резко изменилась. Внедрение антибактериальной





терапии, использование цитостатических и иммунодепрессивных препаратов способствовали тому, что синегнойная палочка стала одним из наиболее распространенных микроорганизмов у больных с компенсированным иммунодефицитом, одним из главных возбудителей инфекции при ожогах, что потребовало активизировать исследования по созданию вакцин.

**Вакцины из ЛПС.** ЛПС клеточной стенки является одним из главных факторов вирулентности у оппортунистических грамотрицательных бактерий, в том числе у синегнойной палочки, и является эффективным иммуногеном. Еще в 1969 г. M.V. Fisher и соавт. выделили штаммы синегнойной палочки 7 иммунотипов. В 1971 г. S. Hanessin и соавт. приготовили на их основе гептавалентную **ЛПС-вакцину** («псевдоген»), которая «охватывала» 90–95% штаммов синегнойной палочки, встречавшихся в те годы в клиниках США. Эта вакцина и иммуноглобулин, полученный на ее основе, были опробованы на животных и в клинике при иммунизации больных с синегнойной инфекцией. Однако эта вакцина не нашла широкого применения из-за высокой реактогенности и строго типоспецифического иммунитета.

**Химические вакцины.** Поскольку ЛПС-вакцины имеют высокую реактогенность, исследователи в разных странах пошли по пути создания модифицированных иммунных препаратов, в которых ацетилированный ЛПС ковалентно связан с белковым носителем, в качестве которого были использованы экзотоксин А и столбнячный токсин (США, 1986). Испытания на животных показали низкую реактогенность и высокую иммуногенность этих вакцин.

**Вакцина из высокомолекулярного полисахарида.** Высокомолекулярный полисахарид, выделенный из неочищенной слизи, иммуногенен и нетоксичен. Данная вакцина вызывает выработку как специфических, так и антимикробных антител. Вакцина оказалась низкореактогенной и нетоксичной.

Для создания вакцины также использовали и мукоидный экзополисахарид (МЭП), выделенный из слизи. В эксперименте на животных была показана высокая эффективность данного препарата. G.B. Pier (1986) запатентовал мукоидную экзополисахаридную вакцину, рекомендованную им для лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой.

В литературе также имеются данные о перспективе создания вакцин против синегнойной инфекции на основе белкового компонента эндотоксина (БКЭ), внутриклеточных рибосомальных антигенов, жгутиковых антигенов (Н-антигенов), внеклеточных протеаз, экзотоксина А, гликополипротеида слизи.

**Клиническое испытание синегнойных вакцин**

**Отечественные вакцины.** Поливалентная корпускулярная синегнойная вакцина (из 7 штаммов), приготовленная в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, была применена у 29 больных с ожогами. Отмечен хороший терапевтический эффект, особенно у больных с обширными зонами поражения. Наблюдалось повышение титров антител в 5–6 раз.

Использование этой вакцины вместе со стафилококковым анатоксином в МНИОИ им. П.А. Герцена у 26 больных с опухолями пищевода III стадии в предоперационном периоде обусловило резкое снижение частоты гнойных осложнений (3% против 70% в контрольной группе) при значительном нарастании специфических антител.

Стафило-протейно-синегнойная вакцина (СПСА) ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ содержит концентрированный очищенный анатоксин *Pseudomonas aeruginosa*, полученный путем обезвреживания экзотоксина А формалином и теплом с последующей очисткой ультрафильтрацией, содержащий антигены экзотоксина А, слизь и протеазы; вакцину протейную поливалентную химическую (смесь белково-полисахаридных антигенных комплексов 6 штаммов *Pseudomonas mirabilis*); цитоплазматический антиген стафилококка, представляющий собой белково-полисахаридный комплекс; анатоксин стафилококковый очищенный. В исследованиях на добровольцах (введение двукратно с интервалом 30 дней по 0,5 мл в подлопаточную область) установлено, что вакцина СПСА хорошо переносится, безопасна, иммуногенно активна и показана к применению для формирования специфического иммунитета у лиц 18–60 лет с целью профилактики гнойно-септических осложнений. Как правило, ее вводят больным с обширными травмами, а также готовящимся к плановым операциям.

**Зарубежные вакцины.** Поливалентная синегнойная ЛПС-вакцина псевдоген («Park Davis and Co», США). При парентеральном введении в дозе 25 мкг/кг у больных с ожогами был получен хороший терапевтический эффект. Все больные с синегнойным сепсисом выжили. Однако у онкологических больных и больных муковисцидозом стойкого эффекта добиться не удалось.





16-валентная ЛПС-вакцина PEV-01 «(Wellcome», Великобритания) получена путем экстрагирования ЭДТА-глициновой смесью из клеточных стенок живых бактерий, культивированных на синтетической среде. Вакцина не вызывает каких-либо местных или общих реакций. У ожоговых больных при введении 0,5 мл (1 человеческая доза) в день поступления, на 7-й и 14-й дни после ожога вакцина вызывала увеличение титров протективных антител против всех 16 компонентов со 100% терапевтическим эффектом.

Синегнойная мукоидная экзополисахаридная вакцина МЕР-вакцина, США. Применяется у пациентов с муковисцидозом и хронической легочной синегнойной инфекцией. При оптимальной дозе 100 мкг у 90% больных вырабатываются долгоживущие опсонирующие антитела, что дает хороший терапевтический эффект.

**Пассивная иммунизация.** Еще в 1965 г. G.S. Feingold и D. Oski сообщили о лечебном действии плазмы крови реконвалесцента синегнойного сепсиса. Пассивная иммунизация с профилактической целью рекомендуется в первую очередь больным с ослабленным антиинфекционным иммунитетом.

Прошла клинические испытания гипериммунная плазма, полученная на основе поливалентной корпускулярной синегнойной вакцины (НИИЭМ им.Н.Ф. Гамалеи). Она была включена в комплексное лечение ожоговых больных с гнойно-септическими осложнениями синегнойной этиологии. Больные ежедневно получали плазмотрансфузии (в среднем на курс 500–2000 мл плазмы). Уже после 2–3 трансфузий отмечалась положительная динамика заболевания, ни в одном случае не было летального исхода.

Для медицинской практики рекомендованы антисинегнойная баранья сыворотка и иммуноглобулин (Шиллер Б. и др., 1985). Иммуноглобулин получают из сыворотки крови баранов, гипериммунизированных убитыми формалином суспензиями синегнойной палочки, относящимися к 7 различным иммунотипам.

В Польше разработана и производится баранья сыворотка саносерум. Ее местное применение на пораженных участках при-

водит к быстрому очищению ран от синегнойной палочки и эпителизации ран.

В последние годы большое значение придается комбинированию методов пассивной и активной иммунизации, поскольку иммунный ответ у больных со сниженным иммунитетом на активную иммунизацию бывает слишком поздним, а при пассивной иммунизации больные получают своевременно специфические антитела. Так, в ряде стран с хорошим эффектом применена комбинация вакцины PEV-01 и гипериммунного иммуноглобулина, полученного от добровольцев, иммунизированных этой вакциной (Jones R. et al., 1980).

## Стафилококковая инфекция

Стафилококковые инфекции — большая группа инфекционных заболеваний, вызываемых возбудителями из рода *Staphylococcus*, с многообразными клиническими проявлениями, различных как по тяжести, так и по локализации очага инфекции.

Основные клинические проявления стафилококковой инфекции — гнойные заболевания кожи (пиодермии) и подкожной клетчатки (абсцесс, флегмона), слизистых оболочек (ринит, ангина, конъюнктивит, стоматит), дыхательных путей (бронхит, пневмония), желудочно-кишечного тракта (гастроэнтерит, энтероколит), костной системы (остеомиелит), центральной нервной системы (гнойный менингит). Стафилококковая инфекция может проявляться также синдромом токсического шока, скарлатиноподобным синдромом и септическим процессом (септицемия, септикопиемия).

Реальная заболеваемость стафилококковой инфекцией неизвестна, так как регистрируются только тяжелые формы, а легкие локализированные формы не учитываются.

Наибольшая восприимчивость к стафилококку отмечается у новорожденных и грудных детей. Особенно часто инфекция возникает у детей, ослабленных какими-либо инфекционными заболеваниями, находящихся на искусственном вскармливании, получающих длительное время антибиотики, кортикостероидные гормоны.

Стафилококковая инфекция чаще возникает спорадически, но отмечены эпидемические вспышки инфекции в родильных





домах, отделениях новорожденных и недоношенных. Описаны крупные вспышки инфекции в детских коллективах, связанные с употреблением инфицированной стафилококками пищи.

К роду *Staphylococcus* относят 3 вида: золотистый (*S.aureus*), эпидермальный (*S.epidermidis*) и сапрофитический (*S.saprophyticus*). Наибольшее значение в патологии людей имеет золотистый стафилококк. Эпидермальный и другие коагулазоотрицательные стафилококки являются частью нормальной микрофлоры кожных покровов, слизистых оболочек и нижнего отдела кишечника.

Источником инфекции являются больные и носители патогенных штаммов стафилококков.

Инфекция распространяется контактным, пищевым и воздушно-капельным путем. В отдельных случаях заболевание может возникнуть в результате эндогенной инфекции при ослаблении защитных сил макроорганизма или при дисбактериозе.

Антигенная структура стафилококка очень сложная. В процессе жизнедеятельности он вырабатывает токсины и ферменты (коагулаза, гиалуронидаза, фибринолизин, лецитиназа и др.), способствующие его проникновению в ткани макроорганизма.

Токсин, продуцируемый стафилококками, состоит из 4 субстанций: альфа-, бета-, гамма- и дельта-гемолизинов.

Наибольшую роль в патогенезе заболевания играет альфа-гемолизин (токсин), который обладает иммуногенными свойствами.

Иммунитет при стафилококковой инфекции антитоксический и антимикробный. Большую роль в развитии заболевания играют недостаточность фагоцитоза и снижение других неспецифических факторов защиты.

В 70-х годах Г.В. Выгодчиков и соавт. впервые предложили иммунизацию стафилококковым анатоксином беременных с целью создания иммунитета к стафилококку у новорожденных.

Иммунизацию проводили троекратно во второй половине беременности. Заболеваемость среди новорожденных, родившихся от иммунизированных матерей, была в 2–3 раза ниже, чем у новорожденных, родившихся от неиммунизированных матерей.

В настоящее время для профилактики и лечения стафилококковой инфекции у детей и взрослых применяют множество отечественных препаратов.

**Характеристика вакцинных препаратов и схемы их применения**

**Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный** представляет собой фильтрат бульонной культуры стафилококка, очищенный от балластных белков, адсорбированный на гидроокиси алюминия.

Введение препарата обусловливает выработку антитоксического иммунитета. Применяется для профилактики стафилококковых инфекций у лиц с повышенным риском заболевания, а также для иммунизации доноров с целью получения антистафилококковой плазмы и антистафилококкового иммуноглобулина.

В 1 мл стафилококкового анатоксина содержится 10 единиц связывания (ЕС).

Препарат вводят подкожно в область нижнего угла лопатки в разовой дозе 0,5 мл. Курс вакцинации состоит из 2 инъекций с интервалом 30–45 сут. Первая ревакцинация проводится через 3 мес, вторая — через 12 мес после окончания вакцинации. Последующие ревакцинации проводят с интервалом 12 мес.

Как правило, введение препарата не вызывает тяжелых реакций. Только у отдельных привитых возможны недомогания, субфебрильная температура продолжительностью 1–2 сут. Местно развиваются гиперемия и инфильтрат, которые сохраняются не более 3–4 сут. В ряде случаев безболезненный инфильтрат может сохраняться более 30 сут, тогда очередную дозу анатоксина вводят в другую часть тела.

Анатоксин нельзя вводить одновременно с противостафилококковыми препаратами: иммуноглобулином и плазмой.

**Вакцина стафилококковая** представляет собой взвесь инактивированных штаммов стафилококка в 0,9% растворе хлорида натрия. В 1 мл вакцины содержится 20 млрд микробных клеток.

Препарат применяется для лечения взрослых при заболеваниях кожи стафилококковой этиологии.

Вакцину вводят подкожно или внутримышечно, первая доза 0,05–0,1 мл. При последующих введениях вакцины через каждые 3–4 дня дозу вакцины увеличивают на 0,1–0,2 мл и доводят до 1 мл.

При повышении температуры тела свыше 38 °С и появлении инфильтрата диаметром более 50 мм введение препарата прекращают.





**Вакцина стафилококковая сухая** представляет себя комплекс антигенов, извлеченных из *S. aureus* методом водной экстракции.

Препарат предназначен для лечения взрослых больных с хроническими заболеваниями кожи стафилококковой и смешанной этиологии. Терапию проводят в период обострения.

Вакцину вводят подкожно в область нижнего угла лопатки. Первая доза 0,1 мл, последующие 0,2 мл. Курс лечения 5 инъекций с интервалом 3–4 дня. При недостаточно выраженном эффекте и отсутствии местной реакции курс можно увеличить до 10 инъекций.

Возможно развитие местной реакции на введение препарата в виде гиперемии кожи и отека размером от 5 до 50 мм, а также общей реакции в виде повышения температуры тела в течение 1-х суток после введения вакцины.

При температуре тела после прививки 38 °С и выше в течение 2 сут, а также появлении инфильтрата диаметром более 50 мм введение препарата следует прекратить.

Лиц с острыми инфекциями и обострением хронических заболеваний прививают после выздоровления.

**Вакцина стафилококковая лечебная жидкая** (стафилококковый антифагин) представляет собой комплекс растворимых термостабильных антигенов, извлеченных из микробных клеток.

Препарат применяется для лечения пиодермии, фурункулов и других гнойничковых заболеваний с 6-месячного возраста.

Способ введения: подкожно в плечо или в подлопаточную область.

Детям от 6 мес до 7 лет препарат вводят ежедневно по схеме: 0,1–0,2–0,3–0,4–0,5–0,6–0,7–0,8–0,9–1 мл, ежедневно увеличивая дозу на 0,1 мл.

Детям с 7 лет и взрослым начальная доза 0,2 мл, ежедневно увеличивается на 0,1 мл и доводится до 1 мл.

На месте введения препарата могут появиться гиперемия кожи и незначительная болезненность; возможно незначительное повышение температуры.

В случаях выраженной общей реакции (температура выше 38 °С, инфильтрат диаметром более 20 мм), а также при болезненности в воспалительных очагах интервалы между введениями вакцины можно удлинить до 2–3 сут либо уменьшить вводимую дозу.

**Анатоксин стафилококковый очищенный жидкий** представляет собой фильтрат бульонной культуры стафилококка, обезвреженный формалином и теплом, очищенный от балластных веществ.

В 1 мл содержится 12–14 ЕС стафилококкового анатоксина.

Препарат применяется для лечения взрослых с острой или хронической стафилококковой инфекцией.

Анатоксин вводят подкожно. Курс лечения — 7 инъекций препарата, проводимых через 2 дня по схеме: 0,1–0,3–0,5–0,7–0,9–1,2–1,5 мл.

Возможны незначительные реакции на введение препарата в виде слабости, недомогания, повышения температуры до 37,5 °С, гиперемии и легкой болезненности в месте введения, исчезающей через 1–2 дня.

**Вакцина стафило-протеино-синегнойная сорбированная жидкая** — комплексный препарат, содержащий в 1 мл 7 ЕС стафилококкового анатоксина, 30 мкг белка анатоксина синегнойной палочки, 1 мг цитоплазматического антигена стафилококка, 50 мкг поливалентного протейного антигена.

Препарат используется с целью профилактики инфекций, обусловленных стафилококком, протеем, синегнойной палочкой у больных с травмами и готовящихся к оперативным вмешательствам.

Больных с изолированными травмами и закрытыми переломами иммунизируют однократно в дозе 0,5 мл.

Больные с обширными травмами получают двукратную иммунизацию 0,5–1 мл с интервалом не менее 14 и не более 20 сут.

На месте введения препарата возможна реакция в виде гиперемии и инфильтрата 15×15 см, сохраняющихся в течение 2–3 сут.

**Вакцина поликомпонентная из антигенов условно-патогенных микроорганизмов сухая для иммунотерапии.** Включает антигенные комплексы, выделенные из стафилококка, протея, клебсиеллы пневмонии и кишечной палочки К-100.

Препарат применяется для иммунотерапии взрослых и детей, больных хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания и бронхиальной астмой. Вакцинация проводится в период ремиссии.

Взрослым больным вакцину вводят назально-подкожным или назально-оральным способом (табл. 4.1).





**Таблица 4.1.** Схема назально-подкожного и назально-орального введения поликомпонентной вакцины взрослым из антигенов условно-патогенных микроорганизмов

| Способ введения | Процедура | Интервал между введениями | Дозы | Место введения | Примечания |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-я схема | | | | | |
| Назальный | 1-я | 1 сут | 1 капля | В один носовой ход | |
| | 2-я | | 2 капли | По 1 капле в каждый носовой ход | |
| | 3-я | | 4 капли | По 2 капли в каждый носовой ход | |
| Подкожный | 1-я<br>2-я<br>3-я<br>4-я<br>5-я | 3–5 сут<br>3–5 сут<br>3–5 сут<br>3–5 сут<br>3–5 сут | 0,05 мл<br>0,1 мл<br>0,2 мл<br>0,2 мл<br>0,2 мл | В область нижнего угла лопатки | Поочередно менять сторону введения |
| 2-я схема | | | | | |
| Назальный | 1-я | 1 сут | 1 капля | В один носовой ход | |
| | 2-я | 1 сут | 2 капли | По 1 капле в каждый носовой ход | |
| | 3-я | 1 сут | 4 капли | По 2 капли в каждый носовой ход | |
| Оральный | 1-я | 3–5 сут | 2,0 мл | Внутрь | Прием пищи не менее чем за 1 ч до приема вакцины, следующий прием пищи — не менее чем через 2 ч после вакцинации |
| | 2-я | 3–5 сут | 4,0 мл | | |
| | 3-я | 3–5 сут | 4,0 мл | | |
| | 4-я | 3–5 сут | 4,0 мл | | |
| | 5-я | 3–5 сут | 4,0 мл | | |
| | 6-я | 3–5 сут | 4,0 мл | | |
| | 7-я | 3–5 сут | 4,0 мл | | |
| | 8-я | 3–5 сут | 4,0 мл | | |

**Таблица 4.2.** Схема назально-орального введения поликомпонентной вакцины детям из антигенов условно-патогенных микроорганизмов

| Способ введения | Процедура | Интервал между введениями | Дозы | Место введения | Примечания |
|---|---|---|---|---|---|
| Назальный | 1-я | 1 сут | 1 капля | В один носовой ход | |
| | 2-я | | 2 капли | По 1 капле в каждый носовой ход | |
| | 3-я | | 4 капли | По 2 капли в каждый носовой ход | |
| Оральный | 1-я | 3-5 сут | 0,5 мл | | Прием пищи не менее чем за 1 ч до приема вакцины, следующий прием пищи — не менее чем через 2 ч после вакцинации |
| | 2-я | | 1,0 мл | | |
| | 3-я | | 2,0 мл | | |
| | 4-я | | 4,0 мл | | |
| | 5-я | | 4,0 мл | | |
| | 6-я | | 4,0 мл | | |
| | 7-я | | 4,0 мл | | |
| | 8-я | | 4,0 мл | | |

При всех схемах введения вакцины иммунотерапию проводят на фоне традиционных методов лечения.

Иммуноглобулин стафилококковый человека применяется для лечения различных заболеваний стафилококковой этиологии у детей и взрослых. Вводится внутримышечно.

При тяжелых генерализованных формах минимальная разовая доза составляет 5 МЕ анти-альфа-стафилолизина на 1 кг массы тела, для детей моложе 5 лет разовая доза не менее 100 МЕ. Курс лечения составляет 3–5 введений ежедневно или через день.

Реакций на введение препарата, как правило, нет.

Противопоказанием к введению препарата могут быть только тяжелые аллергические реакции на препараты крови в анамнезе.





В случае выраженной сенсибилизации введение иммуноглобулина сочетают с назначением антигистаминных препаратов.

**Иммуноглобулин человека антистафилококковый для внутривенного введения** применяется для лечения тяжелых форм стафилококковой инфекции у детей и взрослых.

Для детей разовая доза составляет 5–7 МЕ/кг, но не более 25 мл. Иммуноглобулин непосредственно перед введением разводят 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций или 5% раствором глюкозы из расчета 1 часть препарата на 4 части разводящего раствора. Разведенный иммуноглобулин вводят внутривенно капельно со скоростью 8–10 капель в минуту с интервалом 1–3 сут. На курс лечения до 10 введений.

Взрослым препарат вводят внутривенно капельно со скоростью не более 30–40 капель в минуту. При генерализованной форме инфекции доза не менее 5–7 МЕ анти-альфа-стафилолизина на 1 кг массы тела. Инъекции с интервалом 1–3 сут, до 10 инъекций на курс лечения.

Реакций на введение препарата, как правило, нет.

Противопоказанием для применения являются тяжелые аллергические реакции на введение препаратов крови в анамнезе.

При аллергических заболеваниях иммуноглобулин нужно вводить параллельно с применением антигистаминных препаратов.

В зарубежной литературе последних лет широко обсуждается вопрос применения в клинической практике стафилококковых рекомбинантных вакцин, включающих в себя фибриноген- и коллагенсвязывающие белки золотистого стафилококка, стафилококковый фибронектинсвязывающий белок, а также содержащих капсульный полисахарид золотистого стафилококка типов 5 и 8 и экзотоксин А синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*).

## Сыпной тиф

Сыпной (эпидемический) тиф — острое инфекционное заболевание, вызываемое риккетсиями Провацека и передаваемое вшами. Сыпной тиф имеет циклическое течение, сопровождается высокой температурой, ознобом, сильной головной болью, тифозным состоянием, поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, а также своеобразной розеолезно-папулезной сыпью.

По выраженности кардинальных симптомов в разгар болезни выделяют легкие, среднетяжелые, тяжелые и очень тяжелые формы сыпного тифа.

У детей заболевание обычно протекает в среднетяжелой форме (60–65% случаев); 10–15% случаев приходится на тяжелые формы. Летальность во время эпидемий колебалась от 6 до 14%.

Рецидивная форма сыпного тифа (болезнь Брилля) имеет более легкую клиническую картину и реже сопровождается осложнениями, чем первичное заболевание сыпным тифом.

Заболевание вызывается грамотрицательным микроорганизмом *Rickettsia prowazeki da Pocha-Lima*.

Источником инфекции является человек, больной сыпным тифом, с последних 2–3 дней инкубации, весь лихорадочный период и до 7–8-го дня после нормализации температуры тела.

Инфекция передается от больных здоровым через укусы платяной и головной вши. Риккетсии, попавшие в организм насекомого при сосании крови, размножаются в эпителии желудка. Далее риккетсии проходят в кишечную трубку и при очередном насасывании крови у здоровых людей экскременты, а вместе с ними и риккетсии выталкиваются наружу. В месте укуса возникает зуд, а при расчесывании происходит втирание в ранку от укуса экскрементов вши с риккетсиями. Восприимчивость к сыпному тифу всеобщая. Врожденного иммунитета не существует. Приобретенный иммунитет (антиинфекционный и антитоксический) сопровождается появлением специфических антител: агглютининов, преципитинов, токсиннейтрализующих, а также комплементсвязывающих антител опсонинов.

В настоящее время на территории России сыпной тиф регистрируется в виде спорадических случаев, но сложные социально-экономические условия, потоки беженцев из ближнего зарубежья и горячих точек, а также педикулез создают условия для трансмиссивного распространения возбудителя сыпного тифа и формирования эпидемических очагов.

Для борьбы с сыпным тифом рекомендуются меры по уничтожению вшей (стирка в горячей воде, термическая и химическая обработка одежды и др.), гигиеническое содержание кожи, частая смена нижнего белья и т.д. Эти меры достаточно эффективны. Однако в определенных ситуациях можно было использовать вакцинопрофилактику.





**Характеристика вакцинных препаратов.** В России для профилактики сыпного тифа разработаны две вакцины.

**Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая сухая** представляет собой взвесь риккетсий Провацека авирулентного штамма Мадрид Е, выращенных в ткани желточных мешков куриных эмбрионов в комбинации с растворимым антигеном из риккетсий Провацека вирулентного штамма Брейнль. Выпускается вакцина в лиофилизированном виде по 20 прививочных доз в ампуле.

**Вакцина химическая сыпнотифозная** состоит из очищенной и концентрированной субстанции поверхностного (протективного) антигена риккетсий Провацека (Голиневич Е.М. и др., 1969). Вакцина хорошо изучена, но ее промышленного или коммерческого производства не налажено.

Минздравом РФ утверждена инструкция по применению вакцины Е сыпнотифозной комбинированной живой сухой, которая выпускается в достаточном количестве.

**Схема вакцинации.** Вакцину перед употреблением разводят в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия. Туберкулиновым шприцем в подлопаточную область подкожно вводят 0,25 мл вакцины. Ревакцинацию делают 1 раз в 2 года при отсутствии у привитых в сыворотке крови специфических сыпнотифозных антител; при ревакцинации вводят 0,25 мл вакцины.

**Поствакцинальный иммунитет**. После перенесенного сыпного тифа формируется стойкий иммунитет, у большинства переболевших в течение 25 лет и дольше выявляются антитела к риккетсиям Провацека (опсонины, комплементсвязывающие). Иммунные сдвиги у привитых регистрируются через 15 дней, а через 1 мес после прививки у 97,8% иммунизированных определяются комплементфиксирующие антитела, у 87% — гемагглютинины и у всех — токсиннейтрализующие антитела; все антитела сохраняются в течение года и дольше. После вакцинации против сыпного тифа возникает напряженный иммунитет.

Химическая сыпнотифозная вакцина практически ареактогенна, а у 90–100% привитых появляются токсиннейтрализующие, комплементсвязывающие антитела и гемагглютинины в за-

щитных титрах. Через 6 мес после вакцинации токсиннейтрализующие и комплементсвязывающие антитела практически не выявлялись, а титр гемагглютининов значительно снижался. Через 21 день после ревакцинации появлялись все указанные антитела и в тех же титрах, что и после первичной вакцинации (Никольская В.Н. и др., 1982).

Для подстраховки на случай недостаточной иммуногенности химической сыпнотифозной вакцины предложен метод блок-иммунизации против сыпного тифа. Через 7–10 дней после однократного введения химической вакцины вводят вакцину Е сыпнотифозную комбинированную живую. Метод предложен Вирусологическим центром НИИ микробиологии МО РФ. Блок-иммунизация добровольцев позволила показать отсутствие побочных реакций на живую вакцину и добиться сероконверсии в 80% случаев, а при дальнейшем наблюдении у 50% привитых защитные противосыпнотифозные антитела сохранялись в течение 3 лет.

**Показания к вакцинации.** Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям в очагах сыпного тифа или при угрозе возникновения таких очагов.

В перечень противопоказаний к вакцинации против сыпного тифа включены различные острые и хронические заболевания, но в настоящее время они утратили актуальность. По эпидемиологическим показаниям вакцину можно вводить без существенных ограничений.

**Прививочные реакции.** У большинства привитых живой комбинированной сыпнотифозной вакциной Е побочных эффектов нет, но все же у 7–12% привитых возможны ранние общие реакции (в период от 6 до 72 ч) в виде незначительного повышения температуры тела, слабости и головокружения и местные реакции в виде незначительной припухлости или инфильтрации тканей без четких границ в месте инъекции и некоторой болезненности. Еще реже (2–3%) встречаются поздние реакции (спустя 9–18 сут после иммунизации), которые расцениваются как проявление вакцинной инфекции. Они выражаются повышением температуры тела от 37,1 до 38 °С и выше, головной болью, недомоганием, мышечными болями. При ревакцинации поздние реакции у привитых не наблюдаются.





## Японский энцефалит

Японский энцефалит (синонимы: комариный энцефалит, летне-осенний комариный энцефалит) — острое инфекционное природно-очаговое заболевание, вызываемое фильтрующимися нейротропными вирусами, переносчиками которых служат комары, клинически проявляющееся тяжелым поражением нервной системы по типу менингоэнцефалита.

Высокая заболеваемость японским энцефалитом отмечается не только в Японии, но и в других странах тихоокеанского региона, включая российское Приморье. Японский энцефалит — одна из наиболее тяжелых трансмиссивных инфекций человека с высокой летальностью (40–70%, особенно при бульбарных формах в 1-ю неделю болезни).

Вирус японского энцефалита относится к роду *Flavivirus* семейства *Togavirus*, содержит однонитчатую РНК, термолабилен, весьма устойчив во внешней среде. Заражение человека происходит при кровососании комаров рода *Culex*, *Aedes* и др. Сезонность связана с периодом выплода комаров. Заболевают преимущественно люди молодого возраста, работающие в заболоченных местах. Резервуарами вируса в природе и источниками заражения для комаров являются птицы и многие виды теплокровных млекопитающих.

К заболеванию восприимчивы все группы населения, особенно дети. Большинство взрослых людей в очагах инфекции не восприимчиво к заболеванию в связи с приобретенным иммунитетом. Считается, что иммунитет вырабатывается в связи с бессимптомными формами, которые в эпидемических очагах встречаются в большинстве случаев (соотношение выраженных и бессимптомных форм составляет 1:1000). В результате заболевания вырабатывается активный иммунитет. Раньше всего (к концу 1-й недели болезни) появляются комплементсвязывающие антитела, титр которых в дальнейшем нарастает и сохраняется в течение года. Выявляются также гемагглютинины.

**Характеристика вакцинных препаратов и схемы их введения.** Вакцинопрофилактика осуществляется инактивированной и живыми вакцинами.

**Инактивированная вакцина** японского энцефалита, используе-

мая в России, представляет собой вирус японского энцефалита (штамм Пекин-1) из первичной культуры почек сирийских хомяков, инактивированный формалином и сорбированный на геле алюминия гидроксида (консервантом являетя формальдегид 0,01%). Жидкость розового цвета с белым осадком. Выпускается во флаконах по 9 мл (6 доз). В упаковке 10 флаконов. Хранение и транспортировка при температуре 6±2 °С. Замораживать нельзя. Срок годности 1,5 года. После вскрытия флакона вакцина хранению не подлежит.

Прививку против японского энцефалита делают не ранее чем через месяц после прививок против других инфекций.

Вакцинация проводится в эндемичных районах с 16 лет. Вакцину вводят подкожно в подлопаточную область.

Полный курс составляет 3 инъекции по 1,5 мл каждая. Между 1-м и 2-м введением необходим интервал 7–10 дней, между 2-м и 3-м — не менее 60 дней.

Полный курс вакцинации приводит к выработке иммунитета к вирусу японского энцефалита у 90% привитых и более.

Прививочный курс завершается за 2 нед до выезда в очаг инфекции. Ревакцинацию проводят по показаниям однократно в той же дозе, но не ранее чем через год после предшествовавшей прививки.

Экстренную профилактику осуществляют двумя инъекциями с интервалом 7–10 дней и с последующей однократной ревакцинацией через год в дозе 1,5 мл.

Обычно вакцинальный процесс не сопровождается клиническими проявлениями. Аллергические реакции (в том числе анафилактический шок) встречаются крайне редко. Однако возможно развитие общих или местных реакций. Общие реакции продолжаются в течение суток и сопровождаются недомоганием, повышением температуры тела до 37,5 °С. Местные реакции (не более 72 ч) проявляются гиперемией и образованием инфильтрата до 5 см в среднем у 5% привитых.

**Живая аттенуированная вакцина** японского энцефалита сконструирована на основе дикого штамма возбудителя, выращенного в клеточной культуре куриного эмбриона. Этот штамм (SA14) выделен в 1954 г. из комара *Culex pipiens*. Лиофилизированная





вакцина хранится не более 7–10 дней при температуре 37 °С, при комнатной температуре не более 4 мес и не более 1 года при температуре 4–8 °С. Перед введением вакцину разводят дистиллированной водой или изотоническим раствором хлорида натрия и подогревают до 23 °С. Разведенная вакцина хранится не более 2 ч. Вводят в дозе 0,5 мл подкожно детям от 1 до 2 лет, ревакцинацию делают в 6 лет. В среднем 10–30% вакцинированных имеют симптомы в виде головных болей, лихорадки, миалгии, отсутствия аппетита, гастроинтестинальных расстройств. Для предотвращения неврологических поствакцинальных реакций необходимо контролировать количество белка в вакцине (не более 2 нг/мл).

Для пассивной иммунизации используется гамма-глобулин, представляющий собой 10% раствор иммуноглобулина из сыворотки крови лошадей, иммунизированных вирусом японского энцефалита. Препарат предназначен для экстренной профилактики и лечения японского энцефалита.

С профилактической целью препарат можно применять при лабораторном заражении вирусом японского энцефалита, а также в случае массовых укусов комаров в очагах японского энцефалита при неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

Иммуноглобулин вводят однократно детям до 12 лет — 1,5 мл, от 12 до 16 лет — 2 мл, 16 лет и старше — 3 мл. Повторно с профилактической целью препарат используют в исключительных случаях.

Перед введением иммуноглобулина делают кожную пробу (разведение препарата 1:100) для определения чувствительности к белку сыворотки лошади. Если кожная проба отрицательная, вводят подкожно 0,1 мл иммуноглобулина (в область средней трети плеча). Если местной или общей реакции нет, через 1 ч вводят всю дозу препарата внутримышечно, после чего пациент остается под наблюдением в течение часа. При положительной кожной пробе или в случае развития реакции на подкожное введение 0,1 мл неразведенного иммуноглобулина дальнейшее введение препарата противопоказано.

После введения препарата могут развиться анафилактический шок и сывороточная болезнь. Возможность применения имму-

ноглобулина у пациентов с аллергическими заболеваниями и у беременных определяет врач с учетом риска инфицирования вирусом японского энцефалита. Этим лицам, а также тем, кто ранее получал препараты, содержащие белок лошадиной сыворотки, перед внутримышечным введением основной дозы иммуноглобулина необходимо ввести антигистаминное средство.

Препарат выпускается в ампулах по 3 мл (иммуноглобулин цельный и разведенный 1:100). Хранение в темном месте при температуре 5±3 °С. При транспортировке не допускается замораживания и повышения температуры выше 30 °С. *Срок годности* 3 года.

Дальнейшие исследования по созданию вакцины сосредоточены вокруг комплементарной ДНК вирусов желтой лихорадки, лихорадки Денге и японского энцефалита. Проводится типирование генной структуры вируса для установления локусов соответствующих антигенов вируса японского энцефалита. В настоящее время определена трехмерная структура Е-протеина другого флавивируса (клещевого энцефалита), что позволяет лучше понять вирулентность флавивирусов и, возможно, на этой основе сконструировать вакцину для профилактики энцефалитов, ассоциированных с этими вирусами.

## Ботулизм

Ботулизм — острое инфекционное заболевание с преимущественным поражением центральной и вегетативной нервной системы по типу вялых параличей сначала со стороны бульбарной (диплопия, дисфагия, дизартрия), а затем и соматической мускулатуры (нисходящий паралич).

У многих детей в начале заболевания возможны диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе), а также головная боль, головокружение, беспокойство. Однако нередко заболевание начинается сразу с расстройств зрения (больные жалуются на «туман», «сетку», «мушки» перед глазами, двоение букв при чтении и др.).

Тяжелые формы ботулизма обычно начинаются с развития дыхательных расстройств. Неожиданно, среди полного здоровья, больные начинают ощущать нехватку воздуха при разговоре,





чувство тяжести, стеснения или боли в грудной клетке. Одновременно или несколько часов спустя изменяется голос, приобретая носовой оттенок, нарушается глотание, появляются выраженные симптомы интоксикации, бульбарные расстройства.

У детей грудного возраста и новорожденных первоначальными признаками являются повышенная раздражительность, апатия, ступорозное состояние, слабость сосания, изменение плача, ослабление кашля, осиплость голоса. Вскоре появляются мышечная атония, расстройство глотания, стойкое расширение зрачков, снижение или отсутствие их реакции на свет, анизокория, двусторонний птоз.

Заболевание вызывается нейротоксином *Clostridium botulinum* типов А, В, Е, F и С. Заражение человека обычно происходит при употреблении в пищу неправильно законсервированной и зараженной спорами *Cl. botulinum* пищи (грибы, рыба домашнего копчения, тыквенный сок, баклажанная икра и др.). В анаэробных условиях происходит размножение микроорганизмов с продуцированием токсина.

Раневой ботулизм появляется при внедрении *Cl. botulinum* в травмированные ткани.

В нашей стране ботулизм чаще всего обусловлен *Cl. botulinum* типов А, В и Е.

Иммунитет при ботулизме типоспецифичен и нестоек, описаны повторные случаи заболевания, вызванные не только другим, но и тем же серотипом ботулинической палочки.

Для предупреждения ботулизма нужно соблюдать правила домашнего консервирования. Кипячение в течение 10 мин разрушает токсин, но для уничтожения спор необходимо прогревание под давлением.

Для активной иммунизации используют тетра(три)-анатоксин.

**Характеристика вакцинных препаратов. Трианатоксин очищенный адсорбированный жидкий** представляет собой смесь очищенных ботулинических анатоксинов типов А, В и Е, сорбированных на гидроксиде алюминия. Препарат содержит в 1 мл 5 ЕС ботулинического анатоксина типа А и по 3 ЕС ботулинических анатоксинов типов В и Е. Консервант — мертиолят.

**Тетра-анатоксин очищенный адсорбированный жидкий** в 1 мл содержит 5 ЕС ботулинического анатоксина типа А, по 3 ЕС ботулинических анатоксинов типов В и Е и 2,5 ЕС столбнячного анатоксина, сорбированных на алюминия гидроксиде. Консервант — мертиолят.

Тетра-анатоксин предназначен для активной профилактики ботулизма и столбняка, трианатоксин — для активной профилактики ботулизма. Прививки проводят в возрасте от 16 до 60 лет (женщинам до 55 лет).

Тетра- и трианатоксин вводят подкожно в подлопаточную область в дозе 1 мл.

Курс иммунизации состоит из двукратной вакцинации с интервалом 25–30 сут и ревакцинации через 6–9 мес. Последующие однократные ревакцинации проводят каждые 5 лет. При удлинении интервалов очередную прививку следует делать в возможно ближайший срок.

Поскольку основная часть подлежащих иммунизации против ботулизма полноценно привита против столбняка, с документальным подтвержденем, вакцинацию следует осуществлять двумя инъекциями трианатоксина, а ревакцинацию — тетра-анатоксином.

При необходимости допустимо введение трианатоксина в одном шприце с АД-М и АДС-М-анатоксинами со второй вакцинирующей прививкой по одной из следующих схем: три — (три- + АД-М) — тетра-анатоксин; три — (три- + АДС-М) — три-анатоксин.

Реакции на введение препарата могут развиваться в первые 2 сут в виде общих и местных явлений.

Общая реакция проявляется повышением температуры и недомоганием. Местные реакции включают в себя гиперемию кожи, отечность мягких тканей и небольшой инфильтрат, а также развитие регионарного лимфаденита. На месте введения препарата формируется уплотненный инфильтрат диаметром 10–30 мм, который в большинстве случаев исчезает через 15–30 сут после прививки. Однако у части привитых на месте инфильтрата образуется безболезненное подкожное уплотнение размером с горошину, которое может сохраняться несколько месяцев. Уплотнения на месте предыдущей инъекции не являются противопоказанием для проведения следующей прививки. В этом случае препарат вводят на стороне, противоположной месту предыдущего введения.





При повышении температуры тела выше 37 °С или возникновении выраженных местных реакций (инфильтраты диаметром 2,6 см и более, отек мягких тканей больше 10 см) более чем у 10% привитых прививки препаратом данной серии прекращают.

**Противопоказания к вакцинации**. Прямых противопоказаний к введению ботулинических анатоксинов нет. При показаниях прививки можно провести при любом состоянии здоровья, включая острое или хроническое заболевание, аллергические состояния и др. Однако в инструкциях к использованию ботулинических анатоксинов к противопоказаниям отнесены:

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания;
- хронические заболевания в стадии обострения (прививки проводят не ранее чем через 1 мес после обострения);
- острые и хронические заболевания почек;
- болезни эндокринной системы;
- заболевания сердечно-сосудистой системы;
- бронхиальная астма и другие аллергические заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани;
- болезни нервной системы в анамнезе;
- злокачественные новообразования;
- беременность.

**Препараты, применяемые для экстренной профилактики и лечения ботулизма**

**Сыворотки противоботулинические типов А, В, Е лошадиные очищенные концентрированные жидкие.** Препараты представляют собой содержащую специфические иммуноглобулины белковую фракцию сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных ботулиническими анатоксинами или токсинами соответствующего типа. В 1 ампуле сыворотки типа А содержится не менее 10000 международных антитоксических единиц (МЕ), типа В — не менее 5000 МЕ, типа Е — не менее 10000 МЕ.

С лечебной целью сыворотку вводят сразу же при появлении первых симптомов болезни. Для лечения заболеваний, вызван-

ных возбудителем ботулизма неизвестного типа, используют смесь из моновалентных сывороток соответствующего типа. Вне зависимости от выраженности клинической симптоматики внутривенно капельно вводят 1 лечебную дозу (10 000 МЕ для типов А и Е и 5000 МЕ для типа В) на 200 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Во избежание аллергических реакций до начала внутривенного вливания сыворотки больному струйно вводят 60–90 мг преднизолона. Сыворотку вводят однократно.

С профилактической целью сыворотку вводят людям, употреблявшим продукты, которые вызвали заболевание ботулизмом. Профилактическая доза составляет половину лечебной дозы. Если тип токсина не установлен, внутримышечно вводят по половине лечебной дозы моновалентных сывороток всех типов.

Перед введением противоботулинической сыворотки для выявления чувствительности к чужеродному белку обязательно делают внутрикожную пробу с разведенной 1:100 сывороткой. При отрицательной внутрикожной пробе подкожно вводят 0,1 мл неразведенной противоботулинической сыворотки. При отсутствии местной или общей реакции через 30 мин вводят внутривенно или внутримышечно всю назначенную дозу сыворотки.

При положительной внутрикожной пробе с разведенной сывороткой противоботулиническую сыворотку вводят только в лечебных целях под наблюдением врача и с особыми предосторожностями:

– после введения 60 мг преднизолона и антигистаминных препаратов вводят подкожно разведенную 1:100 сыворотку, предназначенную для внутрикожной пробы, с интервалом 20 мин в дозе 0,5; 2 и 5 мл;

– при отсутствии реакции на эти дозы подкожно вводят 0,1 мл неразведенной противоботулинической сыворотки;

– при отсутствии реакции через 30 мин внутримышечно вводят всю дозу сыворотки;

– в случае положительной реакции на одну из вышеуказанных доз больному внутривенно струйно вводят 180–240 мг преднизолона, а спустя 5–10 мин — всю лечебную дозу сыворотки.





**Противопоказанием** к введению противоботулинической сыворотки является только развитие анафилактического шока при определении чувствительности к чужеродному белку. Реакции, которыми может иногда сопровождаться введение противоботулинической сыворотки, могут наступать сразу или через несколько часов после ее введения, на 2–8-е сутки или в более поздние сроки. Они проявляются симптомокомплексом сывороточной болезни и в редких случаях у особо чувствительных людей — анафилактическим шоком.

*Глава 5*

# ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КОТОРЫХ НАХОДЯТСЯ В СТАДИИ РАЗРАБОТКИ

Эффективная борьба с инфекционной болезнью возможна только путем вакцинопрофилактики. Во всем мире ведутся работы по созданию многих сотен новых вакцин. Хотя в национальном календаре всех стран мира содержится не более 20 вакцин (Россия — 9, США — 13) и еще около 30 вакцин используют по эпидемиологическим показаниям (туляремия, чума, бруцеллез, сибирская язва, бешенство, лептоспироз, клещевой энцефалит, лихорадка Ку, желтая лихорадка, брюшной тиф, менингококковая инфекция, гепатит А, грипп, аденовирусная инфекция и др.), вакцинопрофилактика находится в самом начале пути. Можно предположить, что в недалеком будущем календарь профилактических прививок расширится до 40–50 нозологических форм и не менее 100 новых вакцин будут использоваться по эпидемиологическим показаниям. С практической точки зрения первоочередного внимания заслуживают наиболее распространенные нозологические формы, которые могут протекать тяжело и угрожать здоровью и жизни ребенка.





## Аденовирусная инфекция

Аденовирусная инфекция — острое респираторное заболевание с умеренной интоксикацией, выраженной лихорадкой и поражением верхних дыхательных путей, ротоглотки, глаз, а также лимфоидной ткани и реже — кишечника.

Наиболее типичными клиническими вариантами аденовирусной инфекции являются катар верхних дыхательных путей, фарингоконъюнктивит, тонзиллофарингит. Реже встречаются мезентериальный аденит, острая диарея, кератоконъюнктивит. В 50% случаев у детей аденовирусная инфекция протекает бессимптомно.

Аденовирусную инфекцию можно отнести к ведущим заболеваниям в детском возрасте. В межэпидемический по гриппу период на ее долю у детей раннего возраста приходится до 25–30 всех вирусных заболеваний дыхательных путей.

Заболевание вызывается ДНК-содержащими аденовирусами. Вирус состоит в основном из протеина, но лишен оболочечных белков.

Известно более 50 серотипов аденовирусов. Наиболее часто среди людей распространены серотипы 1–8, 11, 21, 35, 37, 40, 41. У половины инфицированных детей аденовирусы длительно персистируют в ткани ротоглоточного лифоидного кольца. Кроме того, серотипы 7,30, 35 могут вызывать поражение бронхов и легких, особенно в раннем возрасте.

Некоторые человеческие аденовирусы, имеющие в ДНК 45% комбинаций гуанин+цитозин, способны вызывать онкогенную трансформацию в культуре клеток в эксперименте. В последнее время выделена антигенная Т-детерминанта, обусловливающая опухолевидное перерождение культуры клеток.

Аденовирусная инфекция отнесена в группу воздушно-капельных и кишечных инфекций. Источником инфекции являются больные как с явной, так и со стертой формой, а также здоровые носители.

Наиболее опасны больные в остром периоде заболевания. Механизм передачи инфекции воздушно-капельный, но возможен и алиментарный.

Заболевание встречается повсеместно в виде спорадических

случаев и локальных эпидемических вспышек в организованных детских коллективах.

Дети первых месяцев жизни мало восприимчивы к аденовирусной инфекции из-за пассивного трансплацентарного иммунитета. Иммунитет типоспецифичен. В результате повторных заболеваний дети приобретают активный иммунитет. Специфическая иммунопрофилактика аденовирусной инфекции не проводится, но разрабатываются инактивированные и живые вакцины.

**Инактивированные вакцины**. В 1958–1962 гг. проводились полевые испытания первых образцов инактивированных аденовирусных вакцин. Получены противоречивые данные: эффективность вакцинации колебалась от нуля до 70%. Эти вакцины были созданы на основе серотипов 3, 4 и 7. Вирусы выращивались в культуре клеток почек обезьян. Поскольку было установлено, что аденовирусы способны вызывать онкологическое перерождение клеток культуры, эксперименты по производству инактивированных вакцин в 1963 г. были прекращены.

**Живые вакцины**. Для создания живых вакцин на раннем этапе использовали серотипы 4 и 7, не вызывавшие опухолеобразования в культурах клеток животных. Чтобы избежать развития респираторной инфекции при регургитации вируса после приема вакцины внутрь, использовали капсулированные формы. Стабильность вируса в капсулах оказалась сомнительной и приходилось готовить капсулированные формы непосредственно перед применением (за 15 мин). Это неудобство привело к поиску более удобных форм для оральной иммунизации. Наиболее устойчивым вирус оказывался в лиофилизированном состоянии в присутствии аминокислот, пептидов и карбогидратов. В таблетированной форме при температуре обычного холодильника вирус сохранялся в течение 2 лет. Такие таблетки в настоящее время состоят из 3 слоев. В середине таблетки (диаметром 6 мм) содержится лиофилизированная культура вируса в количестве 10 инфицирующих доз. После инертного слоя 2 мм толщиной наносится кислоустойчивое покрытие массой составляет 25 мг.

Эффективность вакцинации серотипами 4 и 7 составила 90–95%. Экскреция вируса продолжалась в течение 2–5 нед после вакцинации. Интерференции между серотипами аденовирусов 4 и 7 не отмечалось. Однако при введении в вакцинальный препарат серотипа 21 отмечалась интерференция.





Применение таблетированной вакцины на основе 4 и 7 привело к достоверному снижению заболеваемости ОРВИ у военнослужащих на военных базах Вооруженных сил США.

При использовании вакцины на основе серотипов 3, 4, 7 и 21 заболеваемость аденовирусной инфекцией снижалась в некоторых группах вакцинированных на 95%.

Побочных реакций при введении вакцины не отмечалось. У 19-летнего американца, умершего через 15 дней после получения живой оральной вакцины из серотипов 4 и 7, причиной смерти стала аденовирусная пневмония. Вирусологические исследования показали, что она была вызвана не вакцинальным, а диким штаммом аденовируса.

Несмотря на онкогенность некоторых штаммов аденовирусов, динамическое наблюдение за вакцинированными показало отсутствие вирус-индуцированных опухолевых заболеваний.

**Перспективы использования вакцины у детей**. Детям раннего возраста трудно дать таблетки. При размельчении таблеток разрушается их оболочка, это не вызывает гибели аденовируса, но приводит к возможности инфицирования вакцинальным штаммом носоглотки ребенка. В настоящее время стоит вопрос о разработке аттенуированных вакцин для педиатрической практики.

Существующие вакцины не разрешены для клинического применения, за исключением Вооруженных сил США и Канады. Это приводит к снижению или даже прекращению их выпуска. В настоящее время не проводится исследований по созданию новых вакцин против аденовируса, но некоторые штаммы аденовирусов активно применяют в качестве вектора для создания векторных вакцин против других инфекций.

## Аскаридоз

Аскаридоз — гельминтоз из группы нематодозов, наиболее распространенное заболевание у детей.

Различают раннюю (миграционную) и позднюю (кишечную) фазы болезни. Ранняя фаза связана с миграцией личинок и проявляется кожными высыпаниями, поражением печени, эозино-

филией крови, образованием эозинофильных инфильтратов в легких.Могут развиваться также бронхиты и очаговые пневмонии. В поздней фазе возникают недомогание, головные боли, понижение аппетита, тошнота, иногда рвота, боли в животе, раздражительность, беспокойный сон. Осложнения поздней фазы — непроходимость кишечника, перфоративный перитонит. При попадании аскарид в желчные пути возможно развитие гнойного холангита, абсцесса печени, обтурационной желтухи; при проникновении в панкреатические ходы — острого панкреатита. При заползании аскарид по пищеводу в глотку и дыхательные пути может наступить асфиксия. Аскаридоз неблагоприятно влияет на клиническое течение многих инфекционных болезней.

Возбудителем болезни является аскарида человеческая (*Ascaris lumbricoides*); самка достигает 20–40 см в длину, самец — 15–20 см. Паразитирует только у человека. Геогельминт. Оплодотворенная самка откладывает яйца в тонкой кишке (до 240 000 в сутки). Для дальнейшего развития яйца обязательно должны попасть во внешнюю среду, в кишечнике развития не происходит из-за отсутствия кислорода. В почве при оптимальной влажности и температуре 20–25 С в яйце через 21–24 сут развивается подвижная личинка. При попадании зрелого яйца в кишечник человека личинка освобождается от яйцевых оболочек. Она проникает сквозь стенку кишечника, попадает в кровеносные сосуды и мигрирует по организму. Вместе с током крови личинка попадает в печень, затем в правое сердце, легочную артерию и капилляры легочных альвеол. С этого момента личинка переходит к активному передвижению. Через стенку капилляров она проникает в полость альвеол, в бронхиолы, бронхи, трахею и, наконец, в глотку. Отсюда личинки вторично заглатываются со слюной и снова попадают в кишечник, где превращаются в половозрелые формы. Миграция длится около 2 нед. Развитие аскарид (от момента попадания яиц в кишечник до появления в фекалиях яиц новой генерации) продолжается 2–3 мес; аскариды живут не более 1 года.

Заражение аскаридами происходит в результате заноса зрелых яиц из почвы в рот грязными руками или при употреблении овощей, ягод и фруктов, загрязненных яйцами гельминта. По ориентировочным данным, аскаридозом страдает около 1 млрд человек во всем мире. Восприимчивость к инвазии всеобщая; чаще болеют дети дошкольного и младшего школьного возраста. Аскаридоз распространен повсеместно, но больше в странах с теплым климатом.





**Предпосылки к созданию вакцины.** Естественного иммунитета при аскаридозе не существует. Против этих паразитов эффективный иммунный ответ не формируется. Хотя паразиты обладают специфическим поверхностным слоем, играющим роль антигена, и могут индуцировать иммунный ответ, они сами устойчивы к этому воздействию.

Известны два механизма иммунитета, которые, по-видимому, уникальны для гельминтозов. Во-первых, это эозинофилия, во-вторых, — активность антител класса IgE. Уже более 100 лет известно, что эозинофилия всегда сопутствует гельминтозам, но только в последние годы было установлено, что эти клетки могут функционировать в качестве киллеров.

Данные о том, что уровень антител класса IgE у некоторых представителей населения стран тропического региона, особенно у лиц, зараженных гельминтами, повышен, дают основание предположить, что IgE могут способствовать защите хозяина против паразитирующих организмов. Высвобожденные из активированных тучных клеток медиаторы могут действовать непосредственно на паразита или, увеличивая сосудистую проницаемость и выделение эозинофильного хемотаксического фактора, могут вести к накоплению необходимых антител (IgG) и клеток, воздействующих на паразита.

**Перспективы вакцинопрофилактики.** В настоящее время не существует вакцины для защиты людей от инвазии. Разработка вакцин для профилактики паразитарных болезней тормозится рядом причин. Наиболее существенными из них можно считать, во-первых, трудность получения специфических антигенов с протективными свойствами, что в свою очередь обусловлено многокомпонентностью антигенов паразитов и их антигенной изменчивостью в период роста личинки до взрослой особи, существованием антигенов с иммуносупрессивными и общими с хозяином компонентами, приобретенными паразитами в про-

цессе эволюции в целях уклонения от иммунного ответа хозяина.

Второй причиной является то, что методы выявления специфических антигенов, основанные на их взаимодействии с антителами, далеко не всегда отражают пригодность антигенов для конструирования вакцин. В связи с этим более перспективным следует считать отбор антигенов с помощью клонов специфических Т-лимфоцитов.

Имеет также значение далеко не полное изучение механизмов иммунитета хозяина при инвазиях, хотя в настоящее время ведутся интенсивные исследования по выявлению клонов Т-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток, участвующих в развитии протективного иммунитета.

В настоящее время создана липосомальная вакцина против *Ascaris suum*, которая содержит в качестве иммуномодулятора левамизол. Наилучший эффект дает иммунизация мышей двойной дозой этой вакцины. Дальнейшие исследования покажут, насколько перспективным будет это направление.

## ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция, СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) — вирусное заболевание иммунной системы, приводящее к резкому снижению общей устойчивости организма к условно-патогенным микроорганизмам, а также повышенной склонности к онкологическим заболеваниям, в результате чего болезнь имеет тяжелое течение с неизбежным летальным исходом.

Возбудителем болезни является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), существующий в двух вариантах: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, отнесенный к семейству ретровирусов.

Заболевание встречается на всех континентах и практически во всех странах, где ведется планомерное выявление больных.

Восприимчивость к ВИЧ чрезвычайно высокая или даже поголовная.

Контингентами риска по ВИЧ-инфекции являются гомосексуалисты, наркоманы, реципиенты крови.

Вирус передается при половом контакте, при переливании вируссодержащей крови или ее препаратов или при парентеральных вмешательствах через инструментарий, загрязненный кровью больных или вирусоносителей, а также трансплацентарно от матери ребенку. Внутриутробная передача инфекции начинает обнаруживаться с 15-й недели гестации. Инфицирование ребенка возможно и во время прохождения через родовые пути, не исключено заражение новорожденных при кормлении грудью. До 50% детей, родившихся от инфицированных матерей, не получающих лечение во время беременности, заражаются ВИЧ.





Положение могла бы изменить вакцинопрофилактика, но создание вакцины против ВИЧ-инфекции представляет очень сложную задачу. Существующие вакцины пока не способны предотвращать инфекцию у человека, хотя предупреждают развитие болезни у лабораторных животных.

**Инактивированные вакцины**. Успешная защита от заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита Симиан (SIV), была показана при введении макакам инактивированной формалином SIV-вакцины. Однако корреляции между уровнем нейтрализующих антител и протективным иммунитетом не наблюдалось. Применение инактивированного ВИЧ-1 у шимпанзе не привело к формированию иммунитета.

**Живые аттенуированные вакцины**. В ряде исследований показана эффективность живых аттенуированных SIV-вакцин в отношении SIV-инфекции у низших обезьян. Так, при введении макакам-резусам непатогенных клонов SIV удавалось предотвратить развитие SIV-инфекции при заражении их низкими дозами патогенных клонов SIV. Однако при инфицировании макак высокими дозами патогенного SIV инфекция развивалась. При введении аттенуированных SIV-вакцин основную роль в выработке протективного иммунитета играли цитотоксические Т-лимфоциты. Эти опыты показали, что невирулентные мутанты вируса можно использовать для создания вакцин.

Живая аттенуированная SIV-вакцина, созданная путем делеции гена nef, эффективно защищает макак от развития SIV-инфекции в течение более чем 2 лет. При этом делеция гена nef одного или в комбинации с делецией гена vpr не нарушает способности SIV-вируса расти в культурах клеток.

Однако при введении подобной вакцины в не исключена возможность реверсии вируса в исходный nef-содержащий патогенный штамм.

Кроме выработки протективных антител, введение аттенуированных SIV-вакцин приводит к формированию перекрестного клеточного иммунитета в отношении инфекции SIV и ВИЧ-2.

**Живые рекомбинантные векторные вакцины**. Поскольку создать вакцину в виде инактивированного природного ВИЧ нереально ввиду невозможности инактивировать упакованную геномную РНК ретровирусов, основные усилия направлены на создание живых рекомбинантных вакцин из живого аттенуированного вирусного или бактериального штамма, используемого как вектор, несущий гены, кодирующие гетерологические антигены. Живые рекомбинантные вакцины способны стимулировать выработку как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Проводились исследования вируса осповакцины, экспрессирующего различные гены ВИЧ и SIV, на животных и наблюдения на людях. Удавалось вызвать ВИЧ-специфичный клеточный ответ, но гуморальный иммунитет вырабатывался очень слабо.

В настоящее время проходят испытания в качестве вектора вирусы оспы птиц, неспособные реплицироваться в клетках млекопитающих, что более предпочтительно из соображений безопасности вакцины. При введении макакам-резусам вакцин, содержащих в качестве вектора вирусы оспы птиц, вырабатывающих протеины Gag, Pol, Env ВИЧ-1, наблюдалась длительная супрессия репликации ВИЧ-2.

В качестве векторов могут выступать и аденовирусы типов 4, 5 и 7, их можно давать внутрь в таблетках с желатиновым покрытием, из которых вирус высвобождается в кишечнике, или вводить интраназально. Использование аденовирусов в качестве векторов для вакцин против ВИЧ-инфекции приводит к формированию общего иммунитета и местного иммунитета на слизистых оболочках. Рекомбинантные аденовирусы, экспрессирующие антигены Env, Gag ВИЧ-1 или SIV, были протестированы на животных и вырабатывали у шимпанзе длительный протективный иммунитет.

Полиовирус также пытались использовать как вектор,





экспрессирующий чужеродные антигенные детерминанты, такие как V3, на поверхности его капсида. Создан подобный (химерный) вектор и из вируса гриппа, экспрессирующий эпитопы V3 и 2F5. При использовании этих вакцин удается создать местный иммунитет на слизистых оболочках (секреторные IgA), но уровень антител, появляющихся в циркуляции, крайне низок. Кроме того, ограничением на пути создания подобных вакцин стал малый размер детерминант ВИЧ, которые можно ввести в вирусную частицу-вектор без нарушения ее стабильности.

Другой тип рекомбинантных вирусных векторов можно создать генно-инженерным путем при замещении последовательности структурных (капсидных) протеинов вектора на чужеродные антигены, что приводит к формированию рекомбинантного вектора с дефектным капсидом. Так, использование полиовируса, кодирующего белки Gag ВИЧ-1, Gag, Env, SU SIV, привело к выработке протективного иммунитета против ВИЧ и SIV.

Живые рекомбинантные вакцины можно создать и на основе бактериальных векторов. С этой целью предполагается использовать БЦЖ и различные штаммы сальмонелл (аттеннуированных с помощью мутагенеза в отношении генов вирулентности и инвазивности). Рекомбинантные штаммы БЦЖ, продуцирующие различные антигены ВИЧ, были использованы при вакцинации мышей и низших обезьян. Подопытные животные вырабатывали клеточный и гуморальный иммунитет.

Потенциальной преградой на пути создания вакцин на основе вирусных и бактериальных рекомбинантных векторов является их относительно низкая эффективность у особей, ранее подвергавшихся воздействию вектора. Эти ограничения не относятся к вирусам птиц (*canarypox, avipox*), а относятся к БЦЖ, полиовирусу, аденовирусам.

**Вакцины на основе вирусоподобных частиц**. Вакцины этого типа состоят из вирусоподобных частиц (VLP), не содержащих генома. Вирусные антигены в форме VLP более стабильны и иммуногенны, чем не собранные в VLP очищенные антигены. В настоящее время создаются вакцины на основе нескольких типов VLP. Среди них частицы, лишенные генома в результате мутации в «упаковывающей» последовательности геномной РНК ВИЧ.

Такие VLP имеют нормальное содержание протеинов, но не имеют РНК и могут быть созданы, например, путем мутации гена, кодирующего протеин p7gag нуклеокапсида ВИЧ-1.

VLP могут быть также созданы путем экспрессии генов gag или gag-pol и env ВИЧ-1 в клетках насекомых, инфицированных рекомбинантным бакуловирусом или вирусом осповакцины. При этом инфицированные клетки могут продуцировать безгеномные вирусоподобные частицы.

Неинфекционные псевдовирионы были также получены из клеток обезьян клеточной линии *Vero* и были стабильно трансформированы экспрессирующим вектором. Иммунизация этими частицами вызывает продукцию нейтрализующих, синцитиум-ингибирующих и env-CD4-блокирующих антител против ВИЧ-1. Использование псевдовирионов как вакцины имеет преимущество, так как они содержат большинство белков ВИЧ-1 в нативной форме без потенциального риска, связанного с присутствием вирусного генома.

**Субъединичные вакцины**. Субъединичные вакцины построены на использовании белков ВИЧ, воспроизводящих нативные. Многие рекомбинантные протеины ВИЧ и SIV были тестированы в качестве потенциальной субъединичной вакцины. Результаты этих исследований, показавших, что применение растворимых форм gp160, gp140, gp120 приводило лишь к формированию очень кратковременного иммунного ответа у приматов, привели исследователей к мысли о необходимости поиска мощных адъювантов или специальных систем доставки вируса, пригодных для использования у людей. Так, например, были созданы экспериментальные вакцины, в которых антигены были введены либо в состав липосом, либо в состав иммуностимулирующих комплексов, содержащих дериват сапонина QS21.

Иммуностимулирующие комплексы способны индуцировать выработку как нейтрализующих антител, так и цитотоксический ответ. Однако этот иммунитет не защищал в эксперименте макак при заражении их вирулентным штаммом SIV.

Иммунный ответ на рекомбинантные антигены gp140 и gp120 ВИЧ-1 с использованием таких классических адъювантов, как гидроокись алюминия и неполный адъювант Фрейнда (IFA), а





также более новые адъюванты, такие, как эмульсия деривата сапонина QS21, производные клеточной стенки энтеробактерий, дериваты мурамил-дипептида, является предметом активного изучения. Эти исследования показали важность оболочечных (envelope) пептидов ВИЧ в индукции нейтрализующих антител. Антитела, индуцируемые вакцинами на основе gp120, направлены на линейные эпитопы, воздействующие на денатурированные формы gp120. Напротив, олигомерный gp160 в комбинации с гидроокисью аллюминия или эмульсией монофосфорил липида А вызывает выработку антител против нативного gp120/gp41, которые способны нейтрализовать некоторые изоляты ВИЧ-1.

В нашей стране сотрудники ГосНИИ особо чистых препаратов также занимаются поиском безопасных и эффективных адъювантов для создания субъединичных вакцин. Однако первое поколение адъювантов, представленное в основном минеральными соединениями и эмульсиями, часто дает нежелательные побочные эффекты в виде некрозов и гранулем. В настоящее время пытаются использовать в качестве адъювантов коллоидные биосовместимые частицы — липосомы и биодеградируемые полимерные микросферы. Последние считаются наиболее перспективными, поскольку они позволяют реализовать депо-эффект, стабильны, получаются легко воспроизводимыми методами. Оптимальными представляются препараты из частиц размером около 150 нм, содержащие антиген, адъюванты и цитокины. Такие препараты позволят имитировать естественное развитие инфекции, что, по современным представлениям, является условием высокой эффективности вакцинации.

За рубежом изучают возможность использования растворимых антигенов для иммунизации слизистых оболочек. Инкапсулирование антигенов в микросферы, сделанные из кополимеров лактида и гликолида, защищает антигены от разрушения кислотой и протеолитическими ферментами желудочно-кишечного тракта, что приводит к проникновению антигенов в М-клетки пейеровых бляшек.

Ковалентно связанные комплексы gp120 ВИЧ и рецептор CD4 в настоящее время рассматриваются как наиболее вероятный кандидат на создание субъединичных вакцин против ВИЧ-инфекции.

Субъединичные вакцины в настоящее время проходят испытания на животных. Результаты этих исследований довольно противоречивы и неоднозначны.

**Пептидные вакцины.** Пептидные вакцины состоят из синтетических пептидов, имитирующих антигенные эпитопы ВИЧ; для иммунизации выбирают только протективные эпитопы, способные создать протективный иммунитет. Вакцинировали овец, получили у них антитела, высокоспецифично реагировавшие с ВИЧ-1. Синтетические пептидные вакцины на носителях состоят из синтетических пептидов, имитирующих антигенные эпитопы ВИЧ. Для конструирования этих вакцин сначала определяют пептидные последовательности, конструкция из которых будет определять желаемые биологические свойства. Основным требованием к В-клеточным эпитопам, входящим в конструкцию, является их способность стимулировать образование специфических нейтрализующих антител. Следовательно, необходимо определить те последовательности, которые ответственны за нейтрализацию патогенных свойств (антигенные детерминанты) и те, которые приводят к эффективному образованию антител (иммуностимуляторы). Отечественные исследователи (О.А. Кауров, А.Н. Прусаков, А.А. Колобов и др.) из ГосНИИ особо чистых биопрепаратов определили аминокислотные последовательности поверхностного белка gp120 ВИЧ, ответственные за связывание с CD4-рецептором лимфоцитов. Эти пептиды могут быть в дальнейшем использованы для получения антител и определения их нейтрализующей активности с целью создания синтетической вакцины против СПИДа. Найдены пептиды, усиливающие иммунный ответ организма при вакцинации антивирусной вакциной.

Зарубежные исследователи при создании синтетической пептидной вакцины сконцентрировали внимание на регионе V3. Пептид Sp10, являющийся частью региона V3, связанный с антигенной детерминантой envT1, входящей в состав gp120, способен *вызывать длительный как гуморальный, так и клеточный иммунный* ответ на ВИЧ-1 у моделей. Однако иммунный ответ удавалось вызвать лишь у коз и кроликов, а у макак и шимпанзе наблюдалась иммунная толерантность.





При исследованиях пептида, состоящего из последовательности V3 и эпитопа p24E, был получен иммунный гуморальный ответ у ряда животных.

Использование синтетических пептидов в качестве вакцин против ВИЧ-инфекции находится в стадии изучения. В настоящее время не удалось индуцировать выработку одновременно как гуморального, так и клеточного ответа. Проблема нуждается в дальнейшей разработке.

**Антиидиотипические вакцины.** Антиидиотипические антитела можно использовать в качестве вакцин, обладающих структурной мимикрией антигена к антиидиотипическим антителам. Так, приматы, иммунизированные человеческими антиидиотипическими моноклональными антителами, продуцируют низкие титры нейтрализующих антител к ВИЧ-1. Однако до настоящего времени остаются сомнения, может ли такой принцип лечь в основу создания вакцин против ВИЧ-инфекции.

**ДНК-вакцины.** Введение в мышцы или эпидермис животного очищенной ДНК-плазмиды, несущей ген, кодирующий соответствующие антигены, приводит к экспрессии соответствующего антигена непосредственно клетками млекопитающих. При этом наиболее выраженным оказывается Т-клеточный ответ. Применение ДНК-вакцин имеет ряд преимуществ: простоту и легкость приготовления, химическую стабильность. Вакцинация ДНК ВИЧ-1 вакциной может быть усилена бустерными дозами субъединичных вакцин на основе gp120, gp160 p24gag, также способствующих выработке Т-клеточного иммунитета. В настоящее время начаты попытки иммунизировать макак ДНК-вакцинами. Однако эти попытки до настоящего времени не увенчались успехом. Вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Важным шагом на пути к созданию отечественной вакцины против ВИЧ/СПИД стала утвержденная в 1997 г. Министерством науки РФ межведомственная научно-техническая программа «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего» (*руководитель — вице-президент РАН акад.* Р.В. Петров), в которой предусмотрен раздел, посвященный вакцине против ВИЧ/СПИД.

В рамках программы определены основные направления в об-

ласти создания вакцин, к которым относятся изучение генетического разнообразия, особенностей структуры и биологических свойств отечественных изолятов ВИЧ; разработка перспективных антигенов различной природы, средств доставки и адъювантов; биологические и клинические испытания перспективных вакцин.

Следует отметить, что ни одна исследовательская работа по созданию вакцины против ВИЧ не доведена до создания эффективного препарата и его испытания на добровольцах.

Пожалуй, наиболее приблизилась к окончательному успеху фирма «Пастер Мерье Коннот» (Франция). В настоящее время проводятся клинические испытания векторной вакцины ALVAC среди ВИЧ-негативных взрослых в Африке (Уганда). ALVAC состоит из вируса *Canarypox*, генетически измененного для экспрессии белков, которые несет на себе и ВИЧ. Одним из них является поверхностный белок вируса gp120, другие два — Gag-протеин и протеаза. Во 2-й и 3-й фазах испытаний ALVAC показала хорошую безопасность и иммуногенность в исследованиях на 800 добровольцах во Франции и США. Исследование в Уганде призвано определить, является ли вакцина иммуногенной у представителей негроидной расы в такой же мере, как и у европеоидов. ALVAC основана на штаммах ВИЧ, выделенных в странах Запада. Однако, как показали ранние исследования, она может стимулировать клеточный иммунитет и к другим штаммам вирусов, распространенных в Африке.

ALVAC была разработана при поддержке ENRS Французского национального Агентства по исследованиям СПИДа. Исследование поддержано Национальным институтом аллергических и инфекционных заболеваний NIAID (США) и Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИД (UNAIDS).

## Гепатит С

Гепатит С — преимущественно хроническое заболевание печени, вызываемое одним из представителей семейства флавивирусов.

В структуре острых вирусных гепатитов у детей доля гепатита С составляет 1,5%, хронических гепатитов — 40%, а среди гепатитов, возникающих у детей с соматической патологией (гемобластозы, солидные опухоли и др.) — 50%. По официальной статистике, общая заболеваемость гепатитом С в 1994 г. составила 3,2 на 100 000 населения, в 1995 г. — 6,8, в 1997 г. — 9,1, а в 1998 г. — 11,6, то есть она увеличивалась ежегодно в арифметической прогрессии. Однако с 2002 г. заболеваемость стала снижаться и составила в 2003 г. 5,24, а в 2004 г. — 4,8. В Западной Европе и США на долю гепатита С приходится до 95% всех случаев посттрансфузионного и парентерального гепатита, кроме того, в США, например, антитела к вирусу гепатита С (ВГС) обнаруживаются у 1,4% представителей общей популяции, и у 0,1–0,7% здоровых доноров. Еще больше распространенность вируса в развивающихся странах, в отдельных популяциях Африки, Ближнего и Среднего Востока, а также Средней Азии она достигает 4–6%.





ВГС передается исключительно парентеральным путем, преимущественно с препаратами крови и в ходе различных инвазивных вмешательств, в том числе и через микротравмы, при бытовом контакте. РНК ВГС обнаружена в слюне, моче, семенной и асцитической жидкости. Факторами риска ВГС-инфекции следует считать любое внутривенное введение лекарств или наркотиков, а также гемодиализ, татуировки, пересадку органов и тканей. Описана передача ВГС при внутривенном введении интерферонов, нередко заражение происходит во время лечения зубов, при маникюре, взятии крови на исследование, гастроскопии и др. Однако у 20–30% всех больных путь передачи вируса остается неизвестным.

«Вертикальная» передача ВГС (от матери младенцу) осуществляется редко, она возможна при высоких титрах вируса у матери, или при прохождении по родовым путям в результате попадания вируссодержащего материала в поврежденные кожные покровы ребенка.

Клинические проявления острого гепатита С слабо выражены. У большинства инфицированных заболевание остается бессимптомным, желтуха возникает только у 20–30% больных, обычно с трансфузионным заражением. Более постоянными симптомами бывают вялость, недомогание, реже тошнота, рвота, субфебрильная температура, боль в животе. При манифестных формах умеренно увеличена и уплотнена печень, реже селезенка. В сыворотке крови у всех больных возрастает активность АлАт и АсАТ, возможно снижение протромбина, повышение результатов тимоловой пробы и явления диспротеинемии.

Гепатит С склонен к хронизации. Острое течение отмечается у 20% больных, у остальных формируется хронический гепатит по типу первичного. Болезнь долго остается малосимптомной или даже бессимптомной. По данным M. Tang и соавт. (1995), средний период от заражения ВГС до развития хронического гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы составил 18,4; 20,6 и 28,3 года соответственно. За время наблюдения 19 (14,5%) больных умерли от осложнений цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы.

В детском возрасте тяжелые последствия гепатита С встречаются значительно чаще, чем других форм вирусного гепатита. По нашим данным, выраженный фиброз печени выявляется у 29% больных хроническим гепатитом С, а цирроз — в 4,5%. Выраженного цирроза и фиброза не наблюдали ни у одного больного хроническим гепатитом В в аналогичные сроки.

Исследование препаратов крови на ВГС существенно не повлияло на общую заболеваемость. Более того, в последние годы обнаруживается рост числа заболевших в связи с эпидемией наркомании. Эффективно бороться с гепатитом С можно только путем вакцинопрофилактики.

**Перспективы вакцинопрофилактики**

**Современные подходы к созданию вакцины против гепатита С.**

ВГ С имеет 3 структурных гена, названных С, Е1 и Е2.

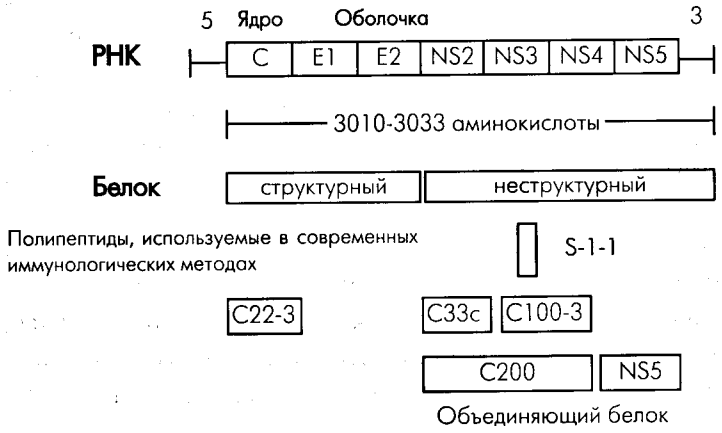



**Рис. 5.1**. Геном вируса гепатита С





Ген С кодирует сердцевинный белок (капсид), гены Е1 и Е2 кодируют белки оболочки. Сердцевинный белок имеет молекулярную массу 33 кД. Е1 и Е2 являются гликопротеинами и имеют молекулярную массу соответственно 31 и 70 кД.

Кроме структурных, вирус гепатита С имеет неструктурные гены, кодирующие неструктурные белки NS2 (23 кД), NS3 (70 кД), NS4A (8 кД), NS4B (27 кД), NS5A (58 кД), NS5B (68 кД). Не структурные белки являются полипротеинами и обладают ферментативной активностью.

Взаимодействие между белками ВГС изучено недостаточно. Известно, что белок Е1 может взаимодействовать с *core*-протеином независимо от того, связаны гены С и Е1 или разделены на различные последовательности ДНК для экспрессии в эксперименте. Исследования методом делеционного картирования показывают, что основную роль во взаимодействии *core*- и Е1-белков играют карбокситерминальные последовательности обоих протеинов, причем наиболее вероятное место взаимодействия — мембрана эндоплазматического ретикулума. Кроме того, имеются данные, что белки Е1 с Е2 и Е2 с NS2 ассоциированы дисульфидными связями.

Структура *core*-антигена неоднородна и изучена не полностью. При экспрессии *core*-белка в системе лизата стандартных кроличьих ретикулоцитов или клеток насекомых Sf9 выявляются две электрофоретические полосы 21 кД и 19 кД. Более того, удается выявить не один, а два *core*-белка с молекулярной массой 19 кД, заканчивающихся аминокислотой лейцином в позиции 179 или лейцином в позиции 182 (Lyko F. et al., 1995; Hussy P. et al., 1996). Кроме того, в некоторых изолятах ВГС определяется и третий белок с молекулярной массой 16 кД.

В основе иммунного ответа на ВГС-инфекцию может лежать взаимодействие антигенных детерминант вируса (и прежде всего его структурных белков) с Т- и В-лимфоцитами. Основной проблемой в формировании эффективного иммунного ответа организма хозяина, а также создания эффективных вакцин против гепатита С является способность ВГС «ускользать» от иммунного ответа.

Механизмы, с помощью которых ВГС избегает клеточного ответа у больных и шимпанзе с персистирующей инфекцией, не

совсем ясны, но могут включать в себя мутации эпитопов,узнаваемых цитотоксическими лимфоцитами. В связи с этим пытаются выявить аминокислотные последовательностт и создать синтетические пептиды, консервативные для всех генотипов ВГС, так как использование больших полипептидных последовательностей невозможно для больших белков.

Одним из таких пептидов является неструктурный белок NS3, состоящий из 9 аминокислот (GDFDSVIDC), занимающий позиции 1445-1454 в NS3.

K. Kurokohchi и соавт. (1995) идентифицировали и синтезировали пептид, входящий в NS3-1J белок ВГС и состоящий из последовательности 15 аминокислот (TITTGAPVTYSTYGK). Такими пептидами являются также синтетические пептиды, входящие в состав *core*-белка (PKARRPEGRTWAQPG) и оболочечного белка E2 (RPIDDFPQGWGPITY).

Однако многие стороны роли и взаимодействия вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов с эпитопами ВГС нуждаются в дальнейшем подробном изучении. D.R. Nelson и соавт. (1997) при изучении иммунного клеточного ответа CD8 цитотоксических лимфоцитов у больных хроническим гепатитом С пришли к выводу, что основная активность цитотоксических лимфоцитов по отношению к структурным и неструктурным белкам ВГС осуществляется в печени, но не в периферической крови; существует перекрестная активность цитотоксических лимфоцитов к различным генотипам вируса гепатита С, причем она проявляется в основном по отношению к ВГС-*core*-белку; пациенты с внутрипеченочной ВГС-специфической активностью цитотоксических лимфоцитов имели более низкую вирусемию и более активный воспалительный процесс в печени. К подобному выводу приходят и M.J. Koziel и соавт. (1993).

Роль CD4 (хелперов) в иммунном ответе до конца не ясна. Взаимодействие Т-хелперов с эпитопами структурных белков ВГС и прежде всего *core*-протеина определяет течение гепатита С (в том числе и самоизлечение), а также ответ на интерферонотерапию. Однако разработка этих вопросов патогенеза ВГС-инфекции находится в зачаточном состоянии.





Помимо токсических Т-лимфоцитов, важную роль в иммунном ответе играет и В-клеточное звено иммунитета. Идентифицированы и синтезированы пептиды, являющиеся эпитопами, к которым В-лимфоциты организма-хозяина вырабатывают антитела (включая IgM и IgG).

M. Sallberg и соавт. (1992) наблюдали выработку антител к 17-аминокислотной последовательности N-конца *core*-белка ВГС (MSTNPKPQRKTKRNTNR). По меньшей мере 80% пептидов вырабатывают антитела (IgM и IgG) к аминокислотной последовательности RKTKRNTN, входящей в 17-аминокислотный пептид, описанный выше. Иммунный ответ на этот пептид изучается с учетом выработки антител IgM и IgG.

Индукция вирусспецифических Т-лимфоцитов является важной частью в стратегии создания вакцин. При сравнении способности к индукции цитотоксических лимфоцитов пептида P17, входящего в NS5-регион, и C7, входящего в *core*-протеин, было выявлено, что для P17 необходима ковалентная связь с пептидом Т-хелпера (PCLUS3, содержащим кластер эпитопов для *envelope*-белка ВГС), а C7 в этом не нуждается. Однако минимальный декапептид из C7A10 сам по себе не индуцирует действие цитотоксических лимфоцитов. Т-хелперы, индуцированные PCLUS3-17 или C7, вырабатывают интерлейкин-2. Таким образом, функция хелперов поддерживается естественным эпитопом хелпера, присущим пептиду цитотоксического Т-лимфоцита (C7), или присоединением эпитопа хелпера из другого протеина, как происходит в случае P17.

Таким образом, разработка вакцин против гепатита С, представляющих собой синтетические пептиды, входящие в состав ВГС, патогенетически обоснованна и признается многими исследователями как наиболее перспективный метод специфической иммунопрофилактики ВГС-инфекции.

Кроме того, изучаются возможности выработки иммунитета против ВГС путем введения целых вирусных белков. Так, J. Harase и соавт. (1995) иммунизировали мышей *core*-протеином ВГС. Однако лишь у мышей линии BALB/c (H-2d) и C3H/He (H-2k) был получен иммунный ответ, у мышей других линий иммунизация была неэффективной.

Предпринимаются попытки создания рекомбинантных вакцин против гепатита С.

R. Ralston и соавт. (1993) сконструировали рекомбинантную вирусную вакцину, содержащую структурный регион ВГС, инфицировав клетки млекопитающих вектором (vv/HCV1-906), кодирующим С-Е1-Е2-NS2 белки ВГС. При иммунизации шимпанзе были получены титры антител лишь против Е1- и Е2-белков вируса.

Поскольку оболочечные (*envelope*) белки являются гипервариабельным регионом, для вакцинации необходимо использовать *core*-белок вируса, так как кодирующие его гены наиболее консервативны для всех генотипов ВГС. В связи с этим Y. Hitomi и соавт. (1995) попытались иммунизировать мышей линии BALB/c с помощью рекомбинантной вакцины, содержащей *core*-протеин ВГС. У большинства мышей были получены титры антител к *core*-белку вируса. Однако рекомбинантные вакцины против гепатита С нуждаются в дальнейшей разработке.

В последние 2–3 года пытаются создать ДНК-вакцины против гепатита С, в том числе отечественные. M.E. Major и соавт. (1995) использовали последовательности ДНК, кодирующие первые 58 аминокислот нуклеокапсида ВГС при вакцинации мышей линии BALB/c. Выработки антител не произошло.

В некоторых исследованиях был получен определенный эффект. T. Saito et al. (1997) создали 6 плазмид, содержащих нуклеотидные последовательности, кодирующие *core*-белок, Е1- и Е2- белки ВГС. При введении этих ДНК-содержащих плазмид мышам линии BALB/c были получены лишь антитела к core-ВГС. Подобные результаты получили и другие авторы.

Таким образом, создание эффективных вакцин против ВГС-инфекции осложняется генетической разнородностью и высокой частотой мутаций штаммов вируса. Для выработки устойчивого клеточного и гуморального иммунитета необходимо выявить и синтезировать последовательности, составляющие эпитопы вируса, наиболее консервативные и способные индуцировать перекрестный иммунный ответ. Одним из перспективных направлений в этой области является создание вакцин на основе синтетических пептидов.





## Геморрагические лихорадки

Геморрагические лихорадки (ГЛ) — группа природно-очаговых вирусных заболеваний человека, передающихся членистоногими или через контакты с зараженными животными, их экскрементами, а также с больными людьми. Известно не менее 13 самостоятельных нозологических форм ГЛ, вызываемых различными вирусами.

Симптомокомплекс ГЛ включает в себя постепенное или острое развитие общей интоксикации в течение 3 дней с возможными ремиссиями на несколько часов, а затем с внезапным быстрым ухудшением состояния на 3-й или 4-й день. Среди клинических проявлений этого критического периода наиболее яркой становится склонность к кровотечениям, особенно кожным геморрагиям, носовым кровотечениям, кровотечениям из десен, геморрагическим конъюнктивитам; внутренние кровотечения обусловливают кровавую рвоту, мелену, гематурию, метроррагию. Геморрагический синдром варьирует от легких, едва заметных петехий до тяжелых профузных кровотечений с летальным исходом.

У больных ГЛ нередко возникают кардиоваскулярный синдром, острые нарушения сосудистого тонуса вплоть до шока и коллапса (обратимого или необратимого). Могут быстро развиваться и другие проявления болезни — обезвоживание, уремия, печеночная кома, гемолиз, желтуха, ацидоз, поражение ЦНС, а также присоединиться вторичная бактериальная инфекция. Вместе с тем при каждой ГЛ можно выделить определенную органоспецифичность. Так, желтой лихорадке свойственны поражение печени и желтуха, лихорадке Денге — поражение суставов, мышц и сухожилий, лихорадке Марбурга — развитие диареи, ГЛ с почечным синдромом — поражение почек и т. д.

Заболеваемость ГЛ человека может быть как спорадической, так и эпидемической. Хотя общее число случаев ГЛ относительно невелико, их потенциальная эпидемичность, высокая летальность, особые трудности лечения и профилактики ставят перед здравоохранением непростые задачи.

Вирусные ГЛ неодинаковы по способу передачи и распространению. Некоторые ГЛ могут передаваться человеку из различных

источников, поэтому они эпидемиологически подразделяются на болезни, передаваемые членистоногими и грызунами. Для некоторых вирусов, ответственных за ГЛ, существует только один вид позвоночных животных, которые могут служить резервуаром инфекции, для других — несколько. Для некоторых болезней резервуаром возбудитля могут быть клещи (Конго-Крымская геморрагическая лихорадка), комары (геморрагическая лихорадка Денге). При лихорадках Марбурга, Эбола, Ласса инфекция может передаваться от человека человеку контактным путем.

В настоящее время отсутствуют противовирусные специфические химиопрепараты для лечения ГЛ. Исключение составляет лихорадка Ласса, при которой перспективным препаратом считают рибавирин.

Противоэпидемические мероприятия при отдельных ГЛ различны и включают меры предосторожности при контакте с больными, работе с лабораторным и секционным материалом, а также уничтожение мышевидных грызунов, комаров, москитов и клещей в местах их выплода и обитания, предупреждение загрязнения продуктов питания и водоисточников экскрементами грызунов, строгое соблюдение санитарно-противоэпидемического режима в жилых помещениях и вокруг них.

Специфическая профилактика применяется преимущественно для предупреждения желтой лихорадки и Ку-лихорадки, описанных в 3-й главе руководства. Вакцинопрофилактика остальных ГЛ находится на стадии разработки.

## Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая вирусная зооантропонозная болезнь с лихорадкой, общей интоксикацией, системным поражением мелких сосудов, тромбогеморрагическим синдромом и интерстициальным нефритом, развитием острой почечной недостаточности и высокой летальностью.

Вирус-возбудитель ГЛПС, получивший название Хантаан, относится к семейству буньявирида и выделен в отдельный род под названием «хантавирус». Этот род к настоящему времени включает не менее 14 хантавирусных серотипов. В России установлено существование 7 серотипов: Хантаан, Пуумала, Сеул, Добрава, Хабаровск, Тула, Топографов.





Описаны две клинические формы хантавирусной инфекции: ГЛПС, возбудителем которой являются вирусы Хантаан, Пуумала, Сеул и Добрава, и «хантавирусный кардиопульмональный синдром», в клинической картине которого ведущим является поражение легких (интерстициальная пневмония с отеком легких, кардиошоком) с летальным исходом в 50–60% случаев.

Хантавирусы распространены повсеместно, обнаруживаются практически во всем мире, кроме Антарктики.

На первом месте по заболеваемости ГЛПС стоит Китай, где ежегодно регистрируется приблизительно 50 000 случаев (90% общей заболеваемости ГЛПС в мире). Второе место занимает Россия, где в среднем ежегодно регистрируется 5 000–6 000 случаев. В 1997 г. в России было зарегистрировано рекордное число случаев ГЛПС — около 21 000. В среднем в России заболеваемость ГЛПС довольно сильно колеблется по годам — 1,9 на 100 000 населения в 1990 г., 14,1 — в 1997 г. и 7,14 — в 2004 г.

В Российской Федерации ГЛПС занимает ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека. С 1978 г., когда была введена официальная регистрация заболеваемости ГЛПС, по 1998 г. включительно зарегистрировано 117 538 клинически диагностированных случаев ГЛПС в 61 из 89 административных регионов России.

Региональные различия заболеваемости ГЛПС чрезвычайно велики. В 1995 и 1996 гг. наибольшая заболеваемость регистрировалась в республиках Башкортостан (соответственно 51,2 и 39,5 на 100 000 населения), Удмуртия (25,9 и 18,8), Марий-Эл (14,1 и 9,9), Мордовия (2,4 и 10,3), Чувашия (6,1 и 10,9), в Ульяновской (9,7 и 15,7) и Пензенской (9,5 и 10,3) областях. На Дальнем Востоке больше доля тяжелых форм и более выражены токсические проявления болезни.

Летальность составляет 1–3% в европейских и 15–20% в дальневосточных регионах страны.

Источником заражения людей являются главным образом дикие грызуны — хронические носители хантавирусов. Заражение

человека происходит воздушно-пылевым путем (при вдыхании высохших испражнений грызунов), а также при соприкосновении с инфицированными грызунами, хворостом, соломой и сеном. Возможно заражение человека алиментарным путем при употреблении капусты, моркови и других продуктов, загрязненных грызунами. От человека человеку инфекция не передается.

Основные подъемы заболеваемости приходятся на май–декабрь с пиками в июне-октябре. Чаще болеют мужчины (70–90% больных в возрасте от 16 до 50 лет). Дети до 14 лет составляют 5% всех больных.

Иммунитет у переболевших сохраняется пожизненно.

**Характеристика вакцинных препаратов**. В настоящее время известно несколько технологий изготовления вакцинных препаратов против ГЛПС, включая инактивированные культуральные и мозговые вакцины в Китае, Северной и Южной Корее, Японии, России, а также рекомбинантную вакцину в США. В мире существует всего 15 вакцинных препаратов против ГЛПС.

Комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации биопрепаратов из 15 известных вакцин разрешены к производству следующие.

**Hantavax** — коммерческая («Korean Green Corporation») мозговая вакцина; производится в Южной Корее на основе субстрата мозговой ткани лабораторных мышей-сосунков линии ICR, инфицированных серотипом Хантаан (штамм ROC804/105, выделенный от больного ГЛПС путем прямой инокуляции культуры клеток Vero-6). Для очистки вакцины применяются обработка протаминсульфатом, ультрацентрифугирование в градиенте плотности сахарозы и ультрафильтрация; для инактивирования вируса используют 0,05% раствор формалина и в качестве адъюванта — 0,5% раствор гидроксида алюминия. Испытания вакцины проведены на 336 добровольцах путем двукратной вакцинации с интервалом 1 мес. Согласно данным иммунофлюресценции, частота сероконверсии составила 99%.

**PMB-SEO** — мозговая вакцина, разработанная в Японии на основе субстрата мозговой ткани лабораторных мышей-сосунков, инфицированных хантавирусным серотипом Сеул (штамм B-1, выделенный от лабораторной крысы в Японии). В разведении 1:40 вакцина обеспечивала эффективную защиту против гомологичных и гетерологичных вирусов.





**GHK-SEO** — культуральная вакцина; производится в Китае на основе субстрата первичной культуры клеток почек золотистого хомячка, инфицированных хантавирусным серотипом Сеул (штамм L-99, выделенный от дикой крысы); для инактивирования вируса применяется 0,025% раствор формалина и в качестве адъюванта — 0,5% раствор гидроксида алюминия.

**MGK-HTM** — культуральная вакцина; производится в Китае на основе субстрата первичной культуры клеток почек монгольской песчанки, инфицированных хантавирусным серотипом Хантаан (штамм Z-10, выделенный от больного ГЛПС в Китае); для инактивирования вируса применяется 0,05% раствор β-пропиолактона и в качестве адъюванта — 0,5% раствор гидроксида алюминия. В испытаниях на людях доказана безопасность вакцины.

Существуют большие трудности в производстве этих вакцин из-за низкого уровня репликации вируса в клеточной культуре, а также необходимости инактивации вирусной патогенности, что ведет к потере антигенной способности возбудителя и нейтрализующей активности антител.

В настоящее время наряду с традиционными способами производства вакцин предложен молекулярный подход к созданию вакцин против ГЛПС с использованием эукариотичных вирусных векторов для экспрессирования генома вируса. Испытания на животных прошли 3 рекомбинантные (генно-инженерные) вакцины, разработанные в США.

**CMV/SEO-M-S** — рекомбинантная вакцина на основе биомолекулярной технологии конструирования генетического комплекса, который состоит из субклонированных кДНК, представляющих M- или S-сегменты РНК вируса Сеул (штамм SR-11), встроенных в геном цитомегаловируса.

**CMV/SN-M-S** — рекомбинантная вакцина на основе биомолекулярной технологии конструирования генетического комплекса, который состоит из субклонированных кДНК, представляющих M- или S-сегменты РНК вируса Син Номбре, встроенных в геном цитомегаловируса.

**Sindbis/HTN-M-S** — рекомбинантная вакцина на основе биомолекулярной технологии конструирования генетического

комплекса, который состоит из субклонированных кДНК, представляющих М- или S-сегменты РНК вируса Хантаан, встроенных в геном вируса Синдбис.

Для России требуется в основном вакцина типа **Puumala**. Работы по изготовлению такой вакцины проведены и получена **МВ-НТМ** — мозговая вакцина, разработанная сотрудниками Владивостокского НИИЭМ СО РАМН и Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова на основе субстрата мозговой ткани лабораторных мышей-сосунков, инфицированных хантавирусным серотипом Хантаан (штамм 10508, выделенный от полевой мыши в Приморском крае); для очистки вакцины применяются обработка протаминсульфатом и дифференциальное центрифугирование. Однако из-за отсутствия средств работа по производству вакцины временно приостановлена.

## Геморрагическая лихорадка Крым-Конго

Геморрагическая лихорадка Крым-Конго (син. геморрагическая лихорадка Крым-Конго-Хазер, крымско-конголезская лихорадка, среднеазиатская геморрагическая лихорадка, карахалак) — острое арбовирусное заболевание с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя (клещевая), относящееся к зоонозам с природной очаговостью. Сопровождается двухволновой лихорадкой, общей интоксикацией и выраженным геморрагическим синдромом.

Возбудитель является РНК-содержащим вирусом, относится к семейству *Bunyaviridae*, роду *Nairovirus* комплекса крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) Конго. Имеет сферическую форму и внешнюю липидсодержащую оболочку.

Резервуар и источники возбудителя — крупный и мелкий рогатый скот, мелкие грызуны, зайцы, ежи и птицы, у которых инфекция протекает бессимптомно. Вирус выделен не менее чем от 27 видов клещей из 8 родов, главным образом иксодовых. Клещи способны осуществлять трансовариальную передачу возбудителя. Период заразительности источника не установлен, клещи сохраняют вирус пожизненно, человек заразен в лихорадочный период, сопровождающийся вирусемией. Механизм передачи





возбудителя — трансмиссивный, переносчики — главным образом иксодовые клещи, мокрецы. Помимо этого, инфицирование происходит при контакте с кровью больных людей. В лабораторных условиях возможна аэрогенная передача вируса. Заболеваемость имеет сезонность с максимумом с мая по август (в период сельскохозяйственных работ).

Болезнь встречается на территории России (Астраханская, Ростовская области, Краснодарский, Ставропольский края), на Украине (Луганская, Донецкая, Херсонская области), в Крыму, республиках Закавказья, Средней Азии, Казахстане, Молдавии, Китае, Центральной Азии (Иран, Ирак, Пакистан), Индии, Греции, Болгарии, Югославии, Румынии, Венгрии, Франции, в большинстве стран Африки к югу от Сахары (Конго, Кения, Уганда, Нигерия и др.).

Естественная восприимчивость людей высокая, в 80% случаев болеют сельские жители в возрасте 20–60 лет. Летальность составляет 2–12%, при вспышках может превышать 50%. Постинфекционный иммунитет сохраняется 1–2 года.

**Характеристика вакцинных препаратов.** В Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР была создана инактивированная вакцина против КГЛ из мозга новорожденных белых мышей или новорожденных белых крыс, зараженных вирусом КГЛ.

Для осаждения балластных белков вируссодержащая мозговая суспензия обрабатывается протаминсульфатом и подвергается троекратному центрифугированию при 13 000 об/мин в течение 30 мин.

В качестве инактивирующего агента используется формалин, содержащий 38–40% формальдегида, в конечной концентрации 1:4000. Кроме того, вируссодержащая суспензия подвергается тепловой обработке при 200 °С в течение 48 ч или при 20 и 370 °С по 24 ч.

Готовая вакцина содержит следы формалина, как агента инактивации инфекционных свойств вируса и стабилизации его антигена, а также как слабого консерванта. Других консервантов и антибиотиков не содержит. Выпускается в жидкой и сухой форме. В качестве вяжущего наполнителя и стабилизатора для получе-

ния сухой вакцины используется желатиноза в конечной концентрации 1% и сахароза в конечной концентрации 7,5%. Жидкая вакцина КГЛ светло-оранжевого цвета, слегка опалесцирует. Сухая вакцина имеет вид розовато-белой пористой таблетки. После растворения пористой массы в дистиллированной воде жидкость приобретает светло-оранжевый цвет. Жидкая вакцина КГЛ выпускается во флаконах по 5–7 мл. Жидкую вакцину хранят при температуре не выше 40 °С, не допуская замораживания и оттаивания. Сухая вакцина выпускается во флаконах. Число доз и необходимый объем растворителя указаны на этикетке. Сухую вакцину следует хранить при 40 °С. После растворения вакцину можно использовать в течение 1–2 ч. Срок годности жидкой вакцины 5 мес, сухой — 1 год.

**Схема вакцинации.** Вакцинацию проводят троекратно с интервалами 1–2 нед с последующей ревакцинацией через 6–12 мес.

**Прививочные реакции.** В большинстве случаев реакций на введение вакцины против КГЛ не отмечается. Редко бывает кратковременное повышение температуры в течение первых 12 ч после инъекции, а также небольшое недомогание. Местная реакция может проявляться в виде инфильтрата, припухлости или болезненности на месте инъекции в первые 2 сут; в дальнейшем все явления исчезают.

В настоящее время вакцина в России не производится вследствие значительного снижения заболеваемости КГЛ вслед за изменением антигенной структуры вируса КГЛ.

## Геморрагическая лихорадка Эбола

Геморрагическая лихорадка Эбола — зоонозное природноочаговое высококонтагиозное вирусное заболевание с выраженным геморрагическим синдромом и тяжелым течением.

Возбудитель — вирус Эбола, относится к семейству *Filoviridae*. Вирионы плеоморфны, могут быть филаментозной и разветвленной формы. Содержат однонитевую РНК, завернутую в спиралевидный нуклеокапсидный комплекс, состоящий из 4 структурных протеинов: нуклеопротеина (NP), вирионных протеинов (VP) 35 и 30 и полимеразного (L) протеина. NP — главный структурный фосфопротеин, связывающийся с РНК, VP30 связан с





NP или РНК, транскрипция и репликация связаны с L и РНК-зависимой РНК-полимеразой, которые зависят от кофактора VP35. Рибонуклеопротеин покрыт липидной оболочкой, образующейся из клеточной мембраны и поверхностного защитного слоя, состоящего из тримеров вирусного гликопротеина (GP). Помимо этого, вирусы содержат протеины VP40 и VP24 на внутреннем участке мембраны. VP40 функционирует, как матричный протеин, функция VP24 неясна. Штаммы вирусов различаются в антигенном и биохимическом отношении.

Естественным резервуаром вируса в природе являются грызуны. Источником инфекции могут быть также обезьяны или больной человек. Заражение происходит при контакте с кровью и выделениями больного. Предполагается воздушно-пылевой механизм передачи вируса, возможна передача половым путем. Вспышки заболевания отмечались в странах Африки (Конго, Судан, Габон, Кения, Кот д'Ивуар), антитела к вирусу Эбола обнаружены также у представителей населения Камеруна, Сьерра-Леоне, Гвинеи, Сенегала, ЦАР.

Естественная восприимчивость людей высокая, не зависящая от возраста и пола. Летальность составляет 30–90%. Постинфекционный иммунитет стойкий, повторных случаев заболевания не отмечается.

**Теоретические предпосылки.** Поверхностный гликопротеин GP вируса является вероятной мишенью для протективных антител. Однако его выраженное гликозилирование создает проблему иммуногенности ключевых доменов. Вариабельность GP различных субтипов вируса ставит вопрос о создании составных вакцин. Исследования, проводившиеся с целью получения гетерологичного иммуноглобулина, показали, что сыворотки, полученные от иммунизированных живым вирусом Эбола животных, обладают высокими нейтрализующими свойствами, но дают низкие титры в ИФА, а сыворотки, полученные от иммунизированных инактивированным вирусом Эбола животных, обладают низкими нейтрализующими свойствами, но дают высокие титры в ИФА. Вестерн-блот показал, что в первом случае антитела формируются преимущественно против GP, а во втором — против протеинов вируса Эбола в количествах, коррелирующих с их пропорциями в вирио-

нах. В то же время имеются данные, что основную роль в формировании иммунитета играет клеточный иммунный ответ.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Вакцины против геморрагической лихорадки Эбола находятся на стадии разработки. Экспериментальные вакцины из убитых вирусов Эбола, проходившие испытания на животных, оказались малоэффективными, что ставит под сомнение будущее классических убитых и живых аттенуированных вакцин. В США идут работы по созданию ДНК-вакцины против вируса Эбола при помощи клонирования GP и NP-генов штамма *Zaire* 95 в плазмидах под контролем цитомегаловирусного промотера. Вакцину испытывали на мышах, причем для установления иммуногенных свойств ее вводили в разных количествах. Антитела к вирусу Эбола начинали определяться у мышей после второй и последующих вакцинаций. В дальнейшем животные были заражены адаптированным к мышам штаммом вируса Эбола, который при интраперитонеальном введении обусловливает 100% летальность. Протективный эффект вакцинации был дозозависим: после 1-й, 2-й и 3-й вакцинации 0,5 мкг ДНК серопротекция составила соответственно 20, 40 и 70%, а после 4-й и 5-й вакцинации 1,5 мкг ДНК — 100%. Протективная роль была установлена для рекомбинантных вакцинных вирусов (rVV). Морские свинки были двукратно иммунизированы rVV. Устойчивыми к последующему заражению летальными штаммами оказались те из них, которые были иммунизированы rVV, экспрессирующими мембраносвязанный GP. Животные, вакцинированные rVV, экспрессирующими другие вирусные протеины, не имели протективного иммунитета, а совместное введение двух упомянутых типов rVV приводило к ингибированию защитного эффекта первого типа вакцины rVV.

## Геморрагическая лихорадка Марбург

Геморрагическая лихорадка Марбург (лихорадка геморрагическая церкопитековая, болезнь зеленых мартышек) — острое инфекционное заболевание с тяжелым течением, высокой летальностью, геморрагическим синдромом, поражением печени, желудочно-кишечного тракта и ЦНС.

Возбудитель — вирус Марбург, относится к семейству





*Filoviridae*. Вирионы плеоморфны, могут быть филаментозной и разветвленной формы. Содержат однонитевую РНК, завернутую в спиралевидный нуклеокапсидный комплекс, состоящий из 4 структурных протеинов: нуклеопротеина (NP), вирионных протеинов (VP) 35 и 30 и полимеразного (L) протеина. NP — главный структурный фосфопротеин, связывающийся с РНК, VP30 связан с NP или РНК, транскрипция и репликация связаны с L и РНК-зависимой РНК-полимеразой, которые зависят от кофактора VP35. Рибонуклеопротеин покрыт липидной оболочкой, образующейся из клеточной мембраны и поверхностного защитного слоя, состоящего из тримеров вирусного гликопротеина (GP). Помимо этого, вирусы содержат протеины VP40 и VP24 на внутреннем участке мембраны. VP40 функционирует как матричный протеин, функция VP24 неясна. Штаммы вирусов различаются в антигенном и биохимическом отношении.

Первые вспышки заболевания возникли в 1967 г. в Марбурге и Франкфурте-на-Майне (Германия), 1 больной выявлен в Белграде (Югославия). Источником инфекции в основном служили ввезенные из Уганды африканские зеленые мартышки (25 больных, из них 7 умерли), были и вторичные заболевания (6 больных). В 1975 г. в ЮАР заболело 3 человека (источник первого случая был в Зимбабве), по 1 случаю было в 1980 и 1982 г.; 3 случая зарегистрированы в Кении. Подобные заболевания наблюдались в Судане (деревня Мариди, болезнь называли лихорадкой Мариди). Таким образом, источником возбудителя являются африканские зеленые мартышки церкопитеки и больной человек. Заражение происходит при контакте с кровью и выделениями больных людей или обезьян. Предполагается воздушный механизм передачи вируса, возможна передача половым путем.

Естественная восприимчивость людей высокая, не зависящая от возраста и пола. Летальность составляет 25%. Постинфекционный иммунитет стойкий, повторных случаев заболевания не отмечается.

Для профилактики имеют значение изоляция источника инфекции и карантинные меры. Вакцины находятся в стадии разработки. Исследователи исходят из того, что поверхностный гликопротеин (GP) вируса является вероятной мишенью для проек-

тивных антител. Вместе с тем GP различных субтипов вируса отличается высокой вариабельностью, что ставит вопрос о создании составных вакцин. Поликлональная антисыворотка или анти-GP-моноклональные мышиные антитела в эксперименте защищали неиммунных морских свинок от последующего заражения вирусом Марбург.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Экспериментальные вакцины из убитых вирусов Марбург, проходившие испытания на животных, продемонстрировали невысокую эффективность. Протективную способность в опытах на животных показала рекомбинантная вакцина на основе экспрессированного GP-антигена вируса. Другим возможным вариантом будущей вакцины может стать альфа-вирусный репликон, созданный в лабораториях армии США на основе вируса венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВВЭ). Была создана серия репликонов, каждый из которых содержал один из антигенов вируса Марбург. Иммунизация морских свинок репликонами, упакованными *in vitro* подобно вирионам ВВЭ, подтвердила, что иммунизация GP обеспечивает протективный иммунитет. Кроме того оказалось, что в сравнении с рекомбинатной GP-антигенной вакциной репликон-синтезированный GP-антиген обеспечивает большую перекрестную защиту против различных серологических вариантов вируса Марбург. Животные, иммунизированные ВВЭ-репликонами, экспрессирующими NP или VP35-антигены вируса Марбург, также приобретали протективный иммунитет, что, вероятно, доказывает роль Т-клеток в иммунном ответе, так как ни тот, ни другой антиген не находится ни на поверхности вируса, ни на поверхности инфицированных клеток, где они могли бы служить мишенью для антител.

## Геморрагическая лихорадка Денге

Геморрагическая лихорадка Денге (ГЛД) — острая вирусная болезнь с лихорадкой, интоксикацией, миалгией, артралгией, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией, геморрагическим синдромом, частым развитием шокового состояния в связи с гемодинамическими нарушениями. Относится к трансмиссивным зоонозам.

По данным ВОЗ (1996–1997), в мире ежегодно 50 млн человек





подвергаются риску инфицирования вирусом Денге с возможностью развития тяжелых форм болезни с шоком и летальным исходом. Более 500 000 людей ежегодно госпитализируются по поводу ГЛД, и у 30 000 из них заболевание заканчивается летально.

Возбудителем болезни является вирус Денге из семейства *Togaviridae* рода *Flavivirus* (арбовирус группы В). Содержит РНК с двуслойной липидной оболочкой. Известно 4 типа вируса Денге, различных в антигенном отношении, но имеющих родство с вирусами желтой лихорадки, японского и западнонильского энцефалита. Вирусы Денге размножаются в культурах клеток обезьян, хомяков и др. В сыворотке крови больных вирус при комнатной температуре сохраняется в течение 2 мес, а в высушенном виде — до 5 лет.

Заболевание регистрируется в 100 странах, преимущественно в регионах Южной и Юго-Восточной Азии, Океании, Африки, Латинской Америки, в бассейне Карибского моря. С 1970–1993 г. наблюдается значительный подъем заболеваемости в различных районах Китая, Вьетнама, Индонезии и Таиланда. Всего зарегистрировано 28 эпидемий Денге-инфекций. В 1995 г. только в странах Латинской Америки и на Карибских островах зарегистрировано 200 000 случаев заболевания.

Источником инфекции являются больной человек, обезьяны и летучие мыши. Инфекцию передают комары *Aedes aegypti*. Комар становится заразным через 8–12 дней после питания кровью источника инфекции и остается инфицированным в течение всей жизни, то есть до 3 мес. У человека после заражения одним типом вируса возникает только частичная перекрестная защита, которая от заражения другими вариантами вируса Денге не предохраняет. Более того, предыдущие заболевания ГЛД увеличивают риск развития более тяжелого варианта болезни.

Профилактика в природных очагах состоит в предупреждении заноса инфекции с помощью карантинных мероприятий, а также в своевременной изоляции заболевших и борьбе с комарами. Однако показана низкая эффективность неспецифических методов. Решающее значение могла бы иметь вакцинопрофилактика. Коммерческих препаратов пока нет, но в этом направлении ведутся интенсивные исследования. По программам ВОЗ проводятся испытания 4-компонентной (YE, JE, Denge) живой аттену-

ированной вакцины на основе клеточных культур.

Имеют перспективу работы по созданию кадидатов-вакцин с применением технологии ДНК-клонирования и экспрессии генома. Уже получены первые образцы двухвалентных кандидатов с использованием 4 вирусов — основы векторов для экспрессии вирусных антигенных детерминант (pr M, E и NS1) вирусов Денге типов 2 и 4. Показан хороший иммунный ответ при тестировании на обезьянах.

Предпринимается попытка использования вируса желтой лихорадки (арбовируса-родственника) в качестве вектора для кодирования 4 типов вируса Денге.

Рекомбинантный вариант вакцины желтой лихорадки — Денге предполагает создание иммунной защиты против обеих инфекций, которая испытана в Бразилии на животных-сосунках.

Проводятся исследования в рамках технологии генного клонирования по созданию живой аттенуированной вакцины против японского энцефалита, желтой лихорадки вирусов Денге типов 2 и 4.

ВОЗ курирует два проекта программ по созданию вакцин против ГЛД, один из которых, генеральный (глобальный), осуществляется в Женеве (Швейцария), а другой, региональный, — в Таиланде.

## Омская геморрагическая лихорадка

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) — вирусное заболевание с природной очаговостью, лихорадкой, геморрагическим синдромом, скоропроходящим поражением почек, ЦНС и легких.

Заболевание вызывает арбовирус из рода *Flavivirus* (группа В) семейства *Togaviridae*. Возбудитель относится к мелким вирусам (размер 35–40 нм), содержит РНК, при температуре 4 °С инактивируется через 29 дней, а при 56 °С — через 25 мин. В лиофилизированном состоянии может сохраняться до 4 лет.

Вирус ОГЛ высокопатогенен для ондатр, белых мышей, водяных крыс и кроликов. У обезьян после внутримозгового заражения развивается паралитическое заболевание.

Вирус удается пассировать в клеточных культурах (эмбрионы мышей, хомяка, кур и др.).





Природные очаги ОГЛ были выявлены в степных и лесостепных районах Омской, Новосибирской, Тюменской, Курганской, Оренбургской областей. Резервуаром инфекции в природных очагах являются водяная крыса, рыжая полевка, ондатра, некоторые водоплавающие млекопитающие и птицы.

Возбудитель переносится в основном иксодовыми клещами *Dermatocentor pictus* и *D. marginatus*, и, по-видимому, редко комарами при кровососании. Кроме того, заражение человека может произойти при контакте с больными животными и даже при употреблении инфицированной воды и пищи. Возбудитель не передается от человека человеку и в этом смысле он является биологическим тупиком для возбудителя.

Вакцинопрофилактика проводится по строгим эпидемиологическим показаниям взрослым и детям старше 9 мес, направляющимся в эндемичные районы.

Специфическая вакцинация людей в эндемичных районах Омской области впервые была проведена в 1948–1949 г. под руководством М.П. Чумакова. Убитую формалином вакцину из мозга инфицированных вирусом белых мышей вводили подкожно в область лопатки двукратно с интервалом 7–10 дней. Первая доза для детей и подростков до 16 лет составляла 2 мл, вторая — 3 мл, для взрослых — соответственно 3 и 5 мл. Эпидемиологический эффект вакцинации был хорошим. Среди иммунизированных в течение последующих 2 лет заболеваний ОГЛ не отмечено, а в контрольной группе заболеваемость была обычной.

При высоком риске заражения (авария в лаборатории, обнаружение присосавшегося клеща у жителя эндемичного района) проводится пассивная иммунопрофилактика.

## Клебсиеллез

Клебсиеллез — группа инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами из рода *Klebsiella*, семейства *Enterobacteriaceae*. Клебсиеллы обнаруживаются при пневмониях, инфекциях мочеполовой системы, острых желудочно-кишечных заболеваниях, различных гнойно-септических осложнениях, менингите, глазных инфекциях, анкилозирующем спондилите, полиартрите, а также при внутрибольничных ин-

фекциях. Установлена способность клебсиелл вызывать острый первичный сепсис с высокой летальностью. В настоящее время доказана этиологическая роль клебсиелл в развитии пневмоний с разрушением легочной ткани и образованием абсцессов, гангрены легких, эмпиемы плевры, сопровождающейся перикардитом с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью. Хорошо известна роль клебсиелл при пиелонефрите у детей и взрослых. Кишечная инфекция клебсиеллезной этиологии нередко протекает в тяжелой форме. Клебсиеллы могут вызывать как спорадические случаи, так и эпидемии кишечной инфекции, а также внутрибольничные заболевания, особенно среди новорожденных.

У человека заболевание чаще вызывают *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella rhinoscleromatis, Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*.

Клебсиеллы образуют эндотоксин, некоторые из них — экзотоксин. К факторам патогенности также относятся белки наружной мембраны, компоненты липополисахаридов О-антигена, К-антигены и ряд ферментов (гиалуронидаза, каталаза и летициназа).

Для предупреждения клебсиеллезной инфекции исключительное значение имеет строжайшее соблюдение санитарно-противоэпидемического режима в родильных домах, отделениях для недоношенных, в соматических и инфекционных стационарах.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Наметились различные направления по созданию препаратов для профилактики и лечения клебсиеллезов. Одни исследователи предлагали вакцины из *K. pneumoniae* в качестве специфических иммуностимуляторов, другие стремились создать неспецифические модуляторы для коррекции иммунодефицитного состояния. Последователи первого направления пошли по пути создания клебсиеллезных препаратов из цельных клеток, капсульных полисахаридов или рибосомальных вакцин. После многолетних испытаний на животных S. Cryz и соавт. (1985,1986) провели исследование на людях и получили обнадеживающие результаты. Так, на волонтерах была показана безвредность и иммуногенность вакцины из капсульного полисахарида *K. pneumoniae K1*. После подкожного введения вакцины количество специфических антител класса IgM и IgG увеличивалось в 4 раза.





Значительным препятствием для применения вакцин из капсульных антигенов является четкий типоспецифический иммунитет у привитых. Это усугубляется большим разнообразием сероваров клебсиелл, из-за чего специфическая активность монопрепаратов имеет ограниченные возможности. Создание поливалентных вакцин (20–25 сероваров) позволит сформировать иммунитет против 80% клебсиелл, выделяемых от больных.

Значительное развитие в нашей стране и за рубежом получило другое направление иммунопрофилактики и иммунотерапии — создание неспецифических модуляторов иммунологической реактивности.

С 1993 г. НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН выпускает **вакцину поликомпонентную из антигенов условно-патогенных микроорганизмов сухую для иммунотерапии (ВП-4) воспалительных хронических заболеваний органов дыхания.** Поликомпонентная вакцина включает антигенные комплексы, выделенные из стафилококка, протея, клебсиеллы пневмонии и кишечной палочки К-100 с помощью воздействия гидроксиламином или водной экстракцией, стерилизованные фильтрацией и лиофилизированные без стабилизирующих веществ.

Поликомпонентная вакцина вызывает у привитых выработку антител к клебсиелле пневмонии, стафилококку, протею и кишечной палочке, стимулирует неспецифическую резистентность, повышает устойчивость организма к перечисленным микроорганизмам и другим условно-патогенным бактериям.

Препарат предназначен для иммунотерапии больных в возрасте от 16 до 65 лет с хроническими воспалительными и обструктивными заболеваниями, для профилактики обострений и снижения тяжести заболевания.

Вакцинотерапию проводят:

- в период ремиссии во время предсезонного увеличения числа воспалительных заболеваний легких (осень, весна);
- при лечении хронических бронхитов в стадии обострения через 7–10 сут после начала традиционной терапии;
- при лечении бронхиальной астмы (инфекционно-аллергической и смешанной формы) в период ремиссии на фоне традиционной терапии;

• для профилактики ОРЗ у лиц, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями.

Иммунотерапию проводят детям в возрасте от 3 до 15 лет с инфекционно-аллергической и смешанной формой бронхиальной астмы в период ремиссии на фоне традиционной терапии, предпочтительно перед сезонным увеличением числа воспалительных заболеваний легких и ОРЗ.

Взрослым больным поликомпонентную вакцину вводят назально-подкожным и назально-оральным способом. Метод определяет врач, проводящий иммунотерапию. Иммунотерапию больным бронхиальной астмой проводит врач-аллерголог.

Препарат вводят назально с помощью пипетки, подкожно — шприцем в область нижнего угла лопатки. При оральном введении дозу вакцины набирают шприцем и переносят в ложку.

В ампулу с поликомпонентной вакциной непосредственно перед вакцинацией вносят 4 мл изотонического раствора натрия хлорида. Содержимое ампулы перемешивают. Время растворения не должно превышать 2 мин. Растворенный препарат представляет собой желтоватую слабо опалесцирующую жидкость без взвешенных частиц.

Для назального и орального применения содержимое ампулы можно растворить 4 мл кипяченой воды комнатной температуры. Ресуспендированный препарат для назального применения, хранящийся при температуре 6±2 °С, можно использовать в течение 3 сут.

Если назальное введение больной переносит без значительных реакций (повышение температуры тела не более чем на 0,5 °С) и бронхоспазма, можно переходить на подкожное или оральное введение вакцины. В случае повышения температуры более чем на 0,5 °С, обострения основного заболевания или возникновения побочных реакций введение вакцины прекращают.

При недостаточно выраженном эффекте, при отсутствии реакции на 4–5-е подкожное введение вакцины (температура не выше 37,5 °С и местная реакция не более 10 см) рекомендуется доводить курс введения вакцины до 8 инъекций дозой 0,2 мл; при оральном введении — до 10 приемов в дозе 4 мл.

При проведении вакцинотерапии не рекомендуется использование других иммуномодуляторов.





При всех методах введения вакцины возможны повышение температуры тела до субфебрильных цифр (37,1–37,6 °С), заложенность носа, кашель. При подкожном введении возможны также болезненность и гиперемия на месте инъекции диаметром до 50 мм.

Предложенную вакцину можно использовать для иммунизации доноров с целью получения иммунной плазмы, которая будет иметь большое значение при лечении тяжелых форм клебсиеллезов.

В США рекомендована к применению 24-валентная клебсиеллезная капсульная полисахаридная вакцина, включающая 8-валентную псевдомонадную О-полисахаридную конъюгированную с токсином А вакцину, как у больных, так и у доноров плазмы.

Для пассивной защиты предложен специфический клебсиеллезный иммуноглобулин, который рекомендуют применять в сочетании с антибиотиками.

## Лайма болезнь

Болезнь Лайма (боррелиоз Лайма, системный клещевой боррелиоз, хроническая мигрирующая эритема) — природно-очаговая трансмиссивная инфекционная болезнь, протекающая с эритемой, лихорадкой, поражением центральной и периферической нервной системы, сердца и крупных суставов.

Заболевание вызывает грамотрицательная подвижная спирохета *Borrelia burgdorferi*, единственная из патогенных для человека видов боррелий, передаваемых иксодовыми клещами через укус.

Естественным резервуаром боррелий являются мелкие и крупные дикие грызуны, сумчатые, олени, птицы, а также некоторые домашние животные (кошки, собаки, овцы, крупный рогатый скот), выделяющие возбудителя с мочой.

Заражение человека происходит, как правило, летом. Восприимчивость людей к боррелиозу высокая, в эндемичных районах серопозитивные лица составляют 40% населения. Болеют обычно люди активного возраста, чаще мужчины 20–50 лет, занятые работой в сельской местности, а также туристы и горожане, занимающиеся сбором грибов и ягод.

Болезнь Лайма широко распространена в умеренном климатическом поясе Европы, Азии и Северной Америки. В России эндемичными считаются обширные регионы — Северо-Западный, Уральский, Западносибирский и Дальневосточный. Эпидемиология клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита очень схожа. По ежегодной заболеваемости болезнь Лайма занимает одно из первых мест среди природно-очаговых инфекций.

Продолжительность инкубационного периода от 2 до 31 дня (в среднем 11 дней). Клиническую картину условно разделяют на 3 последовательные стадии. Первая, общеинфекционная, продолжается от 2 до 40 дней (в среднем 7 дней). Вокруг места присасывания клеща возникает кольцевидная эритема, она распространяется к периферии. Отмечаются субфебрилитет и симптомы общей интоксикации, увеличение регионарных лимфатических узлов, миалгия, арталгия, радикулит. Проявления болезни чрезвычайно индивидуальны, изменчивы, разнообразны, возможны их рецидивы. Единственным патогномоничным признаком является кольцевидная эритема (первичная и вторичная) размером от 3–5 до 15–20 см бледно-розового или ярко-красного цвета, центр которой бледнее периферии. В течение нескольких дней эритема распространяется на соседние участки кожи, ее наиболее частая локализация — голова, шея, верхняя часть грудной клетки. В зоне эритемы отмечаются инфильтрация кожи и гиперестезия.

На второй стадии, от 2-й до 21-й недели, чаще в 4–5-ю неделю болезни, возникают поражения преимущественно нервной системы и (или) сердца; серозный менингит, неврит черепных (чаще лицевого) нервов и радикулоневрит; миокардит, часто с нарушением предсердно-желудочковой проводимости, перикардит.

В третьей стадии, продолжающейся от нескольких месяцев до 10 лет и более, развиваются моноартрит (чаще коленных суставов) и полиартрит, а также хронический энцефалит и энцефаломиелит, деменция. У детей возможны задержка психического развития и ряд других симптомов, связанных с органическим поражением головного мозга. К поздним проявлениям болезни Лайма относят также хронический атрофический акродерматит и доброкачественный лимфаденоз кожи.

Для профилактики боррелиоза Лайма используют неспецифические методы (ношение защитной одежды в природных очагах, удаление клещей и др.), активные методы находятся в стадии разработки.





**Характеристика вакцинных препаратов.** За рубежом английской фирмой «ГлаксоСмитКляйн» разработана вакцина против *Borrelia burgdorferi*, представляющая собой очищенную наружную оболочку поверхностного протеина А (О SpA) возбудителя; в качестве адъюванта содержит квасцы.

Вакцина испытана на эффективность и безопасность, для чего привили несколько групп волонтеров. Вакцину вводили внутримышечно двукратно с интервалом 30 дней в дозе 10 мкг. У 96% привитых лиц установлено четырехкратное повышение титров специфических антител к возбудителю. В течение 4 мес после законченной вакцинации происходило постепенное снижение титров антител — примерно в 7 раз против максимального уровня. Однако после введения через 6 мес бустерной дозы вакцины у добровольцев титры антител быстро нарастали, приблизительно до уровня, полученного после первичной вакцинации.

У 75–100% привитых добровольцев через 12–24 ч выявлялась местная реакция в виде болезненности и умеренной припухлости, исчезавших через 72 ч. Общие реакции включали в себя лихорадку, головную боль, повышенную утомляемость, артралгии, которые исчезали через 1–3 дня.

Интенсивная разработка вакцин против болезни Лайма ведется в США под руководством NIAID с 1985 г. Был выделен боррелиозный поверхностный OspA-липопротеин, который можно использовать для создания вакцины.

В настоящее время две компании, входящие в состав NIAID и CDC, проводят широкомасштабные испытания OspA-вакцины в эндемичных районах Нью-Йорка, Новой Англии и Висконсине. Предварительные результаты свидетельствуют о безопасности и достаточной иммуногенности в небольших группах ранее не инфицированных людей, проживающих в неэндемичных регионах.

Другие исследования сосредоточены на использовании БЦЖ-вакцины и гонококкового компонента в качестве векторов для OspA-антигена. Безопасность и эффективность этих антигендоставляющих систем изучается на животных.

## Легионеллез

Легионеллез — острое инфекционное заболевание с лихорадкой, поражением легких, нередко желудочно-кишечного тракта и ЦНС.

Чаще бывает пневмоническая форма заболевания (собственно болезнь легионеров), реже оно напоминает острое респираторное заболевание без пневмонии (лихорадка Понтиак).

Возбудитель *Legionella pneumophilla* является типичным представителем рода *Legionella*. Это грамотрицательная бактерия, длиной от 2 до 30—50 мкм и шириной от 0,3 до 0,7 мкм. Выделяют 15 серологических групп. Другие виды легионелл также могут вызывать у человека разные заболевания органов дыхания.

*Legionella pneumophilla* распространена повсеместно и входит в состав микрофлоры воды естественных и искусственных водоемов, ирригационных систем. Легионеллы долго сохраняются и размножаются в водной среде, во влажной почве, образуют пленки и осадок на различных поверхностях. Местом размножения легионелл могут быть системы водоснабжения и кондиционирования воздуха, башни-градирни, душевые установки, ванны для бальнеопроцедур, медицинское оборудование для ингаляций и искусственной вентиляции легких.

Инфекция передается аспирационным путем, факторами передачи могут быть как воздух, так и вода.

Заболеваемость выше летом и осенью, регистрируются спорадические случаи или эпидемические вспышки. В России зарегистрированная заболеваемость в 2004 г. составила 0,01 на 100 000 населения.

Для предупреждения легионеллеза применяют обеззараживание воды: хлорирование, кипячение и др. При эпидемическом распространении инфекции приходится отказываться от кондиционеров и других приборов.

**Перспективы вакцинопрофилактики**. Активная профилактика пока не используется из-за отсутствия коммерческих вакцин. Перспективными в этом отношении могут оказаться живая и полисахаридная вакцины, разрабатываемые в США.

*Живая вакцина* содержит перекрестно реагирующий невирулентный аттенуированный мутант *Legionella pneumophilla*. При вакцинации аэрогенным путем у морских свинок вырабатывался





высокий титр защитных антител к дикому типу *L. pneumophilla*, а также сильный клеточно-опосредованный иммунный ответ.

В опыте на морских свинках было показано важное значение видоспецифического О-антигена (главного мембранного белка) и Н-термолабильного антигена, или общего антигена, для выработки клеточного и гуморального иммунитета против *Legionella pneumophilla*, но для развития протективного иммунитета большее значение имеет поверхностный мембранный О-антиген.

*Полисахаридная вакцина* состоит из видоспецифического О-антигена *Legionella pneumophilla*, который представляет собой очищенный поверхностный (мембранный) белок.

В настоящее время обе вакцины изучаются и проходят предклинические испытания на животных.

## Листериоз

Листериоз — острое инфекционное заболевание с лихорадкой, интоксикацией и полиморфной клинической симптоматикой. Преимущественно поражаются лимфоидные органы, печень, селезенка, ЦНС, развивается мононуклеарная реакция периферической крови.

Возбудитель болезни *Listeria monocytogenes* принадлежит к роду *Listeria*, морфологически представляет собой мелкие полиморфные палочки, грамположительные, подвижные, имеющие один или несколько жгутиков; спор и капсул не образуют.

Листерии имеют соматический О-антиген, связанный с клеточной стенкой, и жгутиковый Н-антиген. Известны 7 сероваров и ряд подтипов, наиболее часто встречаются серовары 1 и 4b. Показано, что листерии попадают в лимфоузлы, однако они не размножаются в макрофагах, с лимфой попадают в кровяное русло и с кровью заносятся в паренхиматозные органы, в которых размножаются. В местах поражения образуется милиарный узелок с некрозом в центре. Интоксикация происходит за счет продуцирования мембранотоксина с гемолитической активностью. Другие токсины у листерий пока не известны.

Листериоз широко распространен среди людей в виде субклинических и клинически выраженных форм, чаще со спорадической заболеваемостью. В России зарегистрированная заболевае-

мость листериозом в 2003 г. составила 0,04 на 100 000 населения, среди детей — 0,1 на 100 000 детского населения.

Листериоз относится к зоонозным заболеваниям с природной очаговостью. Листерии широко распространены в почве, где происходит их интенсивное размножение и накопление весной и осенью. Почва служит источником возбудителя для животных, получающих инфекцию через воду и корма, загрязненные почвой. Согласно данным ВОЗ, заражение человека листериозом происходит преимущественно алиментарным путем через зараженные продукты питания без участия животных в цикле передачи. Возбудитель обнаруживается в молоке, мясе, овощах, в морских продуктах. Листерии могут размножаться в продуктах, хранящихся в холодильниках. Человек может заразиться листериозом и любым другим путем: контактным, аэрогенным, трансмиссивным, вертикальным, интранатальным, половым. В человеческой популяции носительство листерий составляет в среднем 2,1%. Человек может быть бессимптомным носителем возбудителя, переносить латентную, стертую или клинически выраженную форму инфекции. *Listeria monocytogenes* можно выделить у людей из фекалий, мочи, спинномозговой жидкости, околоплодных вод и различных секретов.

Максимум заболеваемости листериозом приходится на весну и лето. Восприимчивость к листериям всеобщая, но для развития заболевания имеют значение факторы, снижающие иммунный статус макроорганизма. Наибольшему риску заболевания листериозом подвергаются беременные, плод и новорожденные. Врожденный листериоз генерализованный, он протекает, как сепсис.

Неспецифическая профилактика листериоза сводится к общегигиеническим, противоэпидемическим и санитарно-просветительным мероприятиям. Все беременные с неблагополучным акушерским анамнезом подлежат обследованию на листериоз с последующим лечением антибактериальными препаратами в случае обнаружения листерий.

**Перспективы вакцинопрофилактики.** В настоящее время проводятся интенсивные исследования по разработке вакцины. Показано, что защита против листериозной инфекции обусловлена Т-





клеточно-опосредованными реакциями иммунитета, вырабатываемыми на О-антиген *Listeria monocytogenes* (белок, входящий в состав клетки бактерии).

У мышей, зараженных *Listeria monocytogenes*, были идентифицированы 9 аминокислотных остатков (от 91 по 99) листериолизина-О-белка. В дальнейшем этот эпитоп был синтезирован как мини-ген и выражен в рекомбинантной вакцине (VV-list). Показано, что иммунизация мышей рекомбинантной вакциной (VV-list), несущей только 9 аминокислот бактериального патогена, может вызывать у мышей специфическую цитотоксичность Т-лимфоцитов, способную обеспечить защиту против *Listeria monocytogenes*.

## Малярия

Малярия — длительно протекающая инфекционная болезнь с периодическими приступами лихорадки, увеличением печени, селезенки и прогрессирующей анемией.

Ежегодно малярией в мире инфицируется 300 млн человек, из которых 120 млн нуждаются в медицинской помощи, а 1,1 млн умирают.

Возбудитель — малярийный плазмодий, относится к типу простейших, классу споровиков, семейству плазмодид, роду плазмодиев.

С клинической точки зрения малярию подразделяют на две основные формы. Более опасна тропическая или злокачественная (трехдневная), вызываемая *Plasmodium falciparum*. Более доброкачественная малярия, вызываемая *Plasmodium vivax* (доброкачественная трехдневная), *Plasmodium ovale* (подобная 3-дневной) и *Plasmodium malaria* (четырехдневная), может рецидивировать, а тропическая малярия обычно не возобновляется после лечения (за исключением лекарственно-устойчивых форм).

Заражение человека происходит при укусе комара, в момент которого в кровь попадает одна из промежуточных стадий развития плазмодий — спорозоиты. С током крови они попадают в гепатоциты и тканевые макрофаги, где происходит бесполое развитие паразита с образованием мерозоитов (экзоэритроцитарная шизо-

гония). При трехдневной малярии она продолжается около 8 сут, при тропической — 6 сут, при четырехдневной — 15 сут. После завершения цикла тканевого развития мерозоиты выходят в кровь и попадают в эритроциты, начинается эритроцитарный цикл развития возбудителя — эритроцитарная шизогония. Он завершается разрывом эритроцитов, в результате чего высвобождаются подвижные паразиты, которые из плазмы крови внедряются в другие эритроциты. Такой цикл может повторяться несколько раз. Продолжительность одного эритроцитарного цикла при трехдневной и тропической малярии около 2 сут, а при четырехдневной — 3 сут. После 3–4 эритроцитарных циклов в крови человека появляются женские и мужские половые клетки (гаметоциты), дальнейшее развитие которых возможно только в желудке комара, куда они попадают с кровью больного и где происходят их оплодотворение и образование из гаметоцитов гамет (половой цикл). Конечной формой полового цикла являются спорозоиты, которые проникают в гемолимфу комара, а затем в его слюнные железы. С этого момента комар становится заразным для человека.

Неспецифические методы профилактики остаются основными в борьбе с малярией. Они предполагают уничтожение комаров и лечение больных и паразитоносителей. Важнейшее место занимает химиопрофилактика.

Для специфической профилактики разрабатываются вакцины, содержащие антигены разных форм малярийного плазмодия.

Известны следующие антигены, имеющие отношение к конструированию вакцины: большой поверхностный белок спорозоита, вокругспорозоитный белок (CSP) и его главный повторяющийся эпитоп Aasn-Aala-Aasn-Pro (NANP).

NANP был первичным кандидатом для создания вакцины. Структуры возбудителя, узнаваемые защитными антителами (например NANP) или Т-лимфоцитами, можно назвать «протектопами» (*«protectopes»*).

NANP имеется во всех последовательностях *P. falciparum,* поэтому он в виде синтетического пептида или рекомбинантного протеина был использован для создания вакцины.

На первичном этапе были созданы синтетический пептид, состоявший из NANP, конъюгированного со столбнячным анатоксином (ТТ), и рекомбинантная вакцина, содержащая эпитопы NANP, NVDP и первые 32 аминокислоты, кодируемые геном резистентности к тетрациклину.





Холерный токсин был использован в качестве вектора. Изучали рекомбинантный белок, состоящий из 32 аминокислот, кодируемых тетрациклин-устоичивым геном, и 81 аминокислоту из неструктурного белка вируса гриппа А (R32NS1 81). В 1991 г. была проанализирована эффективность синтетического белка, содержащего протеин 5.1, белок *Plasmodium falciparum*, связанный с NANP. Иммунный ответ был примерно такой же, как при использовании тетрациклин-устойчивого гена R32 tet, то есть малоэффективным. Это же касается и использования синтетического белка, содержащего протеин 5.1, связанный с NANP.

При применении рекомбинантного белка NANP, связанного с вектором, в качестве которого выступала 42-аминокислотная последовательность из pre-S региона HBsAg и 226-аминокислотная последовательность HBsAg (R16HBsAg), число серопозитивных лиц было больше, но бустер-эффект оказался низок.

Рекомбинантная вакцина, представленная почти полным CS-протеином, продуцированным в клетках насекомых с использованием вектора-бакуловируса, оказалась полностью неиммуногенной.

Проводятся исследования вакцины, содержащей 2 рекомбинантных белка — полный белок CSP и 85% поверхностного антигена-мерозоита-2.

В Латинской Америке и Танзании проводятся полевые испытания синтетической вакцины, содержащей мерозоитные белки 83, 55, и 35 кД и последовательность NANP, носящую название SPf66.

Кроме повторяющихся последовательностей CSP, привлекает внимание и другая область CSP — регион II. Этот регион консервативен у различных видов *Plasmodium. In vitro* антитела против региона II подавляют инвазию спорозоитов *P. berghei* в клетки гепатоцеллюлярной карциномы.

Другой кандидат — спорозоитный поверхностный протеин 2 (SSP2). В исследовании на мышах показано, что перенесенные к ним цитотоксические Т-клетки против SSP2 оказывают протективное действие.

Пептиды из специфического антигена печеночной стадии-1 (LSA-1) являются мишенью для цитотоксических лимфоцитов и могут быть выделены у HLA-B53+ — лиц из эндемичных по малярии очагов, резистентных к тяжелой малярии.

Кандидат для вакцины против кровяной стадии плазмодия — поверхностный протеин мерозоита-1 (MSP1). Входящий в него полипептид 19 кД ингибирует *in vitro* инвазию мерозоитов в эритроциты мыши и человека.

Исследуются также белки из половых стадий плазмодиев. Это антигены 48/45 кД и 25 кД. Предполагается, что антитела к ним могут блокировать трансмиссию возбудителя.

За последние годы проводили испытания вакцин против малярии на ограниченных контингентах людей. Испытания с облученными спорозоитами в 1970-х годах обеспечили добровольцам очень хорошую защиту против малярии. У сформировавших протективный иммунитет вырабатывались антитела против спорозоитов, включая повторный регион циркумспорозоитного (CS) протеина, и антитела против антигенов, экспрессируемых печеночной стадией паразита. В ответ на введение рекомбинантного CS-протеина наблюдались Т-клеточная пролиферация, цитотоксичность и продукция цитокинов.

В исследованиях на животных CS-синтетические пептидные и рекомбинантные вакцины обусловливали иммунный ответ при введении их с мощными адъювантами. Ранние исследования с основанными на CS синтетическими пептидными и рекомбинантными вакцинами показали, что хотя протективный иммунитет развивался у большинства подопытных животных, он был невысоким. Считают, что при наличии мощных адъювантов, безопасных для человека, удастся достигнуть большей иммуногенности вакцин.

В 1990-е годы проводились исследования с вакцинами против малярии с использованием различных адъювантов. Однако добиться высокого и длительного протективного иммунитета в большинстве случаев не удалось. В начале 1997 г. исследователи из *Walter Reed Army Institute of Research* сообщили, что новая комбинированная вакцина, основанная на рекомбинантном CS-протеине и HBsAg, обеспечивает достаточно высокий уровень





иммунитета. До полевых испытаний этой вакцины потребуется еще много работы.

Другим многообещающим подходом является идентификация специфических регионов CS-протеина, которые стимулируют иммунный ответ, и встраивание этих регионов в синтетическую структуру, называемую множественным антигенным пептидом (MAP). Несколько исследовательских групп в настоящее время изучают различные MAP на предмет создания вакцин. MAP, основанные на структурах CS-протеина, вызывают выработку высоких титров антител у животных и дают бустерный эффект в случаях уже существующего специфического иммунитета. Первая фаза клинических испытаний основанной на CS MAP-вакцины против *P. falciparum* проводится в университетах Нью-Йорка и Мериленда (США).

Генетические факторы могут ограничивать иммунный ответ на вакцину. Это важно в практическом отношении, так как если потенциально способные ответить выработкой антител лица не будут в достаточной степени представлены в испытаниях, то вакцина-кандидат может быть ошибочно отвергнута как неиммуногенная. В современных испытаниях вакцин проводится предварительный скрининг добровольцев на гены, обусловливающие нормальный иммунитет.

В последние годы внимание исследователей направлено на неповторяющиеся домены CS-полипептида. Генетически консервативный регион в этих доменах вовлечен в процесс прикрепления паразита к клеткам печени. Генно-инженерный CS-полипептид с удаленным повторяющимся регионом был инкорпорирован в липосомы и в настоящий момент проходит клиническую оценку в качестве вакцины-кандидата.

Хотя усилия по созданию вакцин в прошлом были сфокусированы на аспектах гуморального иммунитета, в настоящее время возрастает число исследований роли Т-клеточного иммунитета. В дополнение к выработке антител и формированию иммунной памяти Т-клетки обусловливают цитотоксический иммунитет и индуцируют выработку цитокинов, таких, как гамма-интерферон.

CS-сенсибилизированные клоны Т-клеток были выделены из клеток лиц, вакцинированных аттенуированными паразитами.

Эти Т-клетки могут быть полезными в дальнейших исследованиях по развитию иммунного ответа. Эпитопы CS-полипептида, опознаваемые Т-хелперами так же, как и цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL), были идентифицированы и встроены в рекомбинантные вакцины-кандидаты против *P. falciparum*. Для идентификации новых компонентов вакцин-кандидатов исследователи начали использовать реверсивную иммуногенетику. Идентифицирован пептидный компонент белка печеночной стадии *P. falciparum*, который эффективно распознается цитотоксическими Т-клетками людей, резистентных к малярии.

Несколько вакцин-кандидатов против кровяной стадии *P. falciparum* проходят предклинические испытания. В исследованиях на обезьянах *Aotus* вакцины-кандидаты, основанные на С-терминальных фрагментах (массой 42 кДа и 19 кДа) большого, мерозоитного поверхностного протеина (MSP-1), вызывали выработку иммунитета. В Baylor College of Medicine (США) проводится первая фаза клинических исследований вакцины-кандидата, основанного на фрагменте MSP-1 массой 19 кДа.

Почти 10 лет назад в Колумбии были проведены исследования вакцины против кровяной стадии *Plasmodium falciparum*. Удалось отложить или подавить начало болезни. Вакцина была эффективна в 40% случаев. Подобные результаты получены в нескольких африканских исследованиях, но работа проводилась в районах с невысокой заболеваемостью малярией.

Были идентифицированы антигены половых стадий возбудителей малярии, способные вызывать иммунитет против трансмиссионно-блокирующей активности. На основе одного из них (масса 25кДа) создана дрожжевая рекомбинантная вакцина, на которую у животных вырабатывался иммунитет. В настоящее время такая вакцина против *P. falciparum*, адсорбированная на гидроокиси алюминия, проходит первую фазу клинических испытаний.

В настоящее время проводится активный поиск современных мощных и безопасных адъювантов и векторов, включая вирусные векторы.

Наиболее перспективным подходом к созданию вакцин против малярии может оказаться создание вакцин на основании





ДНК. Эти вакцины вызывают и гуморальный, и клеточный ответ. Однако в этой области не накоплен достаточный опыт. В Исследовательском институте ВМФ США проводится первая фаза испытаний ДНК-вакцины, основанной на CS.

## Парагрипп

Парагрипп — острая респираторная вирусная инфекция с умерено выраженными явлениями интоксикации и поражением слизистых оболочек верхних (ринит, фарингит) и средних дыхательных путей (ларингит, ларинготрахеит). Наиболее частым клиническим появлением парагриппа у детей раннего возраста служит синдром крупа.

Парагрипп распространен повсеместно и в межэпидемическом по гриппу периоде остается самой частой причиной острого респираторного заболевания у детей. Парагрипп часто вызывает эпидемические вспышки, особенно в детских учреждениях зимой. Спорадические случаи заболевания регистрируются в течение всего года с подъемом осенью и зимой. В общей структуре вирусных заболеваний дыхательной системы на долю парагриппа приходится от 10 до 30%.

Возбудителем инфекции является РНК-содержащий *Paramyxovirus (PIV)*, подразделяющийся на 5 серологических типов: PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4 и PIV-5. С патологией дыхательных путей связаны 4 первых серотипа вируса.

Источником инфекции является только человек с клинически выраженными и стертыми формами болезни. Заражение происходит воздушно-капельным путем.

Дети первых месяцев жизни маловосприимчивы к парагриппу из-за пассивного трансплацентарного иммунитета. Приобретенный иммунитет типоспецифичен и нестоек, в связи с чем дети переболевают парагриппом несколько раз.

Для профилактики парагриппозной инфекции имеет значение своевременная изоляция. Специфическая профилактика находится в стадии разработки.

**Перспективы вакцинопрофилактики.** Исследования ведутся в основном в США и посвящены созданию следующих препаратов:

• аттенуированная холодовая PIV-3-вакцина;
• очищенная субъединичная (химическая) вакцина, содержащая HNF-протеин;
• бычья аттенуированная вакцина;
• микроинкапсулированная вакцина (животная модель);
• живая рекомбинантная вакцина, содержащая HNF-протеин (животная модель).

Существуют антигенные субтипы вируса парагриппа, но временная и прогрессирующая изменчивость наблюдается только у HPIV-1 и HPIV-3. HPIV-4 имеет две подгруппы антигенов — A и B, основанных на определении торможения гемагглютинации (гемадсорбции) и реакции моноклональных антител. Эта антигенная изменчивость может влиять на эффективность HPIV-1 и HPIV-3 вакцин.

Одним из направлений в развитии данных вакцин является очищение главных белков наружной мембраны [гликопротеинов — фиксирующего (F) и гемагглютинин-нейраминидазы (HN)] для использования их в качестве иммуногенов в субъединице вакцины. В настоящее время применяют ионообменную хроматографию для очищения HN и F-детергент-растворимых протеинов PIV 1, 2 и 3; добавляют адъювант, фосфат алюминия. При введении вакцины у мышей образуются сывороточные специфические нейтрализующие антитела к PIV 1, 2 и 3.

Другое направление — создание живой аттенуированной парагриппозной вакцины, в том числе бычьей PIV-3 и прошедшей холодовой пассаж HPIV-3 вакцины. Клиническая оценка вакцины ср-18, холодоадаптированной, полученной холодовым пассажем JS-штамма HPIV-3, показывает, что она достаточно безопасна для взрослых, но не для детей, у которых наблюдались катаральные явления (у 2 из 4 детей, серонегативных к PIV-3). Так как ср-45 более аттенуирована, чем ср-18, безопасность, вирулентность и иммуногенность ср-45 была оценена у детей в возрасте от 6 мес до 10 лет. Вакцина ср-45 лучше переносилась тогда, когда ее вводили интраназально как серопозитивным, так и серонегативным к PIV-3 детям.

В живой бычьей вакцине PIV-3 антигены родственны HPIV-3, что подтверждено сравнительными анализами HN и F-гликопротеинов обоих вирусов и перекрестной реакцией нейтрализации. Первая фаза исследования продемонстрировала, что вакцина PIV-3 оказалась безопасной, иммуногенной, авирулентной и фенотипически стабильной у детей в возрасте от 6 до 36 мес, серонегативным к PIV-3 (I группа). Во второй фазе исследования оценивалась BPIV-3 у детей в возрасте от 2 до 6 мес (II группа). Вакцина хорошо переносилась всеми детьми, иммунный ответ выработался в 89% случаев в I группе и в 92% — во второй группе. Для повышения иммуногенности BPIV-3 вакцины у грудных детей следует провести дополнительные исследования.





Нелицензированная еще парагриппозная вакцина вполне доступна. Дальнейшая работа будет сосредоточена вокруг живой вирусной вакцины. В создании живой аттенуированной HPIV-3 вакцины поможет исследование клона генома HPIV-3, которое проводится при поддержке NIAID. Анализ инфекционного клона позволит определить мутации для аттенуированного вируса и использовать их для создания новых вакцинных штаммов.

Таким образом, возможно создание генно-инженерного HPIV-3 со специфической перестройкой вирусного генома для формирования высокоаттенуированного штамма, неспособного восстановить свой прежний генотип, и вызывающего сильный иммунный ответ, обеспечивающий высокоэффективную защиту.

## Респираторно-синцитиальная инфекция

Респираторно-синцитиальная (РС) инфекция — острое вирусное заболевание с поражением преимущественно нижних отделов дыхательных путей по типу бронхиолита, обструктивного синдрома, а также интерстициальной пневмонии, чаще у детей первого года жизни. У детей старшего возраста и взрослых это острое респираторное заболевание с бронхитом.

Заболевание распространено повсеместно, регистрируется круглогодично, вспышки часто возникают зимой и летом. По данным литературы, РС-инфекция составляет в летние месяцы около 5%, а в зимние — 10% случаев ОРЗ. Максимальный подъем заболеваемости отмечается в декабре, он предшествует эпидемии гриппа.

Возбудитель инфекции, РНК-содержащий респираторно-синцитиальный вирус, относится к группе миксовирусов, отли-

чаясь от других парамиксовирусов отсутствием гемагглютинина и нейраминидазы. Существует 3 основных эталонных штамма, имеющих общий комплементсвязывающий антиген: Лонг, Рэндалл и Шнейдер. Вирус хорошо развивается в первичных и перевиваемых клеточных линиях (клетки Hela, Hep-2 и др.), где образует синцитий и псевдогигантские клетки.

Источником инфекции является больной человек в остром периоде болезни, реже вирусоноситель. Возбудитель передается исключительно воздушно-капельным путем при прямом контакте, во время кашля, чиханья, разговора. РС-инфекция не вызывает крупных эпидемий, но может обусловить отдельные эпидемические вспышки среди детей дошкольного возраста, продолжительность которых колеблется от 3 нед до 3 мес в зависимости от величины иммунной прослойки.

Восприимчивость к РС-инфекции в различных возрастных группах неодинакова. Высоковосприимчивы дети первых месяцев жизни, включая новорожденных. Несмотря на то, что у детей до 6-месячного возраста сохраняется достаточно высокий гуморальный материнский иммунитет, они болеют не только часто, но и тяжело. Это связано с отсутствием у них специфических антител в носовом секрете (секреторных IgA), которые являются важным фактором защиты от РС-инфекции. У детей в возрасте 1–2 лет содержание антител в крови наименьшее и, по-видимому, низкий тканевой иммунитет. Самая высокая заболеваемость РС-инфекцией отмечается в этом возрасте.

Приобретенный иммунитет нестойкий, при повторных встречах с РС-вирусом дети заболевают вновь, нередко в стертой форме. По мере реинфицирования возрастает способность к выработке специфических антител, в результате чего у взрослых среднегеометрические титры антител в крови в 14 раз выше, чем у детей в возрасте до 1 года. Считается, что гуморальный приобретенный иммунитет сохраняется пожизненно.

Для профилактики РС-инфекции имеют значение ранняя изоляция заболевших, предотвращение загрязнения секретом дыхательных путей, тщательное мытье рук. Активная профилактика находится в стадии разработки.

**Перспективы вакцинопрофилактики.** В связи с постоянством





антигенной структуры РС-вируса можно было предполагать достаточную гарантию для создания эффективных вакцин. Однако испытания убитых вакцин в США не дали положительных результатов. Вакцинированные дети старше 2 лет заболевали этой инфекцией с такой же частотой, как и невакцинированные, а дети до 2 лет болели даже чаще и тяжелее, чем в контрольной группе. В настоящее время в США продолжают изучать живую аттенуированную вакцину и инактивированную очищенную вакцину, содержащую F-протеин.

Высказывается мнение, что вакцинация против РС-инфекции найдет применение по клиническим показаниям у новорожденных и детей 1–2 лет. Не исключено, что будут созданы комбинированные вакцины против РС-инфекции, гриппа, парагриппа, аденовирусной инфекции и появится реальная возможность с помощью нескольких инъекций предотвращать большинство вирусных заболеваний дыхательных путей.

РС-инфекция, вызывающая у детей 1-го года жизни тяжелый обструктивный бронхит и бронхиолит, может стать причиной смерти. Имеются данные о том, что массовое применение вакцины от РС-инфекции спасет не менее 500 000 детских жизней ежегодно.

## Сифилис

Сифилис — общее инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, протекающее хронически и волнообразно, поражающее все органы и системы, передающееся преимущественно половым путем, а также по наследству.

Выделяют *приобретенный* и *врожденный* сифилис. При приобретенном сифилисе различают 3 стадии. При первичном сифилисе у детей наблюдается образование одной или нескольких безболезненных язв на коже и слизистых оболочках половых органов, реже на любом другом участке. Вторая стадия обычно сопровождается папуло-сквamатозной сыпью на коже и слизистых оболочках, лихорадкой, слабостью, лимаденитом, спленомегалией, ангиной, артралгией, очаговым или диффузным выпадением волос, нарушением пигментации кожи. Возможны также менингит, миокардит, увеит, периостит и другие поражения органов и систем. Третья стадия с поражением сердечно-сосудистой систе-

мы (сифилитический аортит, перикардит и др.) и нервной системы (гуммы головного и спинного мозга с развитием менингоэнцефалита, гемипарезов и др.) у детей практически не встречается.

Врожденный сифилис может быть ранним (до 2 лет) и поздним (после 2 лет). При раннем врожденном сифилисе возможно мертворождение или рождение ребенка с полиорганной патологией (специфическая пневмония, пузырчатка, хориоретинит, поражение трубчатых костей, ЦНС и др.).

Врожденный сифилис проявляется триадой Гетчинсона: кератит, лабиринтная глухота и «гетчинсоновские» зубы, а также саблевидная голень и седловидная деформация носа. В процесс закономерно вовлекаются ЦНС, кости, кожа и хрящи.

Сифилис — широко распространенное заболевание. С 1990 г. заболеваемость сифилисом взрослого населения постепенно возрастает, а в последние 2 года она стала эпидемической. Ежегодно вновь заболевает от 300 000 до 500 000 человек. За этим не мог не последовать рост заболеваемости врожденным сифилисом. По данным отдела статистики МЗ РФ, в 1992 г. в России зарегистрирован 31 случай врожденного сифилиса, в 1993 г. — 46, в 1994 г. — 118, в 1995 г. — 221, в 1996 г. — 469, в 1997 г. — 714.

Восприимчивость человека к сифилису высокая. Приобретенный иммунитет характеризуется защитными клеточными реакциями, способствующими фиксации трепонем и образованию гранулем, но не элиминации возбудителя из организма. Развивается инфекционная аллергия, которую можно выявить внутрикожным введением убитой взвеси тканевых трепонем. На высоте иммунного ответа трепонемы образуют цисты, обычно в стенке кровеносных сосудов. Болезнь переходит в стадию ремиссии. Снижение напряженности иммунитета сопровождается возвратом возбудителя в вегетативную стадию, его размножением, следствием чего становятся рецидивы болезни.

Антитела, образующиеся на антигенные комплексы, не обладают защитными свойствами. Перенесенное заболевание не оставляет невосприимчивости. После излечения возможно повторное заболевание при реинфекции.

В профилактике сифилиса большое место отводится нравственному и гигиеническому воспитанию, санитарному просвещению, разъяснению опасности беспорядочных половых связей, раннему выявлению и лечению больных, широкому обследованию предполагаемых источников заражения, а также личной профилактике — применению средств, защищающих кожу и слизистые оболочки от проникновения возбудителя при половом контакте. Для предупреждения сифилиса у детей решающее значение имеют выявление и лечение больных женщин до и во время беременности. Новорожденным, матери которых не лечились или лечились недостаточно, проводится профилактическое лечение антибиотиками по схемам, утвержденным МЗ РФ.





**Перспективы вакцинопрофилактики**. Специфическая профилактика сифилиса пока не применяется в связи с отсутствием эффективных вакцин, хотя экспериментальные работы на животных начаты еще в конце XIX века. Только в 60-х годах прошлого столетия впервые появились сообщения, что после иммунизации кроликов трепонемальными вакцинами удалось получить защиту от последующего заражения взвесью патогенной бледной трепонемы. Так, Metzger и соавт. (1968, 1969) применяли вакцину, полученную путем выдерживания взвеси трепонем в термостате и в холодильнике при 4 °С или обработки пенициллином, и получили удовлетворительные результаты. При проверке этих данных Н.М. Овчинников и соавт. не смогли их подтвердить. Miller и соавт. (1963, 1967) иммунизировали кроликов взвесью трепонем, обработанных гамма-радиацией. Вакцина вводилась 1–2 раза в неделю в течение 12, 24 или 37 нед. Частичная защита была получена при введении вакцины на протяжении 24 нед, а при иммунизации в течение 37 нед отмечена полная защита кроликов от последующего заражения. Сведения о невосприимчивости после иммунизации трепонемальными вакцинами противоречивы. Методы приготовления вакцины сложны, непригодны для применения на практике и небезопасны. Сроки иммунизации весьма длительны и также неприемлемы для практических целей.

В настоящее время в стадии разработки находятся две БЦЖ-векторные вакцины, одна из которых в качестве иммунизирующего антигена содержит поверхностный липопротеин, другая — фибронектин (антиидиотипический) трепонемы паллидум.

## Стрептококковая инфекция

Группу многочисленных заболеваний, вызываемых различными стрептококками, называют стрептококковой инфекцией, распространенность которой во всех странах мира чрезвычайно высока, в связи с чем в структуре инфекционной патологии ей принадлежит первое место. Восприимчивость населения, особенно детского, к этой инфекции высокая.

Различают 21 серогруппу стрептококков, обозначаемых буквами латинского алфавита: A, B, C, D, E и т. д. до U. В патологии человека наиболее известна роль первых 5 групп стрептококков. Ведущая роль в развитии инфекции от легких до генерализованных форм отводилась и отводится β-гемолитическому стрептококку (*Str. pyogenes*) группы А, насчитывающей более 80 сероваров. Однако в последние годы, особенно в родильных домах, заметно увеличилась заболеваемость стрептококковой инфекцией среди новорожденных, обусловленной возбудителями из групп B (*Str. agalaetia*), C (*Str. equisimilis*), D (*Str. faecalis*), что при внутриутробном заражении может привести к врожденной стрептококковой инфекции, небезопасной для плода.

Клинические формы стрептококковой инфекции разнообразны и зависят от вида возбудителя. Так, β-гемолитический стрептококк группы А у людей любого возраста, а у детей преимущественно старше 3 лет, вызывает: скарлатину, ангину, рожу, лимфаденит, отит, флегмону кожи и подкожной клетчатки, сепсис, ревматизм, гломерулонефрит. К стрептококку группы В особенно чувствительны новорожденные и дети раннего возраста, у которых с наибольшей частотой отмечаются стрептодермия, ринит, назофарингит, отит, остеомиелит, лимфаденит, септикопиемия, менингит.

Стрептококки группы С вызывают сепсис, эндокардит, менингит, остеомиелит у новорожденных и родильниц; группы D — кишечную инфекцию, патологию мочевой системы, сепсис, менингит у новорожденных и детей раннего возраста. Глубокое воспаление слизистой оболочки ротовой полости и дыхательных путей вызывают стрептококки группы Е.

Тяжесть стрептококковой инфекции зависит и от возраста заболевшего. Чем моложе ребенок, тем вероятнее генерализация процесса, особенно часто это наблюдается у новорожденных.





Стрептококковая инфекция передается воздушно-капельным и контактно-бытовым путем. Источником инфекции является больной с любой клинической формой стрептококковой инфекции. Иммунитет после перенесенной инфекции типоспецифический, а у переболевшего скарлатиной — и антитоксический.

Лица, перенесшие скарлатину, обычно приобретают стойкий антитоксический иммунитет, общий для всех типов β-гемолитического стрептококка (более 80 сероваров), и типоспецифический антимикробный. Перенесшие скарлатину при инфицировании другим типом стрептококка могут заболеть, например, ангиной, рожей или другой клинической формой стрептококковой инфекции и практически не болеют скарлатиной повторно.

Попытки отечественных и зарубежных исследователей защитить население, особенно детское, от стрептококковой инфекции на протяжении XX столетия не увенчались полным успехом.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Первая стрептококковая вакцина была предложена в России Г.Н. Габричевским еще в 1905 г., затем С.И. Златогоров (1906) предложил комбинированную вакцину, состоящую из стрептококка и его токсина, супруги Дик — фильтрат культуры стрептококка, Цингер (1925) и Парк (1926) — возрастающие дозы токсина; В.В. Павлов (1940) — токсин, очищенный сульфатом магния, А.Г. Григорьев (1947) — токсин, очищенный гидроокисью алюминия. В 1955 г. П.В. Павлов и Л.Б. Балаян опробовали на животных ассоциированный препарат (очищенный танином скарлатинозный токсин и очищенный дифтерийный анатоксин) и получили высокие титры антител против скарлатины и дифтерии.

Спустя 4 года П. В. Павлов и соавт. испытали на животных ассоциированную скарлатинозно-дифтерийно-коклюшную вакцину, несколько позже в этот «коктейль» был добавлен столбнячный анатоксин (АскКДСТ-вакцина), которая была применена детям в возрасте 5–6 мес. Вакцину вводили внутримышечно в дозе 0,5 мл троекратно с интервалом 30–40 дней. Контрольную группу составили дети, иммунизированные только вакциной АКДС. После законченной иммунизации АскКДСТ заболеваемость скарлатиной у привитых была в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. По данным авторов, введение скарлатинозного токсина в вакцину

АКДС привело к увеличению побочных эффектов: общие и местные реакции у детей, получивших АскКДСТ, отмечены в 21,6% случаев, а в контрольной группе — лишь в 7%. Ни одна из предложенных вакцин не нашла широкого применения из-за реактогенности и невысокой эффективности.

Однако работы по созданию стрептококковой вакцины были продолжены. В 1976 г. В. Келлер и соавт. испытали на обезьянах М-протеиновую вакцину, приготовленную из β-гемолитического стрептококка группы А серологических типов 1, 12, 19. Было показано, что эта вакцина безвредна, хорошо переносится животными, но вырабатывается типоспецифический иммунитет. По данным авторов, наиболее иммуногенной оказалась М-протеиновая вакцина из стрептококка типа 1, ее рекомендуется вводить четырехкратно с 30-дневным интервалом.

В настоящее время предпринимаются попытки создать антимикробные синтетические вакцины пептидной природы. В качестве протективного антигена предлагают типоспецифический белок М (протеин М), входящий в состав оболочки стрептококка. Созданный таким образом препарат вызывал хороший иммунный ответ у животных. M. Jolivet и соавт. (1987) объединили четные синтетические детерминанты: 34-членный пептид из белка М стрептококка, 18-членный пептид из дифтерийного токсина, 22-членный пептид из белка вируса гепатита В, 26-членный пептид из белка спорозоита малярийного плазмодия. Этот препарат вводили мышам и в присутствии синтетического адъюванта мурабутида отмечали у них высокий уровень антител ко всем детерминантам. Возможно, что в результате этих работ будет создана вакцина и против скарлатины. Главным препятствием на пути создания такой вакцины является циркуляция разных сероваров стрептококка в различных географических зонах. Вакцина, изготовленная в одной стране, скорее всего, будет малопригодной для другой, где могут циркулировать принципиально отличные штаммы стрептококков. Попытки создать поливалентную стрептококковую вакцину пока не увенчались успехом.

В 1998 г. американские исследователи обобщили результаты испытания на людях и животных нескольких видов стрептококковых вакцин (группы А и В).





Для активной иммунизации с целью профилактики стрептококковых инфекций группы А опробовали вакцины из высокоочищенного М-протеина стрептококка, ассоциированную вакцину (М-протеин, С5-пептидаза и цистеин-протеаза), синтетическую или рекомбинантную вакцину, содержащую фрагменты пептидов М-протеина стрептококка.

На введение этих вакцин парентерально, внутрь или интраназально у иммунизированных людей и животных отмечалась выработка антител IgG и IgA.

В 1980 г. в США для профилактики стрептококковых инфекций группы В у новорожденных была применена полисахаридная вакцина стрептококка типа 3 группы В у небольшого числа беременных в III триместре. Антитела к данному типу вакцины были обнаружены лишь в 63% случаев. Для улучшения иммуногенных свойств этой вакцины полисахариды были объединены с белком нескольких типов стрептококка (Ia, Ib, II, III и V). Эта вакцина была иммуногенна и нереактогенна.

Полисахаридно-белковая вакцина стрептококка типа 3, вводимая мышам, защитила новорожденное потомство от стрептококковой инфекции, обусловленной этим видом возбудителя.

Исследования по улучшению иммунологических свойств и уменьшению реактогенности вакцин, используемых для профилактики стрептококковых инфекций групп А и В, продолжаются.

## Токсоплазмоз

Токсоплазмоз — паразитарная болезнь с хроническим течением с поражением нервной системы, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, частым поражением мышц, миокарда и глаз. Различают врожденный и приобретенный токсоплазмоз.

При врожденном токсоплазмозе возможно мертворождение или смерть ребенка сразу после рождения. В других случаях дети рождаются с макулопапулезной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, желтухой, тромбоцитопенией, возможны также гидроцефалия, микрогирия, хориоретинит, судороги вследствие внутриутробного менингоэнцефалита. При компьютерной томографии или рентгенографии черепа

иногда выявляют церебральные кальцификаты. Латентный врожденный токсоплазмоз может проявляться через несколько месяцев или через много лет после рождения. Исходами врожденного токсоплазмоза часто бывают умственная отсталость, ухудшение зрения, слуха до полной слепоты и глухоты.

Приобретенный токсоплазмоз чаще остается бессимптомным, но иногда развиваются клинические проявления в виде слабости, лихорадки, ангины, миалгии, и особенно лимфаденопатии; реже встречаются макулопапулезная сыпь и гепатоспленомегалия. Клиническое течение относительно легкое с самопроизвольным излечением, но у лиц с иммунодефицитом заболевание обычно принимает хроническое течение с поражением ЦНС вплоть до очаговых абсцессов и продуктивного энцефалита, а также с развитием миокардитов и пневмоний.

Возбудитель заболевания — *Toxoplasma gondii*, облигатный внутриклеточный паразит, способный размножаться как половым, так и бесполым путем. Половой цикл размножения происходит в кишечнике кошки — окончательного хозяина. Через 2–4 нед после заражения кошки с фекалиями выделяют ооцисты, которые созревают во внешней среде в течение 24–48 ч и при оральном заражении вызывают заболевание у различных домашних животных (овцы, свиньи и др.). Человек заражается при употреблении плохо прожаренного мяса или при заглатывании спорообразующих ооцист. Заражение человека может происходить также трансплацентарным, и даже парентеральным путем с препаратами крови и при трансплантации органов.

Токсоплазмоз — широко распространенное заболевание. В северных странах инфицированность населения составляет 4–11%, а в тропических странах достигает 64–68%. В среднем токсоплазмозом заражено 20–30% населения мира. В США инфицировано от 5 до 30% людей в возрасте 10–19 лет и от 10 до 67% людей старше 50 лет, в странах СНГ инфицировано около 30% населения. Общее число инфицированных во всем мире составляет не менее 500 млн. В настоящее время токсоплазмоз — самое распространенное врожденное паразитарное заболевание, представляющее серьезную угрозу для плода. Передавать возбудителя своему потомству могут только женщины с острой первичной паразитарной





инвазией. Реактивации латентной инвазии во время беременности не происходит. В Европе и Северной Америке первичный токсоплазмоз во время беременности переносят 0,5–1% женщин, предполагается, что в 40% случаев токсоплазмоз передается плоду. Несмотря на инфицирование, в $^1/_2$–$^2/_3$ случаев рождаются нормальные дети, у которых на инвазию указывает только повышенный уровень IgM в пуповинной крови. В Западной Европе на 1000 новорожденных приходится 5–8 детей с врожденным токсоплазмозом. В США ежегодно рождается около 3 000 детей с врожденным токсоплазмозом. Особенно опасен токсоплазмоз для ВИЧ-инфицированных. У таких больных развиваются генерализованные формы болезни. Показано, что 25–80% менингоэнцефалитов у ВИЧ-инфицированных имеют токсоплазменную этиологию. ВОЗ считает разработку эффективных токсоплазмозных вакцин первостепенной задачей здравоохранения.

**Механизм естественного саногенеза**. При заражении токсоплазмами происходит интенсивная выработка специфических антител IgM и IgG. Антитела начинают появляться через 3–5 сут от заражения, их титр нарастает в течение 1–2 нед, достигает максимума на высоте инфекционного процесса и падает при переходе в хроническую стадию. В начальной стадии инфекционного процесса появляются антитела IgM, их максимальное количество достигается на 2–3-й неделе после заражения, в среднем через 4 мес они уже не обнаруживаются. Появление приходящих им на смену антител IgG говорит о снижении активности инфекционного процесса и переходе инфекции в хроническую форму. Однако динамика антителообразования не коррелирует с устойчивостью организма к токсоплазмам. Внутриклеточные паразиты разрушаются *in situ* посредством активизации макрофагов, регулируемой системой Т-клеток. Внеклеточно расположенные паразиты покрываются антителами, что может приводить к комплементзависимому цитолизу, опсонизации и поглощению фагоцитами, реакциями антителозависимой цитотоксичности. Формируется гиперчувствительность замедленного типа. Клеточный иммунитет проявляется фагоцитозом. Незавершенный тип фагоцитоза отмечается у восприимчивых животных при остром токсоплазмозе. Завершенный фагоцитоз оп-

ределяется в организме маловосприимчивых животных в подострой и хронической стадиях процесса. Токсоплазмы образуют непроницаемые для антител и клеток иммунной системы тканевые цисты. Количество сформировавшихся цист зависит от функции $CD8^+$ Т-лимфоцитов, эффекторные функции которых в свою очередь зависят от концентрации в перипаразитарном пространстве гамма- и альфа-интерферона. Цисты токсоплазм являются постоянным антигенным стимулом, поддерживающим выработку антител. При токсоплазмозе происодит так называемая премуниция (нестерильный иммунитет) — персистенция паразитов в течение всей жизни хозяина с развитием резистентности к реинфекции. Паразиты сохраняются в тканевых цистах в дремлющем состоянии и не делятся. Обострение токсоплазмозного процесса вызывает освобождение возбудителя из цист в результате разрыва их оболочки.

**Перспективы вакцинопрофилактики**. Основные трудности при создании вакцинных препаратов при токсоплазмозе заключаются в свойственной паразитам антигенной изменчивости в ходе жизненного цикла, а также в преобладании клеточных механизмов над гуморальными при формировании иммунитета. Тем не менее, возможность создания эффективных вакцин была продемонстрирована в ходе экспериментов по иммунизации мышей живыми, аттенуированными посредством температурной обработки паразитами (штамм ts-4, выращенный *in vitro* при 40 °С). Вакцинация в дальнейшем предохраняла животных от заболевания, но не от заражения и формирования цист. Проводились испытания по иммунизации овец вакцинным овечьим штаммом S48. В эфферентной лимфе, оттекающей от места инокуляции вакцины, при первичной инфекции гамма-интерферон появляется через 5 дней от заражения и сохраняется 6–9 дней, а при вторичной инфекции появляется в течение 24 ч, сохраняясь в течение 4–5 сут. Живой аттенуированный штамм Т-263, подвергнутый криоконсервации, используется для создания вакцин для иммунизации кошек. Проводились опыты по иммунизации овец комплексом объединенных антигенов *Toxoplasma gondii*. Вакцину вводили двукратно с 6-недельным интервалом. После первого введения вакцины уровень антител IgM и IgG оказался низким.





После второго введения вакцины были высокие титры IgG и не регистрировались IgM. Иммуноблоттинг показал, что первыми появились антитела против p30 антигена токсоплазм, следом за ними антитела против p22-антигена и других антигенов, вероятно, имеющих мембранное происхождение. Другим вариантом вакцины может быть создание клонированного главного поверхностного антигена (p30) токсоплазм. Очищенный нативный паразитарный антиген p30 в настоящее время проходит испытание на лабораторных животных.

## Хламидиозы

Хламидиозы — группа антропозоонозных и зоонозных инфекционных заболеваний, обусловленных возбудителями рода *Chlamydia*. При хламидиозах возникают гранулематозное поражение слизистых оболочек глаза, дыхательных путей, мочеполовой системы, регионарных лимфатических узлов, суставов, печени и селезенки, а также вовлечение в патологический процесс других внутренних органов.

К хламидиозам относятся орнитоз (пситтакоз), трахома и паратрахома, респираторный хламидиоз (конъюнктивит, аденоидит, тонзиллит, круп, бронхит, бронхиолит), пневмохламидиоз (острая и хроническая формы), урогенитальный хламидиоз (эпидидимит, цервицит, уретрит, цистит, эндометрит, вульвовагинит, сальпингит), болезнь Рейтера, врожденный хламидиоз и др.

Возбудители этих заболеваний — хламидии (гальпровии, бедсонии, неориккетсии, миогаванеллы и др.) — объединены в одну таксономическую группу с риккетсиями на основании характерного для них абсолютного внутриклеточного паразитизма.

По морфологическим признакам хламидии — мелкие грамотрицательные кокки. Малые размеры, невозможность культивирования на искусственных питательных средах и способность к облигатному паразитированию сближают хламидии с вирусами. Однако они существенно отличаются от вирусов наличием клеточной оболочки, ядра без мембраны, двух нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), а также способностью размножаться делением и чувствительностью к антибиотикам.

Указанные особенности морфологического строения, а также существование хламидий в инфекционной (элементарные тельца) и неинфекционной (инициальные тельца) формах, обусловливают многообразие клинических форм с развитием острых, хронических, латентных, а также локализованных и генерализованных заболеваний у человека.

Формирование хронического процесса при хламидиозе способствует длительной персистенции возбудителя в эпителиальных клетках, которая приводит к нарушениям иммунитета.

Род хламидий включает 3 вида, патогенных для человека: *Ch. psittaci*, *Ch. trachomatis* и *Ch. pneumoniae*. Все 3 вида имеют антигенное родство, что выявляется перекрестными положительными серологическими реакциями. Использование в последние годы новых иммунологических методов исследования позволило выделить несколько (15 и более) серологических вариантов *Ch. trachomatis* и других видов хламидий. Есть указания на связь отдельных сероваров хламидий с определенными клиническими формами заболевания.

Хламидиозы распространены достаточно широко во многих странах мира. По данным статистики ВОЗ (1993–1996), ежегодно регистрируется от 35 до 65% больных хламидийной инфекцией среди всех воспалительных заболеваний мочеполовой системы у взрослых. У 35% беременных, больных хламидиозом, рождаются дети с выраженной клиникой данной инфекции. У 75% больных бронхиальной астмой были выявлены маркеры хламидийной инфекции. В России нет достаточно полной регистрации всех заболеваний, относящихся к группе хламидиозов, а в США, например, регистрируется более 3 млн случаев только урогенитального хламидиоза. Большое распространение имеют заболевания, вызываемые хламидиями, полученными от домашних и диких птиц и животных.

Заражение человека хламидиями происходит воздушно-капельным, половым, контактно-бытовым путем, возможно алиментарное заражение через продукты животноводства.

**Теоретические предпосылки.** Восприимчивость людей к хламидиозу очень высокая, иммунитет типоспецифический и нестойкий. У большинства заразившихся возникает латентная инфекция, которую обнаруживают случайно при диагностическом обследовании. Исследования, проведенные в 1995 г. в Великобритании, показали, что 90% людей, инфицированных хламидиями, не имеют клинических признаков болезни. В развивающихся странах хламидиями инфицировано от 40 до 60% населения.





**Перспективы вакцинопрофилактики.** Распространенность заболевания среди населения, разнообразие клинических форм, а также возможность возникновения хронических форм заболевания с тяжелым последствиями требуют создания вакцинных препаратов. Моделирование хламидийной инфекции на компьютере (США, 1995) показало, что даже наименее эффективная вакцинация населения уменьшит распространенность хламидийной инфекции.

В 1995–1998 гг. в ряде стран мира разрабатываются хламидийные вакцины, которые пока проходят испытания на животных. В основе хламидийных вакцин лежит использование основного внешнего белка мембраны в качестве антигена (США, 1996). Материал получают из инфицированного материала от больных, затем производят очистку белка мембраны (MOMP) и липополисахарида (LPS) путем электрофореза и хроматографии. Эксперименты на мышах подтверждают эффективность вакцинации MOMP, которая защищала животных от смерти, а LPS не защищала. Таким образом, основой вакцины может стать MOMP — внешний мембранный белок.

Аналогичные исследования, проведенные в Испании (1997), Франции (1996), США (1996–1998), Великобритании (1995, 1998), Бразилии (1995), Канаде (1997) также свидетельствуют об эффективности хламидийной вакцины, содержащей MOMP.

В настоящее время основные усилия направлены на создание полинуклеотидных вакцин, имеющих в основе мембранный белок. Проводятся испытания этих вакцин на животных. Предварительные данные демонстрируют способность этой вакцины индуцировать специфический иммунный ответ у мышей, свиней, приматов.

В перспективе планируется начать вакцинацию детей с периода новорожденности против хламидиоза к 2000 г.

## Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (цитомегалия, вирусная болезнь слюнных желез, инклюзионная цитомегалия, болезнь с включениями и др.) — широко распространенное вирусное заболевание, преимущественно в субклинических и инаппарантных формах. Поражает плод, новорожденного и детей раннего возраста. Клинические проявления врожденной и приобретенной ЦМВ-инфекции весьма многообразны: от острого локального поражения слюнных желез до развития генерализованной формы с вовлечением в процесс висцеральных органов и ЦНС.

Цитомегалия представляет серьезную проблему медицины и занимает существенное место в патологии человека, поскольку относится к оппортунистическим инфекциям и возникает при часто встречающихся в последнее время первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях.

Согласно статистическим данным, в США около 40–80% населения поражено латентной ЦМВ-инфекцией. Это самая распространенная внутриутробная инфекция у человека. Во время беременности заражается около 40 000 детей ежегодно, из них от 7 500 до 10 000 имеют тяжелые последствия — прогрессирующую глухоту, задержку умственного развития. ЦМВ является ведущей причиной поражений головного мозга у детей и, возможно, снижения слуха.

ЦМВ-инфекция нередко возникает при массивных переливаниях крови и трансплантации органов. Спустя 1–4 мес после трансплантации у трети больных развивается ЦМВ-инфекция. Чаще ЦМВ-инфекция возникает при трансплантации костного мозга, сердца и печени. Обычно у больного развивается интерстициальная пневмония, но наиболее серьезную проблему представляют гепатит, нефрит, энцефалит, депрессия костного мозга и развитие бактериальной и грибковой инфекции. У 15% больных после трансплантации костного мозга возникает ЦМВ-пневмония, которая без лечения приводит к смерти в 80% случаев. Активная ЦМВ-инфекция встречается у 20–60% перенесших трансплантацию печени. ЦМВ-ретиниты составляют 6–15% у ВИЧ-инфицированных, а ЦМВ-энтероколиты — 2,5%.





Возбудитель цитомегалии — ЦМВ — относится к многочисленному семейству герпетических вирусов. ЦМВ имеет крупный ДНК-геном, способность к репликации без повреждения клетки, небольшую цитопатогенность в культуре ткани, сравнительно низкую вирулентность; резкому подавлению клеточного иммунитета. Вирус термолабилен, инактивируется при температуре 56 °С и при замораживании, но хорошо сохраняется при комнатной температуре, обладает строгой видовой специфичностью, нечувствителен к действию интерферона и антибактериальных препаратов. В настоящее время выделены 4 варианта ЦМВ. При размножении в клетке вирус дает цитомегалический эффект с образованием характерных включений в ядре («совиный глаз»). Вирус имеет тропизм к ткани слюнных желез.

Источником возбудителя является человек (больной с любой формой болезни или вирусоноситель), который содержит ЦМВ в крови, моче, слюне, цервикальном и вагинальном секретах, слезной жидкости, сперме, амниотической и спинномозговой жидкости, грудном молоке, отделяемом из носоглотки, фекалиях, а также в органах и тканях, которые могут использоваться для трансплантации. Существует несколько механизмов передачи инфекции: трансплацентарный, гематогенный, контактно-бытовой, фекально-оральный, аэрогенный.

Вирус персистируст в организме пожизненно. О широком распространении ЦМВ-инфекции свидетельствуют специфические антитела у 50–80% взрослых людей.

**Теоретические предпосылки.** В ответ на первичное внедрение ЦМВ происходят иммунная перестройка организма, репродукция вируса в лимфоцитах и мононуклеарных фагоцитах. Персистенция вируса в лимфоидных органах защищает его от воздействия специфических циркулирующих антител и интерферона. Основные нарушения при ЦМВ-инфекции возникают в системе клеточного иммунитета. Доказано, что чем более выражено выделение вируса, тем ниже уровень Т-лимфоцитов. В настоящее время ЦМВ-инфекция отнесена к индикаторам клеточной иммунной недостаточности. Гуморальный иммунный ответ вырабатывается при любой форме ЦМВ-инфекции, в том числе и при латентной. В сыворотке крови обнаруживают комплементсвязы-

вающие и вируснейтрализующие антитела. Однако они не предотвращают реактивации инфекции при тех или иных нарушениях иммунного статуса (беременность, ВИЧ-инфекция и др.). Иммунитет при ЦМВ-инфекции хранит много загадок.

**Перспективы вакцинопрофилактики**. Опасность первичного инфицирования ЦМВ у больших групп населения (беременных, лиц с иммуносупрессией, реципиентов трансплантатов и др.) делает вакцинопрофилактику чрезвычайно актуальной. Основная задача на пути создания эффективных вакцин состоит в выделении агента, индуцирующего специфический иммунитет вне зависимости от общего иммунного статуса организма, поэтому исследователи обратили внимание на поверхностный гликопротеин (gB), который, как оказалось, является главным иммуногенным белком, индуцирующим образование вируснейтрализующих антител и Т-клеточный иммунный ответ. Реакция Т-хелперов на gB связана с HLA II класса. Вместе с тем, несмотря на присутствие нейтрализующих антител, вирус может реактивироваться и, кроме того, возможно инфицирование другими штаммами ЦМВ. Недостаточно эффективный иммунный ответ и изменчивость вирусных штаммов существенно затрудняют разработку вакцинных препаратов при ЦМВ-инфекции.

**Характеристика вакцинных препаратов**. *Живые вирусные вакцины.* В настоящее время разработаны две живые вирусные вакцины, одна — в Великобритании, другая — в США. Elek и Stern использовали AD-169 лабораторный штамм для иммунизации здоровых взрослых людей. С. Плоткин и соавт. изолировали и довели до 125-го пассажа новый штамм ЦМВ (Towne) в фибробластах человеческого эмбриона с тремя клонированиями с помощью очистки плашки; коммерческие пулы для испытания вакцин были получены на 129-м пассаже. Лабораторные исследования продемонстрировали изменения маркеров *in vitro*, которые коррелировали с высокими пассажами культуры ткани. Первоначальные клинические испытания были проведены на здоровых взрослых добровольцах. Если вакцину вводили подкожно или внутримышечно, сероконверсия возникала почти у всех, но интраназальное введение было неэффективным. В течение 2-й недели после иммунизации местные реакции, которые состояли из покраснения и уплотнения, наблюдались в месте введения и продолжались около 1 нед, но общих реакций не было. Неожиданным стало то, что вирус не был выделен из крови. Все клинические лабораторные тесты оставались нормальными.





Пробы пролиферации лимфоцитов показали, что после вакцинации клетки были сенсибилизированы к антигенам ЦМВ. Таким образом, вирус *Towne* индуцировал как клеточный, так и гуморальный иммунитет.

Взрослые женщины были вакцинированы и наблюдались в течение 1 года. Их иммунный ответ подтверждал предыдущие результаты. В сходных исследованиях сыворотки вакцинированных были проверены на наличие антител к раннему антигену (EA) и непосредственным ранним антигенам (IEA) вируса. Эти белки были транскрибированы и транслированы из генома без необходимости синтеза новой вирусной ДНК. Большинство вакцинированных выработали EA- и IEA-антитела, которые значительно ограничили репликацию вакцинального вируса у хозяина.

Результаты наблюдений на здоровых добровольцах показали, что *Towne*-вакцина вызывала абортивную инфекцию, которая стимулировала такой же антительный и клеточный ответ, что и после естественной инфекции, включая кожную гиперчувствительность.

У серонегативных реципиентов трансплантатов почки, которые получают орган от серопозитивных доноров, ЦМВ является причиной высокой заболеваемости и смертности. Пилотные исследования продемонстрировали толерантность вакцины, после чего было начато контролируемое двойное слепое исследование у больных перед трансплантацией почек в больницах университетов Пенсильвании и Миннесоты.

Серонегативные пациенты были рандомизированы на группы получающих вакцину или плацебо. Через 6 нед пациенты были включены в список на трансплантацию, после соответствующей подготовки им пересадили почку. Подготовка заняла от нескольких недель до месяцев. После трансплантации пациентов обследовали клинически, вирусологически и серологически независимо от индивидуального вакцинального статуса.

Несмотря на индукцию относительно небольшого количества

антител и клеточного иммунитета у пациентов, находящихся на диализе, вакцина обеспечила возникновение частичной защиты. Добавочное многоцентровое исследование у реципиентов почки показало такие же результаты.

**Безопасность вакцины.** Иммуносупрессия реактивирует скрытый природный ЦМВ у серопозитивных лиц, поэтому сделали заключение, что она также реактивирует вакцинальный вирус у вакцинированных. Фактически серонегативные пациенты, получившие *Towne*-вакцину с последующей трансплантацией почек от серонегативных доноров, не выделяли вирус. Те, кто получил почки от серопозитивных доноров, выделяли вирус. Когда эти штаммы были исследованы с помощью метода ограничения эндонуклеазы ДНК, оказалось, что они не принадлежали к вакцинальному штамму *Towne*. Предположительно это были штаммы, скрытые в донорских почках.

**Убитая вакцина.** В эпоху молекулярной биологии альтернативные подходы к созданию человеческой ЦМВ-вакцины основаны на использовании единственного или множественных вирусных белков. Для продукции антител наиболее логичным выбором являются 3 главных гликопротеина оболочки вируса с нейтрализующими эпитопами. Однако наибольшее внимание направлено на gB-белок (называемый по аналогии с gB простого герпеса), а также на его участок 58K. Белок является иммунодоминантом, поскольку 50% нейтрализующих антител или более в сыворотке серопозитивных лиц направлены против этого белка.

Белок gB очищают от вируса методом иммуноаффинной хроматографии и вводят животным и затем людям с дальнейшей индукцией нейтрализующих антител. Однако ЦМВ не достигает достаточно высоких титров. В связи с этим ген белка gB вставляют в некоторые экспрессивные векторы для использования их в качестве источника белка живого вектора. Яйцеклетки китайских хомячков были также использованы для выделения целого gB-белка или его части. Аденовирус 5 и возбудитель оспы канареек с внедренными gB генами использовали в качестве векторов для получения иммунного ответа у животных. Наблюдали образование нейтрализующих антител, пролиферацию лимфоцитов к ЦМВ и человеческий лимфоцитарный антиген Т-клеточной цитотоксичности. Эти векторные вакцины подают надежду, но не проверены на людях.





Неясно, будет ли единственный белок основой вакцины. У мышей защита против мышиной ЦМВ-инфекции зависит от ответа, клеточно-опосредованного цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8, направленного против вирусного белка IE1. Исследователи пытаются идентифицировать главный белок ЦМВ человека, который вызывает Т-клеточную цитотоксичность. Один из этих белков может стать компонентом субъединичной ЦМВ-вакцины, основанной на поверхностном гликопротеине.

Вероятен конечный успех одного или обоих подходов к ЦМВ-вакцине. Вакцинация показана девочкам и молодым женщинам, а также определенным группам серонегативных больных, которым предстоит трансплантация.

## Шигеллезы

Шигеллезы — группа острых инфекционных заболеваний человека с энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения, вызываемых разными видами (сероварами) бактерий рода Шигелл. Это полиэтиологическая кишечная инфекция, вызываемая 44 самостоятельными возбудителями, принадлежащими к 4 видам: A — шигеллы дизентерии, B — шигеллы Флекснера, C — шигеллы Бойда, D — шигеллы Зонне с самостоятельными сероварами и подсероварами в каждой группе. Клинические проявления заболеваний во многом идентичны и включают в себя развитие инфекционного токсикоза, чаще по типу первичного нейротоксикоза и колитического синдрома с явлениями дистального гемоколита.

По данным ВОЗ, шигеллы ежегодно вызывают не менее 200 млн случаев диарейных заболеваний, из которых более 650 000 оказываются летальными; почти $^2/_3$ заболеваний шигеллезами приходится на детей в возрасте до 5 лет; у детей этого возраста отмечается до 90% тяжелых и смертных случаев. Этиологическая роль разных видов шигелл (и сероваров) неодинакова на разных территориях и в разных странах.

Шигеллез Флекснера доминирует в развивающихся странах с жарким климатом, шигеллез Зонне — в развитых индустриальных странах. Преобладание шигеллеза Флекснера в развиваю-

щихся странах с эпидемиологических позиций объясняется активностью водного и бытового пути передачи возбудителя при неудовлетворительном санитарно-коммунальном благоустройстве, выраженное превалирование шигеллеза Зонне объясняют активностью пищевого пути передачи при высокой централизации общественного питания и снабжения населения пищевыми продуктами в экономически развитых странах. В России доминирует шигеллез Зонне и Флекснера — к концу XX века и в начале XXI века доля шигеллеза Флекснера составляет от 60 до 75%.

В последние 20 лет вновь получил распространение шигеллез, вызванный шигеллой дизентерии (Григорьева—Шига), в виде значительных эпидемий, он прочно укоренился в Центральной Америке, Юго-Восточной Азии и Центральной Африке, угрожая распространением в индустриально развитые страны, в том числе и Россию. Инфекция уже укоренилась на территории Среднеазиатского региона. Шигеллы дизентерии (тип I) наиболее патогенны, так как продуцируют экзотоксин (шига-токсин), который проявляет одновременно цитотоксическую активность, энтеро- и нейротоксичность, чем определяются его низкая инфицирующая доза и тяжесть клинического течения с нередким летальным исходом, особенно у детей раннего возраста.

В 60—80-х годах XX века в нашей стране основную заболеваемость дизентерией определял шигеллез Зонне, на долю которого приходилось до 90% всех случаев дизентерии. Шигеллез Флекснера, утративший в 60-е годы прошлого века черты массовой эпидемической болезни, в 80-е годы вновь обрел способность к эпидемическому распространению. В конце XX века заболеваемость шигеллезом Флекснера возросла в 6 раз с 10-кратным ростом летальности, особенно среди взрослого населения. В начале XXI века заболеваемость шигеллезом Флекснера снова стала снижаться.

Множественная хромосомная и эписомная лекарственная устойчивость шигелл во всем мире рассматривается как одна из причин снижения эффективности антибиотикотерапии и стабилизации заболеваемости на высоком уровне. Повсеместное распространение, высокая летальность, быстрое формирование устойчивости к новым антимикробным препаратам требуют разработки безопасных и эффективных вакцин.





**Теоретические основы вакцинопрофилактики шигеллезов.** Конструирование шигеллезных вакцин стало возможным благодаря глубокому изучению структуры возбудителя и характера формирующегося иммунитета при естественном течении инфекции. После перенесенного заболевания вырабатывается непродолжительный (6—12 мес) типоспецифический иммунитет, то есть перенесенное заболевание, вызванное одним видом (сероваром), не защищает от заражения другим.

Переболевшие дизентерией после первичного заражения при повторном заражении гомологичными штаммами болеют значительно реже — защитная эффективность постинфекционного иммунитета составила 64%. Для формирования напряженного иммунитета необходимо многократное повторное заражение шигеллами одного и того же вида (серовара).

Иммунная система при инфекционном процессе подвергается постоянно меняющимся воздействиям разнообразных микробных продуктов, особенно выступающих в роли факторов патогенности, среди которых полисахарид (ЛПС) — биополимер с широким спектром биологической активности, экстрацеллюлярные относительно термолабильные кислые полисахаридные антигены со свойствами К-антигенов, придающие шигеллам устойчивость к поглощению и внутриклеточному перевариванию фагоцитами, резистентность к действию сыворотки крови и лизоциму. К-антигены шигелл Зонне и Флекснера выделены в виде иммунологически индивидуальных антигенов и охарактеризованы.

Биологически активные вещества (БАВ), такие, как цитотоксин, контактный гемолизин, обнаруживаемые у вирулентных шигелл, оказывают цитотоксическое действие при внутриклеточном размножении шигелл в чувствительных клетках-макрофагах, эпителиальных клетках кишечника. На первых этапах взаимодействия шигелл с эпителиоцитами определяющую роль играют факторы патогенности, эндотоксин же принимает участие в последующих фазах развития инфекционного процесса. Токсические свойства эндотоксина определяются целой молекулой ЛПС, а не ее отдельными факторами (фрагментами). ЛПС-О-антиген защищает микробную клетку, уже прошедшую через эпителий в ткань собственной пластинки слизистой оболочки от

действия гуморальных факторов защиты хозяина. Проникновение шигелл в клетку сопровождается их внутриклеточным размножением и распространением в ткани (подобным свойством обладают только вирулентные штаммы шигелл). Вся информация о факторах патогенности шигелл закодирована в гигантской плазмиде, а синтез токсина Шига — в хромосомном гене.

Размножающиеся шигеллы продуцируют цитотоксин-энтеротоксин, подобный токсину Шига. Повреждающий эффект цитотоксического энтеротоксина Шига шигелл Флекснера, Зонне и Бойда обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах в эпителиоцитах и в нервных клетках. Однако его роль как фактора вирулентности в патогенезе кишечной инфекции и особенно в иммунитете остается практически неизученной.

Иммунный ответ на воздействие вирулентных штаммов шигелл и авирулентных (вакцинных) и их индивидуальных факторов патогенности (О-, К-антигенов, и др.) различен. Живые вирулентные штаммы, в отличие от авирулентных, стимулируют преимущественно Т-клеточное звено иммунитета, нейтрофильный ряд, эритропоэз, эозинофильный ряд, конкурентно угнетая В-ряд и защитные функции макрофагальной системы. Авирулентные (вакцинные) штаммы активируют преимущественно В-ряд, макрофагальное звено и тем самым усиливают антителообразование, а также функционирование макрофагальной системы и обеспечивают защитный профилактический эффект, препятствующий развитию иммунодефицита, или нормализуют количественные и функциональные характеристики клеток иммунной системы при вакцинотерапии. В клинических и экспериментальных исследованиях установлено, что введение живых дизентерийных вакцин, изготовленных на основе авирулентных штаммов шигелл Флекснера 2а 516М и Зонне 6, в целях иммунотерапии дизентерии приводит к нормализации количественных соотношений Т- и В-лимфоцитов, активации Т-хелперов и снижению Т-супрессоров, стимуляции антителообразования (в том числе образованию плазматических клеток в стенке кишечника, продуцирующих секреторные антитела IgA и IgM), увеличению количества макрофагов в слизистой оболочке кишечника у больных дизентерией.





В нашей стране и за рубежом ведутся интенсивные работы по созданию шигеллезных вакцин против шигеллеза Зонне, Флекснера и Григорьева–Шига, вновь получившего пандемическое распространение с высокой летальностью. Трудности создания высокоэффективных дизентерийных вакцин связаны с тем, что даже после естественно перенесенной инфекции формируется недостаточно напряженный и кратковременный иммунитет. Типоспецифичность иммунитета при большом многообразии видового и сероварного пейзажа шигелл резко ограничивает перспективы эффективной вакцинопрофилактики, которая на данном этапе должна рассматриваться как дополнительная мера по профилактике и борьбе с шигеллезами.

**Характеристика вакцинных препаратов.** Для активной иммунизации населения по эпидемиологическим показаниям против дизентерии как за рубежом, так и в нашей стране использовались цельноклеточные живые или убитые вакцины для парентерального введения (дизентерийная вакцина Флекснера, Шига и Зонне, тетравакцина против брюшного тифа, паратифа В, шигеллеза Зонне и Флекснера, поливакцина НИИСИ, в основу которой были положены антигены, извлеченные из микробных клеток *S. typhi*, паратифа А и В, шигелл Флекснера, Зонне, холерного вибриона и столбнячного анатоксина, и др.). Однако мировой опыт показал, что все парентеральные инактивированные и живые вакцины малоэффективны и реактогенны. В настоящее время их использование признано нецелесообразным.

В последние годы созданы новые вакцинные препараты для активной иммунизации против шигеллезов: живая оральная неинвазивная вакцина Флекснера и живая оральная стрептомицинзависимая вакцина Флекснера (США). Эти вакцины обеспечивали защиту от инфекции у 80–100% добровольцев в США и Югославии, но для обеспечения стойкого иммунитета требовалось частое введение бустерных доз, в ряде случаев наблюдались реакции (рвота). Кроме того, эти вакцинные штаммы шигелл показали генетическую нестабильность по стрептомицинзависимости и вирулентности. По этой причине производство указанных вакцин не предусматривается.

Более перспективной может оказаться активная профилакти-

ка шигеллезов путем стимуляции местного иммунитета с помощью живых оральных вакцин, а также рибосомальных фракций шигелл. В России (1988) была разработана и прошла испытания на животных (обезьяны) оральная рибосомальная шигеллезная вакцина Зонне; успешно развиваются исследования по разработке рибосомальной вакцины Флекснера. В эксперименте установлены отсутствие местных и общих реакций и выраженная стимуляция системного и местного иммунитета (существенное повышение уровня специфических антител IgA). Протективная эффективность достигала 90% и сохранялась в течение нескольких месяцев после вакцинации.

В настоящее время исследования идут по следующим направлениям.

Гибридные конструкции — шигеллы и эшерихии коли, шигеллы и сальмонеллы (Ту 21а). В эшерихию коли К 12 встраивают ген антигена инвазии шигелл Флекснера (или Зонне), кодирующий белковые антигены инвазии или хромосомные гены, кодирующие О-антиген. Однако у человека эти вакцины (при увеличении дозы) вызывали реакции в 50% случаев и даже заболевание, похожее на дизентерию, а протективная активность не превышала 40%.

Делеции и мутации — вакцины из ауксотрофных шигелл. Аттенуация основана на ауксотрофности по метаболитам, которые отсутствуют внутри клеток млекопитающих, что делает этот штамм зависимым от того или иного метаболита (парааминобензойная кислота и др.), тем самым способным к размножению в клетках хозяина лишь в течение нескольких генераций. Однако штаммы шигелл Флекснера, полученные этим путем, в первичных исследованиях оказались высокореактогенными. У добровольцев в Швеции появлялись водянистая диарея, лихорадка, сероконверсия к ЛПС наблюдалась у 50% получивших 1 дозу и у 91% получивших 3 дозы препарата, но при повторных вакцинациях возрастало число побочных реакций. Сведения о молекулярной природе вирулентности шигелл позволили получить делеции по генам, которые определяют стадии вне- и/или внутриклеточного инфекционного процесса. Был получен штамм шигелл Флекснера серотип 2а с делециями по генам, кодирующим





внутри- и межклеточное распространение. Эта вакцина оказалась иммуногенной и обеспечивала защиту у обезьян. Уже созданы штаммы шигелл дизентерии типа 1 с делециями по генам, кодирующим цитотоксическую субъединицу А шига-токсина, шигелл Флекснера серотипа 5 с делециями по генам, кодирующим двойной компонент осморегуляторной системы. Эти штаммы являются кандидатами в вакцинные препараты.

**Неживые оральные вакцины.** Изучаются ковалентная связь конъюгации О-антигенной цепи с В-субъединицей холерного токсина и возможность инкапсулирования вакцины в микроносители. Локальная презентация О-антигенной цепи иммунной системе с использованием технологии микроносителя представляется весьма перспективной, поскольку снижает возможность нарушения движения антигена и уменьшает токсичность.

**Вакцины из гликоконъюгантов.** Получены конъюганты О-антигенных сахаридов шигелл с белковыми носителями, которые индуцировали у животных высокие уровни антител. В основе таких вакцин лежит эффект «избытка» или неизвестные иммунные механизмы.

В нашей стране проводятся работы по получению вакцинного штамма, способного индуцировать защиту одновременно против многих видов шигелл, создан первый бивалентный вакцинный штамм шигелл Флекснера и Зонне, который депонирован в музее живых культур ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Считают, что он может оказаться перспективным для конструирования поливалентных бесклеточных шигеллезных вакцин.

В нашей стране лицензирована вакцина шигеллвак против шигелл Зонне, липополисахаридная жидкая. Введение этой вакцины обеспечивает невосприимчивость к шигеллезу Зонне в течение года. Шигеллвак вводят однократно подкожно или внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча. Доза составляет 0,5 мл (50 мкг) и не зависит от возраста. Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям — при угрозе возникновения эпидемии или вспышки. В регионах с высокой заболеваемостью вакцинацию проводят в летне-осенний период. При необходимости проводят ревакцинацию ежегодно в той же дозе. Побочные реакции бывают редко (3–5% случаев) и выраже-

ны слабо: покраснение и болезненность в месте введения, повышение температуры до 37,5 °С, иногда головная боль. Профилактическая эффективность около 95%.

## Энтеровирусные инфекции

Энтеровирусные инфекции — группа острых заразных заболеваний, вызываемых кишечными неполиомиелитными вирусами Коксаки и ECHO. Возникает полиморфное поражение от катара верхних дыхательных путей до тяжелых менингоэнцефалитов, миокардитов, паралитических форм и др. Различают формы с преимущественным поражением ротоглотки и дыхательных путей (фарингит, герпангина), центральной и периферической нервной системы (асептический менингит, энцефалит, паралич), желудочно-кишечного тракта (диарея, гепатит, панкреатит), сердечно-сосудистой системы (миокардит, перикардит), глаз (геморрагический конъюнктивит, увеит), кожи (экзантема) и др. Каждая из этих клинических форм может быть вызвана одним и тем же вирусом. Однако вирус ECHO-71 чаще вызывает асептический менингит и менингоэнцефалит, а ECHO-71 — геморрагический конъюнктивит и увеит, вирус Коксаки А-16 — парезы нижних конечностей и герпангину, ECHO-9 — петехиальную экзантему и серозный менингит, вирусы Коксаки группы В — перикардиты, миокардиты и т. д.

Неполиомиелитные энтеровирусы включают 64 серотипа, в их число входят 23 серотипа Коксаки А, 6 Коксаки В, 31 серотип группы ECHO и 4 самостоятельных энтеровируса (типов 68–71).

Энтеровирусы имеют повсеместное распространение. Человек является их единственным и естественным хозяином. Инфекция передается фекально-оральным и, возможно, воздушно-капельным путем. Заболевание встречается как у детей, так и у взрослых, но все же чаще поражаются дети раннего возраста, включая новорожденных. Возможна внутриутробная передача инфекции, что опасно для жизни плода и новорожденного и создает высокий риск различных врожденных пороков, особенно сердца и ЦНС.

Широкое распространение энтеровирусной инфекции, тяжесть клинических проявлений, возможность летального исхода





и отдаленных неблагоприятных последствий, а также отсутствие эффективных средств лечения диктуют необходимость поиска специфических препаратов для профилактики этого заболевания.

**Перспективы вакцинопрофилактики.** Долгое время считалось, что иммунологическая неоднородность энтеровирусов не позволит создать инактивированную или живую вакцину для специфической профилактики заболевания. Однако уже через 7 лет после открытия энтеровирусов, в 1955 г., М. К. Ворошилова предложила первый образец энтеровирусной вакцины (ЖЭВ-4), представляющей собой аттенуированные штаммы ECHO-1, выращенные на трипсинизированной почечной ткани обезьян. В 1965 г. М.К. Ворошилова и соавт. предложили усовершенствованную энтеровирусную вакцину уже из 8 штаммов энтеровирусов (типы 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11).

Эта вакцина готовилась из непатогенных для человека штаммов энтеровирусов, полученных от здоровых детей-вирусоносителей. Предполагалось, что непатогенные штаммы вытеснят из кишечника патогенные независимо от пути введения вакцины: перорально или интраназально.

Профилактическая эффективность живой энтеровирусной вакцины изучалась во многих городах бывшего СССР. В домах ребенка прививали серонегативных детей в возрасте от 1 до 5 лет. Одна группа детей получала вакцину внутрь в дозе 0,5–1 мл в подслащенной воде, другая — интраназально специальным распылителем по 0,2 мл или глазной пипеткой по 2 капли в обе половины носа.

Клинико-лабораторное наблюдение за привитыми детьми (98 человек) и контактными с ними (705 человек) не выявило никаких побочных реакций. У большинства иммунизированных и контактных детей наблюдались приживление в кишечнике вакцинных штаммов энтеровирусов и вытеснение диких энтеровирусов. В крови этих детей находили вируснейтрализующие антитела. Кроме того, авторы выявили интерфероногенную способность ЖЭВ, что дало основание авторам рекомендовать эти вакцины для профилактики не только энтеровирусной инфекции, но и острых респираторных заболеваний, аденовирусного конъ-

юнктивита, герпетической инфекции, сопровождающейся поражением глаз и слизистой оболочки половых органов.

Все исследователи, изучавшие разные виды ЖЭВ (Алиев А. А. и соавт., 1970; Шведская Б. Д. и соавт., 1970; Лукина В. А., 1970; Куслан Т. П., 1971, и др.) отмечали ареактогенность этих вакцин, простые способы их применения, легкую приживаемость вакцинных штаммов в желудочно-кишечном тракте с вытеснением других штаммов, высокие титры вируснейтрализующих антител и интерферона в сыворотке крови. Все это дало авторам основание рекомендовать ЖЭВ для профилактики и купирования вспышек энтеровирусной инфекции и других острых вирусных заболеваний. С 1970 г. выпускается ЖЭВ в драже, что, как считает М.К. Ворошилова, значительно облегчает дозирование вакцины и упрощает проведение массовой иммунизации больших контингентов детей.

Противопоказанием для активной иммунизации ЖЭВ являются лихорадка, предшествующая вакцинация за 10–14 дней, состояние реконвалесценции после ОРВИ, кишечной инфекции и др. Однако в свете современных представлений эти противопоказания явно завышены и должны быть сокращены.

Для пассивной профилактики энтеровирусной инфекции ряд исследователей предлагают вводить гаммаглобулин и интерферон. М.К. Ворошилова (1966), Г.Ф. Колесников (1966) обнаружили в человеческом гаммаглобулине специфические антитела к вирусам Коксаки и ECHO. Г.И. Карпухин и соавт. (1966) заметили, что в глобулинах из сывороток, взятых осенью, специфических антител к энтеровирусам больше, что подчеркивает летнюю сезонность этого заболевания. Г.Ф. Колесников (1966) во время вспышки ECHO-13 вводил контактным детям гаммаглобулин из расчета 0,3 мл/кг и получил достоверное снижение заболеваемости по сравнению с тем коллективом детей, которые этот препарат не получили.

Интерферон подавляет репродукцию вируса в клетке. В качестве профилактического средства он был использован при двух вспышках энтеровирусной инфекции (Коксаки B3 и ECHO-13) в детских коллективах (Златковская Н.М., 1976). Среди детей, получивших интерферон, заболеваемость энтеровирусной инфекцией снизилась в 3 раза по сравнению с контрольной группой.





М. К. Ворошилова и другие исследователи доказали, что хорошим индуктором эндогенного интерферона являются живые энтеровирусные вакцины типов 4, 5, 6, 7, которые с успехом были опробованы для профилактики не только энтеровирусной инфекции.

## Эпштейна–Барр вирусная инфекция

Эпштейна–Барр вирусная (ЭБВ) инфекция (синоним — инфекционный мононуклеоз, болезнь Филатова, железистая лихорадка Пфейфера, доброкачественный лимфоретикулез и др.) — группа заболеваний, вызываемых вирусом Эпштейна–Барр, к которым относятся инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома и некоторые лимфомы у иммуносупрессивных лиц. Типичным клиническим проявлением острой ЭБВ-инфекции считается инфекционный мононуклеоз с лихорадочным состоянием, полилимфаденопатией, поражением рото- и носоглотки, гепатоспленомегалией, атипичными мононуклеарами в периферической крови и гетерофильными антителами к эритроцитам различных животных. При первичном инфицировании манифестация клиники инфекционного мононуклеоза возникает у 45% детей, в остальных случаях инфекция протекает либо бессимптомно, либо атипично, чаще всего под маской ОРЗ. При латентных формах ЭБВ-инфекции возбудитель обычно персистирует бессимптомно, и у отдельных лиц под влиянием пока не установленных факторов может активироваться и проявиться лимфомой Беркитта (злокачественное заболевание лимфоидной ткани с локализацией в верхней челюсти, почках, яичниках, бедре и др.), назофарингеальной карциномой (злокачественное опухолевое заболевание носоглотки) и другими злокачественными новообразованиями. Последние данные показывают связь ЭБВ-инфекции с ходжкинской лимфомой, Т-клеточными лимфомами и некоторыми видами карцином.

ЭБВ относится к семейству герпесвирусов, содержит ДНК, имеет сферическую форму, диаметр частиц 180 нм, хорошо размножается в культуре клеток опухоли Беркитта, крови больных инфекционным мононуклеозом, лейкемических клетках и в

культуре клеток мозга здорового человека. ЭБВ уникален в семействе вирусов по своей способности вызывать не цитолиз, а пролиферацию пораженных клеток — В-лимфоцитов, в которых он способен длительно персистировать. В составе ЭБВ различают следующие специфические антигены: вирусный капсидный антиген (VCA), ядерный антиген (EBNA), ранний антиген (EA) и мембранный антиген (MA). Вирусспецифические антигены — это чужеродные белки, индуцирующие образование антител, выявление которых позволяет с достаточной достоверностью дифференцировать острую, латентную и хроническую ЭБВ-инфекцию.

Заболевания, ассоциированные с ЭБВ, распространены во всех странах мира. Последние статистические данные свидетельствуют, что в США около 90% взрослого населения поражены этим вирусом. Первичное инфицирование происходит в разном возрасте и зависит от социальных условий. В развивающихся странах и социально неблагополучных семьях большинство детей инфицируется к 3 годам, а все население — к совершеннолетию. В развитых странах и социально благополучных семьях встреча с ЭБВ может не произойти до юношеского возраста. Например, в США 50% лиц, поступивших в колледж, не инфицированы ЭБВ.

ЭБВ-инфекция — антропоноз, источником возбудителя являются больные с бессимптомными и манифестными формами болезни, а также вирусоносители. Основной путь передачи возбудителя инфекции воздушно-капельный, но нередко заражение происходит контактным путем при поцелуях. Возможен гемотрансфузионный и половой путь передачи ЭБВ. Описаны случаи трансплацентарной передачи инфекции от матери плоду. Предполагают, что ЭБВ является одним из агентов, вызывающих врожденные аномалии. Спорадическая заболеваемость ЭБВ-инфекцией регистрируется в течение всего года с подъемами весной и осенью. Контагиозный индекс невысок. Эпидемический процесс осуществляется в основном за счет стертых и атипичных форм.

В последнее десятилетие имеется тенденция к повышению заболеваемости ЭБВ-инфекцией во всех странах и регионах.





Естественная восприимчивость к ЭБВ, формы и механизмы иммунитета остаются недостаточно ясными. У детей 1-го года, особенно первого полугодия жизни имеется врожденный иммунитет (пассивно переданные матерью антитела к ЭБВ). Острая инфекция создает стойкий иммунитет, реинфекция приводит лишь к повышению уровня специфического иммунитета. Клинически выраженных случаев повторного заболевания не бывает. ЭБВ-инфекция считается заболеванием иммунной системы с выраженными изменениями как гуморального, так и клеточного звена. Вирус вызывает выраженную пролиферацию инфицированных В-лимфоцитов. При вторичном иммунодефиците (например, при ВИЧ-инфекции) не происходит ограничения В-лимфоцитарной пролиферации Т-клетками, что и приводит к развитию злокачественных лимфом (например, лимфомы головного мозга).

Меры профилактики ЭБВ-инфекции, включающие раннюю *изоляцию больного, повышение иммунореактивности организма*, обследование доноров крови на сывороточные маркеры ЭБВ, малоэффективны. Многие специалисты сосредоточивают внимание на широком внедрении вакцинопрофилактики.

Для создания эффективных вакцин имеет значение выделение вирусных геномов, контролирующих латентное течение инфекции, реактивацию заболевания и вирулентность. Решение этой задачи позволило бы разработать живую вирусную вакцину с низким содержанием подобных генов. В качестве альтернативной предложена вакцина с наружными вирусными гликопротеинами, которым сейчас уделяется большое внимание. Однако ранние вирусные антигены также способны вызывать Т-клеточный иммунитет. Кроме того, обнаружена связь иммунного ответа на некоторые вирусные антигены с системой HLA. Все эти факторы нужно учесть при разработке ЭБВ-вакцины.

**Перспективы вакцинопрофилактики**. В настоящее время получены рекомбинантные штаммы вируса осповакцины (ВОВ), экспрессирующие протективные антигены ЭБВ.

На основе аттенуированного штамма вируса ветряной оспы получен рекомбинантный вирус, экспрессирующий гликопротеин ЭБВ. Рекомбинантный штамм способствовал выработке антител к ЭБВ.

На животных изучают эффективность субъединичной гликопротеидной (СР 350) вакцины против ЭБВ-инфекции, а также различных рекомбинантных вакцин с экспрессией гликопротеина СЗ 350. Сделана попытка к созданию рекомбинантной вакцины с помощью сочетанной экспрессии генов BXLF 2 и BKRF 2 ЭБВ с бакуловирусом.

Большинство современных вакцинных прототипов содержат поверхностный вирусный гликопротеин gp220/350 в качестве иммуногена; используются разнообразные генно-инженерные технологии для получения этого гликопротеина, который является частью определяемого иммунофлюоресценцией мембранантигенного (МА) комплекса. Около 50% этого антигена составляет карбогидрат, который способствует лучшей абсорбции вируса специфическими клеточными рецепторами человека и образованию нейтрализующих антител. Вакцинные прототипы, включающие выраженный на векторе gp350-антиген, разработаны в нескольких лабораториях Великобритании; они изучаются на тамаринах. Сотрудничество ученых Германии и Китая привело к созданию gp350-векторной вакцины на основе вируса коровьей оспы. Эта вакцина вводилась небольшой группе детей в Китае. Наблюдение велось в течение 30 мес. В ходе наблюдения было установлено, что среди вакцинированных субклиническая ЭБВ-инфекция возникла только у 3 детей и у всех детей в группе контроля. В других исследованиях в качестве векторов для gp350 используются вирус ветряной оспы, аденовирус и аттенуированный вирус коровьей оспы. Клинические исследования еще не завершены, но уже есть обнадеживающие результаты испытаний на тамаринах. Австралийские ученые исследуют CTL-вакцину (цитотоксичную Т-лимфоцитную) для профилактики инфекционного мононуклеоза; подобная вакцина может быть использована и для предупреждения лимфопролиферативных заболеваний при органной трансплантации у реципиентов. Другие ученые разрабатывают новые модели на животных

Есть работы, в которых указывается, что высокий уровень антитело-зависимой цитотоксичности к мембранному антигенному комплексу, который содержит gp350, указывает на увеличение выживаемости пациентов с назофарингеальной карциномой.





Есть мнение, что создание вакцины, способной вызвать образование подобных антител, уменьшит заболеваемость этой патологией. Резюмируя, можно сказать, что ключ создания ЭБВ-вакцины — в разработке единого антигена либо группы антигенов, которые бы индуцировали группоспецифический иммунитет, обеспечивающий надежную профилактику не только инфекционного мононуклеоза, но и всех других клинических форм болезни, включая и ЭБВ-ассоциированные опухоли.

## Эшерихиозы

Эшерихиозы — большая группа инфекционных заболеваний человека с энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения, вызываемых бактериями рода эшерихий, обладающих различным набором факторов патогенности. Клинически заболевание проявляется как острая кишечная инфекция по типу энтерита, гастроэнтерита, колита, энтероколита или гастроэнтероколита с нередким развитием тяжелого обезвоживания, генерализацией процесса вплоть до коли-сепсиса, гемолитического синдрома и летального исхода, особенно у детей раннего возраста.

Патогенные эшерихии (по классификации ВОЗ — диареегенные) отличаются от непатогенных по антигенному строению и наличию очень вариабельных факторов патогенности. В пределах вида обнаружены штаммы с 167 различными соматическими (О), 56 жгутиковыми (Н) и неодинаковыми капсульными (К) антигенами. По О- и К-антигенам эшерихии подразделяются на О- и ОК-серогруппы, а по спектру содержания О- и Н-антигенов — на серовары.

В зависимости от антигенной структуры и наличия одного из ведущих факторов патогенности, определяющего особенности клинических проявлений заболевания, все патогенные эшерихии разделяются на 4 группы (категории).

1-я группа — энтеротоксигенные эшерихии коли (ЕТЕС) — серогруппы О6, О8, О15, О20, О25, О27, О63, О78, О80, О115, О128ас, О139, О148, О153, О159, О167 — колонизируются в тонкой кишке с выработкой экзоэнтеротоксина (LT и ST), имеющего 80% гомологии с холерогеном, вырабатываемым холерными вибрионами. Возможны холероподобные формы энтеротоксигенного эшерихиоза.

2-я группа — энтероинвазивные эшерихии коли (EIEC) серогруппы O28ac, O29, O124, O136, O143, O144, O152, O164, O167 — колонизирующие главным образом эпителий толстой кишки с инвазией в колоноциты. Заболевание протекает чаще всего как дизентериеподобная форма с явлениями неярко выраженного дистального колита.

3-я группа — энтеропатогенные эшерихии (EPEC) серогруппы O18, O44, O55, O86, O111, O119, O125, O126, O127, O128ab, O142, O114 — обладают цитотоксичностью и слабой инвазивностью к эпителию кишечника. Энтеропатогенный эшерихиоз сопровождается продолжительной водянистой диареей с патологическими примесями в стуле (зелень, слизь), рвотой, лихорадкой и выраженным эксикозом, имеет тяжелое продолжительное течение с нередкой генерализацией процесса вплоть до сепсиса; встречается главным образом у детей раннего возраста.

4-я группа — энтерогеморрагические (шига-токсинпродуцирующие) эшерихии (EHEC) — серогруппы O26, O145, O157:H7 и др., обладают инвазивностью к эпителию главным образом толстой кишки; в процессе колонизации вырабатывают веро-токсин с некротическими и гемолитическими свойствами. В типичных случаях заболевание протекает по типу геморрагического колита или энтероколита с сильными абдоминальными болями, нередким развитием гемолитико-уремического синдрома (синдром Гассера) и смертью.

Кишечные эшерихиозы широко распространены во всем мире. Энтеропатогенные и энтеротоксигенные эшерихиозы встречаются главным образом у детей раннего возраста и, по данным ВОЗ, на их долю у детей моложе 5 лет приходится от 10 до 50% всех диарейных заболеваний в эндемичных районах Азии, Африки и Латинской Америки. С возрастом заболеваемость снижается и инфекция чаще протекает в легких или бессимптомных формах, что свидетельствует о формировании естественного приобретенного иммунитета.

Энтеротоксигенные эшерихиозы занимают второе место после ротавируса в развитии тяжелой диареи с обезвоживанием в раннем детском возрасте. Недавние исследования ВОЗ показали, что ETEC вызывают в мире более 400 млн случаев заболеваний в год





и более 700 000 летальных исходов у детей моложе 5 лет. Кроме того, ETEC — самые частые возбудители «диареи путешественников», которая только в США ежегодно поражает до 8 млн граждан.

Энтерогеморрагические эшерихии (главным образом серотип O157;H7) также имеют широкое распространение в мире и только в США вызывают до 20 000 заболеваний в год. Крупные эпидемические вспышки этого эшерихиоза в последние годы (1996/1997) отмечены в Японии (заболело около 9 000 человек, 12 детей умерли), Шотландии (496 случаев и 19 летальных исходов).

Заражение эшерихиозами происходит исключительно фекально-оральным путем, факторами передачи являются пищевые продукты, вода, предметы обихода или ухода за ребенком, руки матери или персонала детских учреждений и стационаров.

Большая часть случаев заболеваний энтерогеморрагическим эшерихиозом связана с зараженным мясом крупного рогатого скота, но инфицирование может произойти и через белый редис (вспышка в Японии), салат-латук и непастеризованный яблочный сок (5 вспышек в США), йогурт, майонез и др.

Эшерихиозы распространены преимущественно в странах с плохим санитарно-гигиеническим обеспечением и эпизодически встречаются в виде вспышек в индустриально развитых странах. Энтеротоксигенный эшерихиоз эндемичен для стран с высокой заболеваемостью холерой (Индия, Бангладеш, Перу, Бразилия, Кения и др.), где поражает главным образом детей раннего возраста и является одной из основных причин смерти от диарейных заболеваний.

Теоретические основы вакцинопрофилактики эшерихиозов. После перенесенного заболевания формируется видоспецифический антибактериальный и антитоксический иммунитет. Сывороточные антитела к EPEC вырабатываются к 7-му дню заболевания с максимумом на 2-й и 3-й неделе и постепенным снижением титра через 1–1,5 мес. У детей старше 1 года в 50% случаев в сыворотке крови выявляют гемагглютинирующие антитела к EPEC. Есть данные и о формировании гуморального иммунитета к EHEC и EIEC. Однако гуморальные антитела не обеспечивают защиту от повторного заболевания. Основная протективная роль принадлежит, как и при других бактериальных кишечных инфекциях, местному и клеточному иммунитету.

Предпринимавшиеся попытки разработки парентеральных корпускулярных вакцин в 70-х годах против EPEC не увенчались созданием и внедрением вакцинации как меры профилактики эшерихиозов. Изучение генетических структур и факторов патогенности эшерихий позволило с новых позиций рассматривать создание препаратов для специфической профилактики. М.М. Левин и соавт. (1995) установили, что протективную роль у всех серогрупп EPEC играет кодируемый плазмидой протеин размером 94 кД, на который вырабатываются специфические антитела. Этот протеин не выявлялся в штаммах ETEC, EIEC и EHEC.

Анализ антигенной структуры штаммов ETEC, выделенных в эндемичных районах, показал наличие множество различных O:H-серотипов и не менее 7 важных типов фимбриальных факторов колонизации и 3 разных фенотипов токсина (LT, ST и LT/ST). Болезнь развивается при условии колонизации ETEC тонкой кишки и выработки ими энтеротоксинов: только термостабильного (ST), только термолабильного (LT) или обоих токсинов. Несмотря на антигенную гетерогенность, установлено, что перенесенная ранее ETEC-инфекция обеспечивает гомологичный иммунитет. В эндемичных районах могут встречаться множественные инфекции, вызываемые различными штаммами, которые несут антигены разных фимбриальных факторов колонизации и токсины различных фенотипов, приводя к развитию иммунитета широкого спектра. Однако основную защиту против ETEC обеспечивают антитела IgA к фимбриальным факторам колонизации LT- и O-антигенам. Термостабильный токсин (ST) является мелким пептидом, после естественной инфекции не стимулирует образование нейтрализующего ST-антитоксина.

Экспериментальными исследованиями было также установлено, что пассивное (через рот или непосредственно в кишечник) введение концентрата молочного иммуноглобулина, содержащего антитела к различным фимбриальным факторам колонизации, LT- и O-антигенам, обеспечивает 100% пассивную защиту взрослых добровольцев, зараженных ETEC.

Диарея развивается в результате прикрепления ETEC к эпителиальной поверхности энтероцитов с помощью факторов колонизации и продуцирования возбудителем энтеротоксина. Из числа антигенов, в роли факторов колонизации (CFA) лучше изучены CFA/I, CFA/II и CFA/IV. Фактор колонизации CFA/I представляет собой один антиген фимбрии, а CFA/II и CFA/IV являются антигенными комплексами и содержат либо один антиген фимбрии, ассоциированный с поверхностью эшерихий, либо фимбриальные антигены. Все эти факторы кодируются плазмидами, которые обычно определяют и выработку энтеротоксинов. Однако антигенные факторы колонизации, на которые вырабатываются специфические протективные антитела, имеются лишь в штаммах, продуцирующих ST и LT или только ST.





Исследованиями на животных и добровольцах установлено, что штаммы ETEC, продуцирующие CFA/I, CFA/II и CFA/IV, при пероральном или ректальном введении индуцируют защитный иммунитет, что позволяет включать их в состав разрабатываемых вакцин. В системах пассивного иммунитета у животных антитела к CFA действуют синергично с антителами к LT, предотвращая LT-диарею, вызываемую ETEC, обеспечивая защиту против инокулированных штаммов ETEC, экспрессирующих гомологичный CFA. Защиту против заболеваний и колонизации кишечника ETEC не удалось индуцировать с помощью мутантов, не продуцирующих факторы колонизации и токсин.

В настоящее время установлено, что инфицирование ETEC не только вызывает образование гуморальных антител (гемагглютининов и др.), но и стимулирует выраженные антитоксические и антибактериальные иммунные реакции в кишечнике. Антитоксический иммунитет направлен только против LT, а ST представляет собой небольшой пептид, который в естественной форме не является иммуногеном. Однако при объединении ST с белковым носителем он может вызвать образование нейтрализующих антител. Это свойство используется исследователями при разработке рекомбинантных и конъюгированных вакцинных препаратов. Анти-LT-ответ направлен главным образом против субъединицы B-молекулы, которая в иммунологическом плане перекрестно реагирует с B-субъединицей холерного токсина.

**Характеристика вакцинных препаратов**. Для профилактики эшерихиозов разрабатываются и предлагаются в основном

оральные вакцины. В основу одних положено защитное действие против факторов колонизации (фимбриальные вакцины), а в основу других — антиэнтеротоксический эффект (LT/ST-токсоидные вакцины). Неоднородность антигенов фимбрий и антигенной идентификации колонизирующих факторов во всех наиболее важных серогруппах эшерихий обусловила и необходимость создания поливалентной фимбриальной вакцины. На такую вакцину возлагает большие надежды группа американских ученых. Один из вариантов такой живой оральной вакцины из нетоксигенных штаммов эшерихий O6:H16 был изучен в опытах на волонтерах — все зараженные ETEC оставались здоровыми в течение 1 месяца (срок наблюдения), а механизм защиты заключался в предотвращении колонизации кишечника.

С тех пор, как было установлено, что термолабильный (*heat-liable* — LT) и термостабильный (*heat-stable* — ST) энтеротоксины *E. coli* вызывают диарею, рассматривается использование токсоидных (*toxoid*) вакцин вместе с компонентами *Freund*-адъюванта. Создана полностью синтетическая вакцина, состоящая из двух пептидов: с 18 аминокислотами ST и с 26 аминокислотами B-субъединицы LT (LT-B). Эта вакцина не обладает токсичностью и вызывает образование слизистых (интестинальных) антител при приеме внутрь у добровольцев; но эффективность защитного иммунитета еще не установлена. Исследуется также возможность использования rDNA-методов для объединения продукта экспрессии генов LT и ST с целью получения одной LT-ST-молекулы. Шведские ученые получили синтетический белок в результате экспрессии генов, находящихся в ST-B-субъединице холерного токсина. С тех пор, как стало известно, что холерный токсин и LT ETEC имеют подобные эпитопы, исследователи полагают, что данная гибридная молекула будет вызывать выработку антител против как ST-, так и LT-энтеротоксинов.

В настоящее время созданы и прошли клинические испытания на добровольцах:

– оральные моновакцины против энтеропатогенных эшерихий (O26, O55, O111, O119);

– ассоциированные вакцины с включением антигенов условно-патогенных бактерий;





– живая оральная аттенуированная бивалентная вакцина против брюшного тифа и энтеротоксигенного эшерихиоза.

Для профилактики энтерогеморрагического эшерихиоза основные усилия направлены на создание вакцин для животных (крупный рогатый скот, свиньи), которые являются бессимптомными носителями этих эшерихий и источником заражения человека.

В США созданы конъюгированные бактериальные и липополисахаридные вакцины, которые при исследованиях на животных дали положительные результаты, а вакцинация свиней генномодифицированным штаммом E1670-SLT-2e — предотвращало развитие болезни.

Потенциальные кандидаты для профилактики эшерихиоза следующие.

Инактивированная цельноклеточная вакцина из очищенного антигена. Ведутся работы по созданию эффективной оральной вакцины против энтеротоксигенного эшерихиоза, которая содержала бы убитые эшерихии коли, представленные основными O-группами, ассоциированными с продукцией ST/LT-токсинов и экспрессирующие наиболее важные CFA в иммуногенной форме в сочетании с B-субъединицей LT или ST либо с нетоксичным конъюгатом STa (форма ST, продуцируемая патогенными для людей штаммами ETEC) с B-субъединицей ST или LT. В ближайшем будущем планируется испытание этой вакцины в группе добровольцев на безопасность и иммуногенность.

Оральная цельноклеточная вакцина, обработанная колицином E2. Обработка эшерихий коли E2-колицином, который представляет собой эндонуклеазу, проникающую внутрь клетки, приводит к гибели бактерий, но при этом не разрушаются ассоциированные с ними белковые антигены. У убитых этим методом бактерий остаются неизменными антигенность и концентрации T-энтеротоксина, CFA/I. Среди вакцинированных уровень сепротекции достигал 70% при заражении как гомологическими, так и гетерологическими штаммами ETEC, а наличие иммунитета было продемонстрировано через 6–8 мес после вакцинации. Однако методы длительного сохранения убитых E2-колицином эшерихий не разработаны. В настоящее время на стадии оценки находятся также цельноклеточные вакцины, состоящие из инак-

тивированных формалином ЕТЕС. Обработка бактерий формалином вызывает их полную гибель, но при этом сохраняется 50–100% антигенность различных факторов колонизации.

Поливалентная живая оральная вакцина, где авирулентные сальмонеллы использовались в качестве носителей для антигенов ЕТЕС. При введении вакцины мышам или морским свинкам антитела вырабатывались к LT. В последнее время в качестве носителя используется авирулентный мутант *S. dublin* (SL 1438). Этот штамм был трансформирован с помощью плазмиды, несущей гены для продуцирования LT, а при пероральном введении вызывал выработку сывороточного IgG-антитоксина и кишечного IgA-антитоксина. Однако последние исследования на людях показали, что у реципиентов мутантов *S.typhi* развиваются лишь слабые сывороточные антительные реакции на О-полисахарид вакцинного штамма, что будет ограничивать эффективность сальмонелл как носителей гетерологичных антигенов.

**Живые аттенуированные оральные вакцины.** Эшерихию коли E1392-75-2A, CFA/II положительный спонтанный мутант, лишенный генов, кодирующих LT и ST, использовали в качестве иммуногена у добровольцев. Единственная доза (5 1010 микроорганизмов этого штамма) вызывала образование IgA-антител к фимбриям в жидком содержимом кишечника и обеспечивала значительную защиту при экспериментальном введении гомологичных бактерий. Однако у 15% вакцинированных наблюдалась легкая диарея.

Комбинированная вакцина, состоящая из инактивированных формалином CFA-положительных бактерий (для стимуляции антибактериального иммунитета) и В-субъединицы холерного токсина (для выработки иммунитета к LT). Вакцина обеспечивала высокую защиту от ЕТЕС. В предварительных клинических испытаниях на взрослых добровольцах была установлена хорошая переносимость этой вакцины, вызывающей в кишечнике образование IgA-антител как к CFA, так и к LT.

Таким образом, создаются и уже созданы новые вакцинные препараты против энтеротоксигенных и энтеропатогенных эшерихий. Специфическая профилактика эшерихиозов, в том числе и энтерогеморрагического эшерхиоза, вполне перспективна, особенно в группах риска.

*Глава 6*

# ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И ВАКЦИНОТЕРАПИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На первый взгляд, мысль о вакцинах против рака может показаться преждевременной или даже неприемлемой, особенно применительно к вакцинопрофилактике инфекционных болезней. Конец XX века ознаменовался все возрастающим интересом к инфекционной теории многих так называемых соматических заболеваний, чему в первую очередь способствовали неопровержимые данные об этиологической роли инфекционных патогенов в канцерогенезе. Стало очевидным, что рак печени вызывается вирусами гепатита B, C и D, рак шейки матки — папилломавирусами, карцинома почек, нейробластома, эпендиома — полиомавирусами, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, B-клеточная лимфома — вирусом Эпштейна–Барр и т.д. Накапливается все больше данных, позволяющих, например, рак желудка ассоциировать с *Helicobacter pylori*, а T-клеточную лейкемию и T-клеточную лимфому — с человеческим T-лимфоцитарным ретровирусом (HTLV). Есть, наконец, неопровержимые доказательства того, что многие онкологические заболевания мочеполовой системы скорее всего этиологически и патогенетически связаны с хламидиями, микоплазмами и др.

Осознание роли инфекционных патогенов в возникновении онкогематологических заболеваний может оказаться самым плодотворным в XXI веке, поскольку открывает перспективу разработки эффективной этиотропной терапии, а также наиболее действенной профилактики с помощью вакцин. На этом пути уже сейчас получены впечатляющие результаты. В странах, где проводится массовая вакцинация против гепатита В, произошло многократное снижение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой, а введение этиотропных средств в программы лечения язвенной болезни желудка, папилломатоза гортани, микоплазменной, герпетической и хламидийной инфекции обусловило и существенное улучшение результатов лечения онкогематологических заболеваний.

Прогнозируя дальнейший прогресс в борьбе с онкологическими заболеваниями с помощью вакцин, мы считали целесообразным уже сейчас, в начале пути, суммировать данные мировой литературы, чтобы по возможности инициировать научные исследования и в нашей стране. Мы осознаем, что фактические материалы еще очень скудны, они в основном касаются лечебных, а не профилактических раковых вакцин. Тем не менее, изложим основные положения этой актуальной проблемы.

## Теория канцерогенеза

Канцерогенез — многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции пролиферации, дифференцировки и естественной гибели клеток (апоптоз), а также к снижению количественных и функциональных показателей противоопухолевого иммунитета. Определенную роль играют некоторые врожденные аномалии систем генетического контроля, предопределяющие возникновение новообразования.

Значительный прогресс в понимании механизмов канцерогенеза связан с открытием онкогенов и протоонкогенов, а также опухолевых супрессоров и мутаторных генов.

Онкогены — это клеточные или вирусные гены, экспрессия которых может привести к развитию новообразования. Протоонкогены — это нормальные клеточные гены, способные превращаться в онкогены при усилении или модификации своих функций. Вместе с тем, существуют антионкогены или опухолевые супрессоры, при инактивации которых также резко увеличивается вероятность возникновения новообразований, а восстановление их функции, наоборот, может подавить рост опухолевых клеток. К опухолевым супрессорам относят и так называемые мутаторные гены, то есть гены, нарушение функции которых ускоряет возникновение мутаций и/или других генетических изменений.





В настоящее время известно около сотни потенциальных онкогенов (клеточных и вирусных) и около двух десятков опухолевых супрессоров. Обнаружено, что механизм действия вирусных онкогенов связан с активацией клеточных протоонкогенов (ретровирусы) или инактивацией опухолевых супрессоров (ДНК-содержащие вирусы). Выявлены характерные для тех или иных форм новообразований человека изменения онкогенов и опухолевых супрессоров, в том числе высокоспецифичные аномалии, используемые для диагностики (табл. 6.1).

**Таблица 6.1.** Некоторые изменения протоонкогенов, характерные для новообразований человека

| Протоонкоген | Функция белка | Изменения протоонкогенов | Новообразования[1] |
|---|---|---|---|
| ERBB1 (EGF-R) | Рецепторная тирозинкиназа | Амплификация и гиперэкспрессия гена | Глиобластомы и другие нейрогенные опухоли |
| ERBB2 (HER2) | Рецепторная тирозинкиназа | Амплификация и/или гиперэкспрессия гена | Рак молочной железы |
| PDGF-Rb | Рецепторная тирозинкиназа | Хромосомные транслокации, образующие химерные гены TEL/PDGF-Rb, CVE6/PDGF-Rb, кодирующие постоянно активированные рецепторы | Хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз |
| SRC | Нерецепторная тирозинкиназа | Мутации в кодоне 531, отменяющие негативную регуляцию киназной активности | Часть опухолей толстой кишки на поздних стадиях |

Продолжение табл. 6.1

| | | | |
|---|---|---|---|
| K-RAS, N-RAS, H-RAS | Участвует в передаче митогенных сигналов и регуляции морфогенетических реакций | Мутации в кодонах 12, 13,61, вызывающие образование постоянно активированной GTP-связанной формы Ras | 60–80% случаев рака поджелудочной железы; 25–30% случаев различных солидных опухолей и лейкозов |
| PRAD1/ циклин D1 | Регулирует клеточный цикл | Амплификация и/или гиперэкспрессия гена | Рак молочной и слюнных желез |
| C-MYC | Фактор транскрипции, регулирует клеточный цикл и активность теломеразы | а) Хромосомные транслокации, перемещающие ген под контроль регуляторных элементов генов иммуноглобулинов; б) Амплификация и/или гиперэкспрессия гена; мутации, стабилизирующие белок | Лимфома Беркитта<br><br>Многие формы новообразований |
| CTNNB1 (бета-катенин) | Транскрипционный фактор, регулирует c-MYC и циклин D1; связываясь с кадхерином, участвует в образовании адгезионных контактов | Мутации, увеличивающие количество не связанного с Е-кадхерином бета-катенина, который функционирует как транскрипционный фактор | *Наследственный аденоматозный полипоз толстой кишки;* различные формы спорадических опухолей |
| BCL2 | Подавляет апоптоз, регулируя проницаемость митохондриальных и ядерных мембран | Хромосомные транслокации, перемещающие ген под контроль регуляторных элементов генов иммуноглобулинов | Фолликулярная лимфома |
| ABL | Регулирует клеточный цикл и апоптоз | Хромосомные транслокации, ведущие к образованию химерных генов BCR/ABL, продукты которых стимулируют пролиферацию клеток и подавляют апоптоз | Все хронические миелоидные лейкозы, часть острых лимфобластных лейкозов |
| MDM2 | Инактивирует p53 и pRb | Амплификация и/или гиперэкспрессия гена | Часть остеосарком и сарком мягких тканей |

[1]Курсивом выделены наследственные формы заболеваний, возникающие при мутациях в половых клетках. В остальных случаях мутации происходят в соматических клетках, которые образуют опухоли.





Особый интерес представляет группа опухолеродных вирусов, в которую входят крупные ДНК-содержащие вирусы, родственные вирусу герпеса, вирусу гепатита В; мелкие ДНК-содержащие вирусы, родственные вирусам, вызывающим бородавки (вирусы папилломы), и обширная группа ретровирусов, то есть РНК-содержащие опухолеродные вирусы, вызывающие лейкозы (опухоли кроветворной системы) и реже саркомы (опухоли соединительной ткани). Помимо сходного биологического эффекта индукции опухолей, вирусы объединяет способность к интеграции с геномом клетки. При этом ДНК опухолеродного вируса, встраиваясь в хромосомную ДНК клетки, становится неотличимой от собственных клеточных генов, дуплицируясь и функционируя вместе с ними.

РНК ретровирусов сначала переписывается в ДНК с помощью особого фермента, кодируемого геномом вируса, а именно РНК-зависимой ДНК-полимеразой, или ревертазой. Ревертаза синтезирует ДНК по матрице вирусной РНК, переписывая закодированную в ней информацию в обратном направлении — от РНК к ДНК (отсюда ревертаза, или обратная транскриптаза). Полученная таким образом копия ДНК генома ретровируса встраивается в хромосомную ДНК клетки, где и функционирует вместе с клеточным геномом. К вирус-ассоциированным опухолям человека относят лимфому Беркитта и рак носоглотки, вызываемый вирусом, входящим в группу герпесоподобных вирусов. Из более редких опухолей известна ретровирусиндуцируемая Т-лимфома, которая регистрируется в южных районах Японии и странах Карибского бассейна.

Вирус гепатита В является наиболее важной причиной развития первичного рака печени и второй после курения причиной смерти от злокачественных новообразований. В разное время во всем мире вирусом гепатита В заразились более 2 млрд человек, и приблизительно 350 млн из них являются носителями ГВ-инфекции. Носители представляют опасность в плане распространения гепатита В и развития серьезных отдаленных последствий, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Широкое распространение также получил ДНК-содержащий вирус папилломы, носительство которого увеличивает вероятность возникновения рака матки.

## Молекулярные основы канцерогенеза

В настоящее время коренным образом изменилась точка зрения по поводу сущности противоопухолевого иммунитета. Если раньше в основе противоопухолевого иммунитета была теория Т-клеточного надзора (по типу отторжения трансплантата), то сейчас большинство иммунологов придерживаются концепции иммунного надзора М.Ф. Бернета, согласно которой противоопухолевый иммунитет формируется за счет механизмов естественного и адаптивного иммунитета (по типу защиты от вирусов и микроорганизмов).

Как известно, функция иммунитета заключается в распознавании и элиминации из организма веществ антигенной природы, к которым могут относиться прокариотические и аллогенные и ксеногенные эукариотические клетки, собственные клетки организма, ставшие для него чужеродными (мутации, старение, инфицирование и др.), растворимые продукты (белки и полисахариды) этих клеток. Злокачественные клетки, спонтанно возникающие у каждого здорового индивидуума, эффективно элиминируются путем спонтанного апоптоза, свойственного дефектным клеткам, а также благодаря другим механизмам иммунной системы. Онкологическая патология возникает тогда, когда малигнизированная клетка теряет способность к спонтанному апоптозу. При этом происходит подавление процессинга антигенов и экспрессии локальных молекул-ингибиторов, таких, как ФНО и Fas-лигандов. Потеря способности к экспрессии молекул HLA на мембранах клеток, играющих важную роль в распознавании антигена, является одним из основных патогенетических звеньев развития онкологического заболевания. Нарушение экспрессии HLA-антигенов класса I, связанное с дефектом системы гена TAP, позволяет «ускользнуть» процессу ракового перерождения от иммунного надзора. В этом «ускользании» участвует и феномен нарушения экспрессии HLA-молекул класса II: при отсутствии этих молекул на мембранах иммунокомпетентных клеток соответственно исчезнет и возможность презентации «раковых» пептидов. Тем самым блокируется возможность развития полноценного специфического иммунного ответа на иммунокомпетентные пептиды опухолей. Несдерживаемый рост опухоли в свою





очередь может приводить к селекции клона опухолевых клеток, способных подвергаться повторным циклам пролиферации и мигрировать в другие части тела с образованием колоний в различных органах, то есть метастазировать.

Атаке со стороны опухоли подвергаются в первую очередь дендритные клетки. Дендритные клетки — это высокоспециализированная субпопуляция клеток, основными функциями которых являются поглощение, процессинг и презентация антигенов эффекторным клеткам в составе молекул главного комплекса гистосовместимости в комбинации с ко-стимулирующими молекулами. Дендритные клетки играют определенную роль также в индукции и поддержании толерантности к собственным антигенам. В норме для адекватного иммунного ответа необходимо контактное и дистантное взаимодействие дендритной клетки и Т-хелпера. Контактное взаимодействие осуществляется группой молекул на поверхности клеток. В частности, происходит последовательное взаимодействие CD2, MHC II в комплексе с антигеном, CD40, ICAM-1, CD80/86 на поверхности антигенпрезентирующей клетки с соответствующими им молекулами на поверхности Т-хелпера: CD58, TCR, CD154, CD11a/CD18, CD28, CD152. Передача сигнала внутрь клетки осуществляется группой вторичных мессенджеров, среди которых наиболее изучены система инозитол-3-фосфата, кальмодулин-кальциевая система, а также группа киназ, связанных с Т-клеточным рецептором. При онкологических заболеваниях можно выявить нарушения практически на всех этапах передачи сигнала. Особенно это касается клеток, которые инфильтрируют опухоль. В частности, как отмечено выше, обнаружено снижение экспрессии молекул HLA I и II классов, CD80, CD86, CD54 на поверхности антигенпрезентирующих клеток из опухоли. Нарушения эффекторной функции проявляются в виде снижения уровня экспрессии гранзима В и киназ, находящихся в комплексе с TCR — p59fyn и ZAP-70. Среди интегральных показателей функционирования иммунной системы наиболее значимы снижение пролиферативного индекса, экспрессии рецептора интерлейкина-2, степень фосфорилирования белка, кодируемого геном Rb. Все эти изменения характерны как для периферических лимфоцитов, так и для клеток,

инфильтрирующих опухоль, но они выражены в разной степени. Уровень экспрессии рецептора интерлейкина-2, CD54, а также некоторых других показателей составляет примерно 80% для периферических лимфоцитов и 30% уровня этих показателей у здоровых людей для лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Это лишний раз подтверждает, что данные изменения вторичны по отношению к опухоли. В последнее время активно обсуждается концепция, согласно которой в процессе возникновения и развития опухоли происходит прежде всего нарушение баланса между секрецией проопухолевых (интерлейкин-6, кислотолабильная фракция интерферона-γ), противоопухолевых (интерлейкин-2, кислотостабильная фракция интерферона-α/β, фактор некроза) и опухоли регуляторных (интерферон-γ) цитокинов.

Таким образом, состояние вторичного иммунодефицита, при злокачественных опухолях проявляется снижением количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета, затрагивающих Т-лимфоциты, NK-клетки, моноциты/макрофаги, LAK-клетки, а показатели гуморального иммунитета практически соответствуют норме даже на поздних стадиях развития опухоли.

Е.О. Молчанов и соавт. (2001) выделяют 3 уровня иммуносупрессии, ассоциированной с опухолевым ростом:

- угнетение систем иммунореактивности на тканевом (локальном) уровне при превращении единичной опухолевой клетки в опухолевый зачаток;
- иммуносупрессия на системном уровне под действием факторов опухолевых клеток;
- общая иммунодепрессия вследствие нарушения процессов регуляции.

Современный комплексный подход к лечению онкологических заболеваний, подразумевающий оперативное вмешательство, различные варианты лучевой терапии, химиотерапию и биотерапию, дополнительно индуцирует иммуносупрессию по клеточному типу. Кроме того, использование только этих традиционных методов лечения имеет конечный предел эффективности и не решает в целом проблему лечения раковых заболеваний. В частности, ни один из этих методов не воздействует на первопричину заболевания, а ряд опухолей не подлежит лечению ни одним из этих методов. С внедрением современных методов химиотерапии и лучевой терапии резко возрастает количество миелотоксических и инфекционных осложнений.





Фундаментальные достижения иммунологии за последние 30 лет привели к созданию и неожиданно быстрому внедрению в клиническую практику принципиально новых методов терапии онкологических заболеваний. Результаты клинической практики, подтвержденные убедительными статистическими данными, доказали, что в онкологии применимы такие иммунологические методы лечения, как интерферонотерапия, вакцинотерапия, лечение ИЛ-2, применение колониестимулирующих факторов при токсической миелосупрессии.

В настоящее время в основе стратегии лечения рака заложен принцип «комплементарной онкотерапии» (Klaschka F., 1996), который подразумевает взаимоусиливающее действие традиционных и иммунологических методов лечения с учетом этиотропной и патогенетической значимости каждого метода. Иммунологические методы лечения в таком случае присутствуют на всех этапах противоопухолевого лечения, но на каждом этапе решают различные задачи (Попович А.М., 2002).

Задачи иммунотерапии в онкологии:

- базисная иммунотерапия опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта;
- снижение побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии: лечение миелосупрессии; лечение иммуносупрессии; коррекция общетоксического действия; антиоксидантный эффект;
- профилактика рецидивов опухоли и возникновения новых опухолей;
- профилактика и лечение сопутствующих инфекционных осложнений (вирусные, бактериальные и грибковые инфекции).

В последнее время интенсивно развивается принципиально новая стратегия лечения рака, затрагивающая молекулярные основы канцерогенеза. Успехи в области молекулярной биологии и химии нуклеиновых кислот, открытие онкогенов и антионкогенов привели к созданию методов генотерапии рака, то есть защи-

ты генома от канцерогенных (мутагенных) факторов. Это лежит в основе базисной иммунотерапии опухолей. Развитие этой стратегии предполагает создание антиканцерогенных вакцин.

## Вакцины против рака

Механизм действия противоопухолевых вакцин в общем сходен с таковым вакцин для профилактики инфекций, так как в его основе лежит формирование специфического иммунного ответа на антиген. Однако в отличие от большинства вакцин против инфекционных агентов, **раковая вакцина является терапевтической**, то есть специфический иммунный ответ формируется против антигенов опухоли, действию которых иммунная система уже подверглась. Возможна иммунопрофилактика некоторых форм рака, связанных с вирусной инфекцией, то есть противовирусная вакцинация. Прежде всего это касается рака печени, в ближайшем будущем — рака шейки матки, а в перспективе — лимфомы Беркитта, рака носоглотки и лимфогранулематоза.

### Опухолевые антигены, узнаваемые иммунной системой

Теоретической предпосылкой к созданию противораковых вакцин стало то, что опухолевые клетки экспрессируют потенциально иммуногенные молекулы или опухолеассоциированные антигены. Эти ТАА (*Tumor-Associated Antigens*) можно ввести в организм больного раком с целью вызвать формирование системного иммунного ответа и таким образом остановить рост опухоли в различных органах и тканях.

Одной из первых задач в создании вакцин является доставка ТАА антигенпрезентирующим клеткам, которые способны обрабатывать и представлять другим клеткам иммунной системы опухолевые антигены. Примером таких антигенпрезентирующих клеток являются эпидермальные клетки Лангерганса, а также макрофаги, некоторые субпопуляции В-лимфоцитов и другие дендритные клетки. Захваченные путем фагоцитоза антигены процессируются до пептидных фрагментов и представляются на поверхности антигенпрезентирующей клетки в комплексе с HLA-молекулами (клеточными детерминантами главного комплекса гистосовместимости) I и II класса, что в дальнейшем приводит к активации специфических хелперных (CD4+) и цитоли-





тических ($CD8^+$) Т-лимфоцитов. Хелперные ($CD4^+$) Т-лимфоциты секретируют ряд цитокинов, стимулирующих активированные цитолитические ($CD8^+$) Т-лимфоциты, которые в свою очередь распознают и уничтожают опухолевые клетки. Для активации цитолитических ($CD8^+$) Т-лимфоцитов необходим также ряд ко-стимулирующих молекул (B7.1, B7.2, ICAM1 и т.д.), отсутствие которых приводит к анергии или даже гибели Т-клеток. Влияя на тот или иной этап формирования иммунного ответа, можно добиться существенного увеличения количества и активности цитолитических ($CD8^+$) Т-лимфоцитов, специфичных по отношению к определенному антигену, и соответственно повысить их противоопухолевый эффект. В связи с этим основную стратегию создания противоопухолевых вакцин можно рассматривать как определение мишеней иммунного ответа (специфичных опухолевых антигенов), создание иммуногенных форм и условий для распознавания таких антигенов, а также индукцию пролиферации и повышение активности сенсибилизированных иммунокомпетентных клеток (табл. 6.2).

**Таблица 6.2.** Потенциальные источники опухолевых антигенов

| Онкогены | Ген | Новообразования |
|---|---|---|
| Онкоген | Мутации в Ras-кодоне 12 | Рак поджелудочной железы |
| Эмбриональные белки | Семейство MAGE | Меланома, рак молочной железы |
| Вирусные белки | Человеческий папилломавирус, вирус гепатита В | Рак шейки матки, рак печени |
| Тканеспецифичные антигены | Тирозиназа | Меланома |
| Мутированные белки-супрессоры опухолей | p53 | Синдром Ли–Фраумени и большинство форм спорадических опухолей |
| Идиотипические эпитопы | Идиотипический иммуноглобулин, идиотипы Т-клеточных рецепторов | В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома |

Белки, экспрессируемые опухолевой клеткой и являющиеся потенциальными антигенами, способными индуцировать иммунный ответ, можно разделить на несколько групп.

ТАА, экспрессируемые исключительно на опухолевых клетках. К ним относятся мутантные антигены, экспрессируемые клетками с повреждениями ДНК. Так как модифицированные молекулы (бета-катенин, CDK4, P53 и др.) экспрессируются не во всех опухолях, созданные на их основе вакцины не нашли широкого применения. В настоящее время известны антигены меланомы, полученные в результате мутации генов. Например, получен пептид вследствие мутации в гене циклинзависимой киназы 4 или при мутации в гене бета-катенина. Недавно идентифицирован антиген плоских клеток карциномы, представляющий собой точечную мутацию в гене caspase-3, который отвечает за апоптоз.

Антигены, экспрессированые в нормальных тканях на минимальном уровне, недостаточном для индукции иммунного ответа, и гиперэкспрессированные на опухолевых клетках. Используются в качестве мишеней для специфической иммунотерапии рака — простатспецифические антигены (PSA/PSMA), уровень которых повышается при аденокарциноме простаты; муцин (MUC1) — повышение уровня которого ассоциируется с раком молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы; HER-2/neu — обнаруживается при раке легких, яичников, молочной железы, простаты и толстой кишки.

Неоантигены не экспрессируются на клетках тканей, из которых образуется опухоль, но экспрессируются на других нормальных тканях. Причиной появления таких антигенов является реактивация генов, «молчащих» в нормальных клетках, в результате опухолевой трансформации. Так, раково-тестикулярные антигены (MAGE, BAGE, GAGE, LAGE, SAGE, NY-ESO и т.д.) не экспрессируются на меланоцитах, но присутствуют на клетках меланомы и нормальных клетках яичек и плаценты. Аналогично ганглиозидные антигены появляются на меланоцитах только после их неопластической трансформации и всегда присутствуют на клетках спинного и головного мозга.

Онкофетальные антигены присутствуют на ранних стадиях развития эмбриона, но могут появляться при некоторых опухолях: раковоэмбриональный антиген (CEA), обнаруживаемый в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе и печени на 2–6-й неделе гистогенеза, присутствует при раке толстой кишки,





легких, молочной железы; альфа-фетопротеин, продуцируемый эмбриональными печеночными клетками и желточным мешком, присутствует в сыворотке крови взрослых в малых количествах и повышается у некоторых пациентов при раке печени.

Тканеспецифичные белки, экспрессируемые нормальными тканями, а также опухолевыми клетками, возникшими из этой ткани (дифференцированные антигены). Примером таких антигенов являются меланомо-специфические дифференцированные антигены (тирозиназа, gp100, MART-1/Melan-A, TRP), которые вовлечены в синтез меланина.

Отдельно следует выделить вирусные антигены — белки, экспрессируемые на поверхности инфицированных клеток и ассоциирующиеся со злокачественной трансформацией клетки вирусной этиологии. К этим антигенам относятся, прежде всего, белки вируса папилломы человека, ассоциированного с раком шейки матки. Известно, что до 80–90% этих опухолей экспрессируют E6 и E7 гены 4 типов «высокоопасных» человеческих папилломавирусов (HPV): HPV-16, HPV-18, HPV-31 и HPV-45. В связи с этим именно HPV E6 и E7 антигены и являются кандидатами в вакцины. Среди других вирус-ассоциированных опухолей известна гепатома, непосредственной причиной которой являются вирусы гепатита B, C и D.

## История иммунотерапии рака

История иммунотерапии рака берет начало с 1891 г., когда американский ученый Уильям Колей (William Coley) впервые предпринял попытки лечения больных раком вытяжками из культур стрептококка. В результате у некоторых больных рост опухолей подавлялся, другие умирали от кахексии, не связанной с онкологическим заболеванием. Тогда и возникло предположение о губительном воздействии на опухоль каких-то факторов, появляющихся в ответ на введение бактериальных экстрактов.

Химические канцерогены, будучи низкомолекулярными соединениями, в отличие от высокомолекулярных бактериальных и вирусных антигенов не способны сами по себе индуцировать иммунный ответ. В 1937 г. H.J. Creech и W.R. Franks (Университет в Торонто, Канада) впервые синтезировали конъюгаты канцероге-

нов с высокомолекулярными носителями — белками сыворотки крови животных. Они установили, что иммунизация животных такими конъюгатами активирует синтез антител. Тогда же было обнаружено некоторое угнетение роста опухолей, индуцированных канцерогенами после предварительной иммунизации, и была впервые высказана идея о применении такого подхода для предупреждения раковых заболеваний у человека. Вновь к этой идее обратились R.M. Peck и соавт. (Институт исследований рака, Филадельфия, США), которые описали более выраженное угнетение химического канцерогенеза путем иммунизации животных конъюгатом канцероген-белок. Следующий шаг в разработке антиканцерогенных вакцин сделали F.L. Moolten и соавт. (Университет в Бостоне, США) в 1981 г. Они конъюгировали с белком не канцероген, а его структурный аналог, не способный индуцировать опухоль. Иммунизация животных таким конъюгатом значительно угнетала рост опухолей, индуцированных канцерогеном. Принципиально новый подход использовали J.L. Chagnaud и соавт. (Франция). В 1992 г. они сообщили о получении так называемых антиидиотипических антител к канцерогенам (вторых антител). Эти антитела несут в себе «внутренний образ» канцерогена и способны индуцировать синтез первых антител к канцерогену без использования конъюгатов канцероген-белок. В 1993 г. авторы описали ингибирующее действие вторых антител на возникновение опухолей, индуцированных канцерогенами у животных. В следующих сериях экспериментов (1994–1995) они достигли более выраженного антиканцерогенного эффекта с помощью антиидиотипических антител.

Интересные исследования в этом же направлении проводятся L.K. Silbart и соавт. (Университет штата Коннектикут, США), начиная с середины 80-х годов. Они сконцентрировали усилия на изучении индукции антител к канцерогенам в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы. Путем комбинации конъюгатов канцероген-белок с различными адъювантами они намерены создать барьер на пути проникновения канцерогенов из окружающей среды внутрь организма.

Перспективы создания антиканцерогенных вакцин за рубежом достаточно широки. Однако исследования еще находятся на





экспериментальной стадии, хотя в целом недалеки от клинического испытания готовых препаратов. По мнению российских ученых, общий недостаток зарубежных исследований — отсутствие системности, теоретической проработки проблемы. Основные закономерности образования антител к канцерогенам у человека не исследуются, не учитывается возможность стимуляции канцерогенеза под действием вакцин, поэтому не создается система показаний/противопоказаний для применения вакцин.

**Типы противораковых вакцин** (В.М. Моисеенко, 2001):

– **вакцины на основе цельных клеток** аутологичные и аллогенные. К аутологичным относят немодифицированные и модифицированные (трансфекция);

– **синтетические пептиды;**

– **ДНК-вакцины;**

– **рекомбинантные вирусные вакцины;**

– **вакцины на основе дендритных клеток;**

– **вакцины на основе белков теплового шока;**

– **ганглиозидные вакцины.**

**Клеточные вакцины** готовятся из цельных опухолевых клеток. Аутологичные (выделенные от больного) или аллогенные опухолевые клетки облучают или лизируют с целью инактивации и оптимизации опухолеассоциированных антигенов и вводят вместе с иммунным адъювантом(ами) для привлечения антигенпрезентирующих клеток хозяина. Однако такое воздействие может изменять структуру и свойства опухолевых антигенов и соответственно уменьшать эффективность вакцины. Тем не менее, широкий спектр антигенов, представленный в вакцине, позволяет использовать препарат без оценки экспрессии отдельных антигенных детерминант. Аутологичные вакцины идентичны клеткам опухоли с соответствующими белками HLA, вследствие чего снижается риск осложнений. Однако такие вакцины являются индивидуальными, что существенно влияет на их стоимость. В случае использования аллогенных клеток вероятность совпадения антигенов вакцины и опухоли снижается, поэтому такие вакцины создаются, как правило, из клеточных линий, взятых у нескольких больных (поливалентные вакцины). Преимущества этих вакцин состоят в том, что они не требуют взятия опухолевых клеток

у пациента и возможно получение их количества, достаточного для нескольких иммунизаций. Клинические испытания поливалентной меланомной клеточной вакцины, состоящей из трех аллогенных меланомных клеточных линий с высокой экспрессией поверхностных иммуногенных глико- и липопротеинов и ганглиозидов, показали формирование иммунного ответа клеточного и гуморального типа, что коррелировало с повышением выживаемости пациентов.

С целью стимуляции гуморального звена иммунитета в профилактические вакцины, помимо иммунизирующего антигена, практически всегда вводят **адъюванты**. Оказалось, что многие адъюванты способны стимулировать клеточный иммунитет и поэтому могут быть включены в состав противоопухолевых вакцин. Традиционным адъювантом являются живые аттенуированные микобактерии Кальметта–Жерена (вакцина **БЦЖ**). Способность БЦЖ активировать иммунную систему позволяет использовать ее в различных формах иммунотерапии, например, как стандартный препарат при лечении рака мочевого пузыря или включаемый в противоопухолевую вакцину. Как правило, БЦЖ вводят в состав аутологичных или аллогенных клеточных вакцин. Так, при раке почки (IV стадия) применение вакцины, состоящей из аутологичных опухолевых клеток и БЦЖ, дает стабильный клинический эффект у 27% больных. Однако побочные эффекты БЦЖ требуют дальнейшей разработки бактериальных адъювантов. Безусловным преимуществом обладают индивидуальные химические соединения нового поколения, которые включают химические варианты эндотоксинов, называемые монофосфориллипидами, модифицированный мурамоилдипептид или другие детоксицированные компоненты бактериальной стенки. Среди других адъювантов достаточно давно используется адъювант **Фрейнда**, созданный на основе минерального масла, сурфактанта и микобактерий (если он полный). Его эффект основан на создании депо, в котором антиген долго сохраняется в высокой концентрации, что повышает его иммуногенность. Показано повышение антигенспецифических Т-лимфоцитов к меланомным антигенам GP100, G209-2M у большинства иммунизированных больных меланомой при включении в пептидные вакцины неполного адъюванта Фрейнда.





В качестве адъюванта в состав вакцин часто входят **биологические модификаторы иммунного ответа** (интерлейкины 2, 4, 6, 12, интерфероны и т.д.). Цитокины вводятся вместе с антигеном и стимулируют локальный иммунный ответ на него. Однако существенные различия в фармакокинетике этих компонентов и прежде всего короткий период полужизни цитокинов не позволяют получить адекватного эффекта от такой комбинации. Цитокины чаще используются в составе ДНК-вакцин, и в этом случае одновременно экспрессируется выбранный иммуностимулирующий белок, иногда совместно с опухолевым антигеном. Современные исследования ведутся в направлении создания генномодифицированных вакцин и заключаются в трансдукции опухолевых клеток со специфическими **вирусными генами и аллогенными генами комплекса гистосовместимости**. В аутологичные или аллогенные опухолевые клетки вводят гены (последовательности экзогенной ДНК), которые вызывают экспрессию или синтез молекул цитокинов, либо синтез других белков, активирующих иммунный ответ или оказывающих токсическое действие в отношении клеток опухоли. В последнем случае может наблюдаться резкое снижение числа митозов, возрастание числа апоптических клеток и как следствие — разрушение модифицированных клеток и регресс неизмененных опухолевых клеток. Лучшие результаты получены при встраивании в опухоль генов, кодирующих цитокины или ко-стимулирующие молекулы. На стадии клинических испытаний находятся генетически модифицированные вакцины, содержащие целые опухолевые клетки со встроенными генами ко-стимулирующих молекул B7, а также генами цитокинов. Чтобы цитокины не продуцировались самой опухолью, опухолевые клетки смешивают с генетически преобразованной клеткой-наблюдателем, которая продуцирует цитокины. Такой подход позволяет избежать необходимости культивирования или трансдукции каждой опухолевой клетки больного.

**Синтетические пептиды** — потенциально более эффективное средство иммунизации по сравнению с цельными белками, поэтому их чаще включают в состав противоопухолевых вакцин. Идентификация антигенных детерминант опухолевых антигенов, как правило, пептидов из 8–9 аминокислотных последова-

тельностей, позволила получать их методами химического синтеза и использовать для создания противоопухолевых вакцин. Наиболее широко проводятся экспериментальные и клинические испытания раково-тестикулярных и меланомных синтетических пептидных антигенов, в основном при меланоме, с определенным положительным эффектом. Однако гетерогенность антигенов на различных клетках одной опухоли (или ее метастазах) может приводить к селекции опухолевого клона и соответственно формировать резистентные к такой вакцинотерапии клоны. По этой причине предпочтительнее использовать вакцины, в состав которых входит несколько высокоочищенных или синтетических антигенов (поливалентные вакцины), что повышает вероятность индукции иммунного ответа в отношении различных клеточных клонов одной опухоли. Препятствием для массового использования пептидных вакцин является индивидуальный для *каждой опухоли набор опухолевых антигенов, что определяет* необходимость в каждом случае тестировать опухоль на наличие тех или иных мишеней и определять соответствующий антиген для его включения в состав вакцины.

Вакцины, основанные на пептидных антигенах, доступны для массового производства, имеют относительно небольшую коммерческую стоимость и к ним применимы стандартные требования, принятые для лекарственных препаратов.

**ДНК-вакцины** представляют собой генетическую последовательность, кодирующую опухолевый антиген. В качестве системы доставки используются плазмида, вирусный вектор и т.д. При введении вакцины в организм происходит трансфекция клеток пациента (фибробластов или миоцитов). Вследствие активации введенного гена повышается локальная концентрация необходимого антигена и развивается иммунный ответ. Включение в вакцину нескольких антигенных детерминант, а также увеличение вводимой дозы приводят к увеличению иммуногенной эффективности препаратов. Вариантами ДНК-вакцин могут быть генетическая конструкция, кодирующая антиген (антигены); генетическая конструкция, кодирующая как антиген (антигены), так и биологический модификатор в одной плазмиде; две плазмиды, содержащие такие гены и вводимые совместно или раздельно.





Главное преимущество вакцин этого типа состоит в том, что их производство не требует клеточного материала или индивидуализированных манипуляций с ДНК, они достаточно стабильны и могут производиться в больших количествах. ДНК легко изменяема в лабораторных условиях, поэтому возможно создание вакцин против различных антигенов. Основной проблемой, связанной с созданием таких вакцин, является выбор систем доставки. В настоящее время широко используют липосомы (для плазмидной ДНК) и аденовирусные векторы. Недостатком липосомного вектора является низкая степень трансфекции, а при использовании аденовирусного вектора возможны побочные реакции на его антигены. Кроме того, при создании таких вакцин необходимо учитывать возможность интеграции вводимого генетического материала в геном человека, индукцию аутоиммунных (анти-ДНК) антител и возможную иммунную толерантность к *используемому антигену, а также вариабельность сроков, в течение ко*торых клетки организма будут вырабатывать антигенный белок.

**Рекомбинантные вирусные вакцины.** Развитие технологии генной инженерии привело к попытке создания рекомбинантных вирусных вакцин. В таких вакцинах использовали рекомбинантный вирус коровьей оспы и другие поксвирусы. В настоящее время применяются также аденовирус и другие вирусные векторы. В основе иммуногенности рекомбинантных вакцин лежат два механизма. Первый — повреждение клетки вирусом, в результате чего посредством передачи «опасных» сигналов активируются АПК, представляющие антигены Т-клеткам с экспрессией костимулирующих молекул. Второй механизм заключается в инфицировании вирусом непосредственно самих АПК, выделенных из костного мозга. Способность некоторых вирусов прямо поражать АПК используется для усиления процессинга и представления кодируемых антигенов. Одним из главных барьеров на пути эффективной иммунизации рекомбинантными вирусными раковыми вакцинами, включающими в себя вирус коровьей оспы и аденовирус, является нейтрализация вирусов циркулирующими антителами вследствие ранее перенесенной аденовирусной инфекции или вакцинации против натуральной оспы. Для дальнейшего успешного развития этой технологии необходимо изыска-

ние методов, которые позволят временно исключить нейтрализующие антитела из организма и/или спроектировать вирусный вектор, воздействию которого большинство людей ранее не подвергалось.

**Вакцины на основе дендритных клеток (ДК).** К настоящему времени накоплены многочисленные экспериментальные и клинические данные по успешному применению клеточных вакцин на основе ДК в иммунотерапии онкологических заболеваний. Возможность создания ДК-вакцин обусловлена тем, что ДК являются наиболее эффективными АПК с уникальной способностью представлять антигены Т-клеткам и вызывать их последующую дифференцировку в цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Идентифицирована достаточно обширная панель ТАА, распознаваемых ЦТЛ, и известны требования, предъявляемые к ДК, входящих в состав противоопухолевых вакцин. ДК должны быть зрелыми и характеризоваться фенотипом CD83, CD80, CD86, HLA DR, CD14. Зрелые ДК обладают рядом особенностей, позволяющим им более эффективно, по сравнению с незрелыми формами, представлять антиген. Зрелые ДК экспрессируют высокие уровни адгезивных и ко-стимулирующих молекул, обеспечивающих формирование вспомогательных сигналов при активации лимфоцитов и молекулы MHC I и II классов, обеспечивающих эффективное представление антигена. Чтобы использовать ДК в качестве вакцины, их берут у пациента с опухолью и инкубируют *in vitro* с экстрактом опухолевых клеток того же пациента или с РНК, выделенной из опухоли. Затем ДК возвращают пациенту. Такие вакцины испытаны не только в эксперименте, но и в клинике онкологических заболеваний человека.

**Вакцины на основе белков теплового шока** (*heat shock proteins*). *Heat shock proteins* являются природными биологическими адъювантами HSP70, HSP90 и GP96, способными связывать множество пептидов. На экспериментальных моделях установлено, что иммунизация HSP70, HSP90 и GP96, выделенными из опухолевых клеток, вызывает образование специфических цитолитических Т-лимфоцитов. Предварительные данные клинических испытаний показали повышение числа опухолеспецифических цитолитических ($CD8^+$) Т-лимфоцитов у большинства больных меланомой (IV стадия), иммунизированных белком GP96, полученным из аутологичных опухолевых клеток, что коррелировало с клиническим эффектом. Недавно было показано, что вакцинация рекомбинантными hsp70 также вызывает развитие Т-клеточного ответа. За рубежом создана вакцина **HSPPC-96** или *Oncophage*, представляющая собой белок теплового шока, выделенный из меланомы человека и направленный против нее. В настоящее время проводится третья фаза клинических испытаний вакцины *Oncophage* при раке почек. Планируется изучить эффективность вакцины у пациентов после нефрэктомии по поводу злокачественной опухоли, в плане предотвращения рецидивов рака.





Другим вариантом вакцин, которые также содержат потенциально иммуногенные пептиды, являются **ганглиозидные вакцины**. Ганглиозиды — гликолипидные антигены, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток и вызывающие образование антител. Показано, что на поверхности меланомных клеток наиболее интенсивно экспрессируются ганглиозиды, содержащие как нейтральные сахара, так и сиаловые кислоты. Известно несколько ганглиозидов: GM3, GD3 (основной меланомный ганглиозид), GD2, GM2 и O-ацетил GD3.GM2 является наиболее иммуногенным меланомным ганглиозидом и по этой причине объектом большинства клинических исследований. Уже первые работы показали тесную связь между наличием в сыворотке больных антител против GM2 и увеличением безрецидивной и общей выживаемости. Образование GM2IgM обнаружено у 85% леченых больных. В последующем была разработана новая форма вакцины на основе GM2, связанная с адъювантом (GMK). Введение этой вакцины сопровождается образованием антител у всех пациентов. Эффективность GMK-вакцины оценивалась у больных меланомой в мультицентровых рандомизированных исследованиях. Первые 16 мес наблюдения за больными не показали увеличения безрецидивной и общей выживаемости. Одной из причин отсутствия значимого лечебного эффекта, вероятно, является то, что ганглиозид GM2 экспрессируется на поверхности всех меланомных клеток, но его экспрессия незначительна по сравнению с экспрессией других ганглиозидов. Менее 20% клеточных линий меланомы могут быть лизированы моноклональными ан-

тителами к GM2 и комплементу. Для получения клинически значимого результата необходимо индуцирование образования антител против других ганглиозидов. В связи с этим очевидна целесообразность использования поливалентных вакцин на основе нескольких ганглиозидов.

Помимо перечисленных вакцин, существуют так называемые **антиидиотипические вакцины**. Иммунизация антиидиотипическими (анти-ИД) антителами представляет собой новый подход в активной иммунотерапии. В качестве индуктора специфического иммунного ответа здесь выступают антиидиотипические антитела (антитела против антител к опухолевым антигенам), которые способны имитировать опухолевые антигены. Многочисленные исследования на животных показали эффективность анти-ИД вакцин в предотвращении опухолевого роста и излечении мышей-опухоленосителей. Было разработано несколько мышиных моноклональных анти-ИД антител (Ab2), которые имитируют опухолеассоциированные антигены (ТАА) человека и могут быть использованы для активизации противоопухолевого иммунитета у больных раком. Преимущество анти-ИД вакцин перед остальными антигенными вакцинами состоит в том, что по структуре анти-ИД вакцины схожи с иммуноглобулинами. При этом они не содержат антигенов или их фрагментов, что исключает возможность развития нежелательных побочных эффектов, которые иногда возникают после введения антигенных вакцин. Анти-ИД вакцины индуцируют более сильный иммунный ответ, чем обычные антигенные вакцины, они более практичны, экономичны и биологически выгодны. Производство анти-ИД вакцин не зависит от количественного состава антигенов, что часто экономически ограничивает производство антигенной вакцины. Исследования показывают, что можно производить и полностью синтетические анти-ИД вакцины, используя информацию, полученную из идиотипических гибридом антигенов. Представляет интерес и то, что анти-ИД вакцины вызывали иммунный ответ, несмотря на отсутствие в препарате сильного адъюванта.

Таким образом, анти-ИД лечебные вакцины безопасны и могут повысить качество жизни пациентов со злокачественными опухолями.





В настоящее время создана анти-ИД вакцина на основе моноклональных антител 105AD7 — «*Onyvax*». Клинические испытания вакцины проходят в одной из больниц Лондона среди больных колоректальной аденокарциномой поздних стадий. Вакцину вводят внутрикожно одновременно с вакциной BCG или внутримышечно одновременно с адъювантом — гидроксидом алюминия.

С 2002 г. в 20 различных клинических центрах Канады и в 250 центрах США начато применение **антиидиотипических вакцин на основе моноклональных антител 11D10 и 3H1** при лечении пациентов со II или IIIA стадией немелкоклеточного рака легких (T1–3, N1–2, M0). Вакцины начинают вводить через 14–45 дней после операции. Вакцинация проводится внутрикожно 1 раз в неделю в течение 3 нед, затем переходят на поддерживающее введение вакцины 1 раз в месяц в течение 2 лет. Кроме этого, после 3-й инъекции вакцины пациентам назначают лучевую терапию 5 дней в неделю в течение 5–6 нед.

## Противораковые вакцины в России

В России разработкой лечебных вакцин против рака занимаются более 30 лет, наиболее активные исследования в рамках советско-американских отношений приходятся на 70-е годы. Лидерами в этой области были лауреат Государственной премии СССР профессор Георгий Свет-Молдавский и академик АМН СССР Николай Трапезников, которые активно испытывали эти вакцины в клинике. В 1975 г. была опубликована первая в мировой истории статья о создании вакцины против рака молочной железы. С той поры появилась лишь одна вакцина американского ученого Мертона, разрешенная к клиническому применению. Она создана на основе определенного штамма БЦЖ и используется при лечении рака мочевого пузыря. При инстилляции ослабленных бактерий в мочевой пузырь развивается иммунный ответ, в результате чего опухоль излечивается. Разрабатывают лечебную вакцину против рака кожи (меланома), почки и толстой кишки. Эти опухоли плохо лечатся традиционными методами, они доступны для наблюдения, а самое главное — быстро метастазируют.

В настоящее время эту проблему в нашей стране разрабатывает Институт клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН. С 1980 г. Институт изучает способность человеческого организма самостоятельно бороться с заболеваниями, в том числе и с раком. Создана принципиально новая лечебная вакцина против меланомы и опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта, проведены ее клинические испытания. В отличие от зарубежных аналогов в ее состав включены чужеродные клетки (клетки мышей после соответствующей обработки), которые вызывают более сильный противоопухолевый ответ. Зарубежные вакцины содержат опухолевые клетки человека или их производные.

Клинические испытания противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток проводятся в ГНЦ РФ Институте иммунологии МЗ и СР РФ. Работа осуществляется в рамках Межведомственной научно-технической программы «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего». Показано, что используемые методы приготовления ДК позволяют получить зрелые ДК, способные индуцировать клеточный иммунный ответ *in vitro* в отношении не только высокоиммуногенного пептида, каким является матриксный пептид вируса гриппа, но и низкоиммуногенного опухолеспецифического пептида MAGE-3. В настоящее время проводятся первая и вторая фазы клинических испытаний вакцины при лечении больных меланомой, раком предстательной железы, почечно-клеточной карциномой.

## Противоопухолевая вакцинация отдельных форм рака

В зависимости от механизма действия иммунотерапию опухолей разделяют на активную, пассивную, неспецифическую, специфическую и комбинированную.

В отличие от термина «вакцинация» термин «иммунизация» имеет более широкое значение, подразумевает возможность создания не только активного, но и пассивного иммунитета. Этого можно достигнуть различными способами, в том числе путем введения в организм готовых факторов иммунной защиты (антител, иммунокомпетентных клеток и др.). Пассивная иммунизация часто проводится на фоне иммунодефицита. В связи с этим к противоопухолевой вакцинации относятся только те методы иммунотерапии, которые приводят к созданию специфического активного противоопухолевого иммунитета или противовирусного иммунитета к онкогенным вирусам (табл. 6.3).





**Таблица 6.3.** Иммунотерапия опухолей

| | | |
|---|---|---|
| Активная | Специфическая | Вакцины из инактивированных или модифицированных опухолевых клеток, опухолевые клеточные экстракты, очищенные или рекомбинантные опухолевые антигены, идиотипы, вирусные или бактериальные гены-векторы, внедряемые в опухоль. Вакцинация против онкогенных вирусов — гепатита В, вирусов папилломы, Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1), вируса Эпштейна–Барр. |
| | Неспецифическая | Вакцина БЦЖ, «имурон», *Corinebacterium parvum*, цитокины (альфа-, бета-, гамма-интерфероны, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО), леакадин, левамизол (декарис), препараты гормонов тимуса, мурамилдипептид, димеколат трегалозы, сополимер пирана, ДЭМА, поли-(I:C),пиримидины, MGN-3 |
| | Комбинированная | Сочетание вакцинотерапии с цитокинами или неспецифическими иммуностимуляторами |
| Пассивная | Специфическая | Антитела, чистые или конъюгированные с лекарственными средствами, пролекарствами, токсинами или радионуклидами; биоспецифические антитела; Т-клетки, дендритные клетки |
| | Неспецифическая | ЛАК-терапия, цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, интерфероны), лектины, белки теплового шока |
| | Комбинированная | ЛАК-терапия совместно с биоспецифичными антителами |

Для лечения опухолевого заболевания возможно применение нескольких различных методов иммунотерапии, сопоставимых по эффективности.

## Рак желудка

Рак желудка занимает одно из первых мест в структуре злокачественных новообразований человека и является одной из главных причин смерти. Ежегодно регистрируется почти 800 000 новых случаев и 628 000 смертей от этого заболевания. Распространенность рака желудка в различных странах неравномерная.

Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в Японии (77,9 у мужчин и 33,3 у женщин на 100 000 населения), России, Чили, Корее, Китае (40% всех случаев рака), наименьшая — в США (5 на 100 000), Австралии, Новой Зеландии.

Заболеваемость среди мужчин в России почти вдвое превышает заболеваемость среди женщин и составляет 32,8 на 100 000 населения. Среди стран бывшего СССР заболеваемость минимальная в Узбекистане, Таджикистане, Грузии, максимальная — в Европейской части России, странах Прибалтики.

Наиболее часто поражаются люди в возрасте 60 лет и старше. Так, рак желудка в возрасте до 30 лет встречается у 0,7, от 31 года до 39 лет — у 16,4, 40–50 лет — у 60, в возрасте 61 года и старше — у 360 на 100 000 населения.

Причина развития рака желудка до конца не выяснена. Выделяют многообразные предрасполагающие факторы. К ним относятся особенности почвы, состав воды, в частности, содержание в них микроэлементов. Риск развития рака желудка повышается при частом потреблении копченой рыбы и мяса, длительно хранившихся продуктов, пряных и острых приправ. Канцерогенными считаются некоторые консерванты.

Определенное значение в развитии рака желудка имеют такие эндогенные факторы, как группа крови 0 (I), первичные и вторичные иммунодефициты.

По мнению экспертов ВОЗ (1972), рак желудка обычно развивается на фоне предраковых состояний (операции на желудке, пернициозная анемия, язва желудка) и предраковых изменений (нарушение пролиферации, атрофические изменения, дисплазия эпителия).

На современном этапе появляются все новые данные о роли **инфекционных агентов** в развитии рака желудка. Так, в последние годы получены неопровержимые доказательства этиологической





роли *H. pylori*, открытой в 1983 г., в развитии рака желудка и предраковых заболеваний.

*Helicobacter pylori* — спиралевидная, микроаэрофильная грамотрицательная бактерия, колонизирующая верхние отделы желудочно-кишечного тракта человека (преимущественно желудок). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) распространена повсеместно и вызывает гастрит, а также язву желудка. Инфицирование *H. pylori* происходит в детском возрасте, коррелирует с возрастом и выше у населения развивающихся стран. После успешной эрадикации возможно реинфицирование.

Другим инфекционным агентом, обнаруженным при раке желудка, является **вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)**. ВЭБ инфицировано более 90% населения. О роли ВЭБ в патогенезе определенных морфологических форм рака желудка свидетельствует обнаружение вирусных маркеров (мРНК EBER-1) в 80–100% опухолевых клеток этих больных, а также демонстрация моноклональной интеграции генома в клетках опухоли. В Японии ВЭБ-ассоциированная форма рака желудка встречается в 7%, в США в 16%, в России в 9% случаев. Рабочая группа Международного агентства по изучению рака пришла к заключению, что имеется достаточно данных для подтверждения роли ВЭБ в этиологии лимфомы Беркитта, рака носоглотки, лимфогранулематоза, синоназальной ангиоцентрической Т-клеточной лимфомы, лимфомы у больных с иммунодефицитом, но роль ВЭБ в возникновении рака желудка подтверждена недостаточно.

**Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия**. Установление роли инфекционных патогенов в этиологии рака желудка открывает перспективу для профилактики заболевания с помощью вакцин. В настоящее время во многих научных центрах мира предпринимаются попытки создания эффективных медикаментозных схем лечения этого заболевания, но это не решает проблему коренным образом. Пытаются создать вакцину против *H. pylori*. Усилия исследователей сконцентрированы на создании оральной вакцины, так как оральная иммунизация довольно надежна и безопасна и способствует выработке местного иммунитета слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта.

Первые работы в этой области были посвящены иммунизации мышей и хорьков экспериментальной вакциной, состоящей из *H. pylori* и холерного токсина. Повышенный уровень IgA к антигенам *H. pylori* обнаруживался в кишечном секрете почти у всех вакцинированных животных. После этого начались поиски наиболее подходящих адъювантов, каковым и оказались холерный токсин и LT *E. coli*. Однако эти молекулы являются мощными энтеротоксинами для человека, тогда как мыши к ним невосприимчивы. Все исследователи пришли к заключению, что холерный токсин не следует использовать для создания вакцины против *H. pylori*. По поводу менее токсичного LT *E. coli* сохранялись сомнения. Хотя в настоящее время созданы генетически детоксицированные мутантные формы LT-молекулы, сохраняющие иммунологические свойства, для внедрения в медицинскую практику желательно использовать другой адъювант.

Недавно были предприняты попытки показать эффективность биодеградирующих и биосовместимых микросфер как адъювантной системы для вакцины против *H. pylori* с целью выработки как общего, так и местного иммунитета. Из множества полимеров наиболее эффективным оказался поли-D,L-лактид-когликолид (PLG), имеющий длительную историю безопасного применения в медицине. Действие вакцины связано с высвобождением той или иной субстанции (лекарственные средства, молекулы антигена и т.д.), содержащейся в микросферических частицах из этого полимера. В настоящее время зарегистрированы PLG-системы *Zoladex* (*«Zeneca»*), *Decapeptyle* (*«Ipsen Biotech»*) и *Prostar SR* (*«Lederle»*). Это позволяет получить у мышей иммунный ответ на различные токсины и протеины; вырабатывается и гуморальный, и Т-цитотоксический клеточный иммунитет, причем как местный, так и общий.

При оральной вакцинации мышей PLG-микросферическими частицами, содержащими лиофилизированные *H. pylori*, по схеме 0–1–2 нед с введением бустерной дозы через 8 нед у 90% животных выработался протективный гуморальный иммунитет (сывороточные IgG и s-IgA), а также клеточный Т-цитотоксический местный и общий иммунитет. В контрольной группе мышей, которые были перорально иммунизированы (по той же схе-





ме) растворимой формой антигена *H. pylori*, иммунитет не вырабатывался.

Однако дальше экспериментов на животных в попытке создать вакцину против *H. pylori* ученые пока не продвинулись. То же можно сказать и в отношении лечебных вакцин против рака желудка.

С 01.03.01 в университете штата Техас для лечения пациентов с II–IV стадиями раковых опухолей желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки), содержащих клетки с канцероэмбриоником антигеном (*carcinoembryonic antigen* — CEA) на мембранах, используются пептидные фрагменты этого антигена из 7 аминокислот (**пептид канцероэмбрионического антигена 1–6D**). Совместно с этим пептидом назначают GM-CSF.

## Рак молочной железы

В Российской Федерации рак молочной железы занимает первое место в структуре злокачественных новообразований у женщин и является одной из главных причин смерти женщин в большинстве стран. Заболеваемость в России составляет 32,1 на 100 000 населения.

Термин «рак молочной железы» объединяет несколько типов злокачественных новообразований, развивающихся из эпителия долек или протока молочной железы. Долевая или протоковая карцинома может существовать в неинфильтративной и инфильтративных формах. В группу инфильтративных карцином молочной железы входят все опухоли, имеющие строение железистого, солидного и скиррозного рака. Значительно реже встречается болезнь Педжета — поражение кожи соска с развитием опухоли в молочной железе.

Выявляется тесная связь риска возникновения опухолей молочной железы с наследственной предрасположенностью, детородно-лактационной функцией и эндокринно-метаболическими нарушениями.

К факторам риска развития рака молочной железы относят наследственные, генетические особенности, менархе и возраст менопаузы, первой беременности и родов, число рожденных де-

тей, фиброзно-кистозную мастопатию, длительную терапию (10 лет и более) эстрогенсодержащими препаратами, действие факторов окружающей среды — пестицидов и радиации, электромагнитного излучения, потребление большого количества говядины, свинины, мучных изделий, сладостей, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем и др.

Начало дискуссии о вирусной природе рака молочной железы было положено американским исследователем Дж. Битткером, который в 1936 г. обнаружил, что рак молочной железы мышей может передаваться потомству через молоко матери, содержащее особый фактор. В настоящее время точно установлено, что рак молочных желез у мышей вызывает онковирус из семейства ретровирусов (вирус Битткера).

Предполагается существование и у человека вируса, аналогичного вирусу рака молочных желез мышей. Эти предположения основаны на обнаружении в ультратонких срезах клеток раковой опухоли молочных желез человека вирусных частиц, неотличимых от вирусов рака молочных желез мышей. Кроме того, в клетках рака молочных желез человека обнаружены основные компоненты ретровирусов и даже целые вирионы. С помощью иммунологических методов получены данные, свидетельствующие о возможном наличии у человека белков, родственных или даже идентичных основным белкам вирусов рака молочных желез мышей.

**Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия.** Развитие теории вирусного канцерогенеза и достижения молекулярной биологии, связанные с получением интерферонов, открыли новый путь профилактики опухолевых заболеваний. Длительный латентный период инфицированных онкогенными вирусами клеток позволяет применять α-интерфероны (интрон А, роферон А и др.) для подавления репликации ряда онкогенных вирусов и тем самым предотвращать развитие не только хронических заболеваний, но и ассоциированных с ними опухолей.

В 1992 г. создана противоопухолевая вакцина **ресан** (Беларусь), в течение 1992–2000 г. были исследованы и доказаны возможности этого препарата. В настоящее время вакцина проходит регистрацию в Фармакологическом комитете.





Вакцина ресан обладает противоопухолевой активностью широкого спектра, так как в состав вакцины входит 40 разновидностей имитаторов опухолевых антигенов. Вакцина индуцирует противоопухолевый иммунитет, который приводит к полной регрессии (в 60–95% случаев) доброкачественных опухолей, содержащих фиброзную и железистую ткань. Препарат влияет на спонтанные, вирусиндуцированные и индуцированные химическими канцерогенами злокачественные опухоли.

Вакцину ресан можно применять для иммунотерапии дисгормональной гиперплазии молочных желез и для предупреждения рака молочной железы.

При лечении злокачественных опухолей препарат наиболее эффективен как антиметастатическое средство, применяемое совместно с хирургическим удалением первичной опухоли, что приводит к полному избавлению от опухоли в 30–90% случаев. После полного уничтожения опухоли благодаря формированию иммунной памяти рецидивов не бывает.

Препарат используют как вакцину для предотвращения злокачественных опухолей у здоровых людей и людей с наследственной предрасположенностью; для предотвращения рецидивирования злокачественных опухолей после радикального хирургического лечения; как антиметастатическое средство в сочетании с хирургическим удалением первичной опухоли (подавляет оставшиеся после операции метастазы общим объемом до 10–50 см$^3$) ; для иммунотерапии доброкачественных опухолей общим объемом до 10–70 см$^3$, содержащих фиброзную и железистую ткань, а также для предотвращения малигнизации доброкачественных опухолей.

Особенно эффективна вакцина для лечения мастопатий (дисгормональных гиперплазий молочных желез). У женщин репродуктивного возраста иммунотерапию дисгормональных гиперплазий молочных желез проводят за 2 нед до предполагаемой менструации. Препарат включает механизмы иммунной регуляции, приводящие к стойкому излечению (ориентировочно в 90–95% случаев при диффузных формах и в 70–90% при узловых). Уже через один менструальный цикл отмечаются значительные положительные изменения, уменьшаются боли и уплотнения в молочных железах.

Кроме лечения дисгормональных гиперплазий молочных желез, являющихся предраковыми заболеваниями, вакцина ресан предупреждает развитие рака молочной железы.

Иммунитет после вакцинации формируется на 7–14-е сутки и сохраняется 5–7 лет. При появлении опухолевых клеток иммунитет самоактивируется, иммунная система уничтожает опухоль, а сохранение иммунитета продлевается. Ревакцинация проводится через 5–7 лет однократно.

Инъекции делают однократно (4 флакона) либо в течение 3 дней (9 флаконов) по специальной схеме.

Для иммунотерапии рака молочной железы применяют трастузумаб (герцептин). Механизм действия препарата основывается на его присоединении к белку HER2/nue, ответственному за рост-промоцию опухолевых клеток. Этот белок присутствует в небольших количествах на поверхности нормальных клеток молочной железы и в большинстве раковых клеток и является причиной роста и распространения рака. Герцептин может остановить действие белка HER2/nue, то есть рост раковых клеток, а также «помочь» иммунной системе атаковать раковые клетки. Герцептин обычно назначают после стандартного гормонального лечения или химиотерапии. В настоящее время изучается возможность его применения в сочетании с первым курсом химиотерапии.

В 1989 г. В.А. Савинов применил БЦЖ-терапию у 14 больных раком молочной железы (0,1 мл лиофилизированной вакцины — $4–5 \times 10^5$ микобактерий) в сочетании с иммуномодуляторами, антиагрегантами и оптимальными дозами гормональных средств и химиопрепаратов. В течение курса иммунотерапии вакцину БЦЖ вводили не более 6 раз. После иммунотерапии продолжительность жизни была достоверно больше.

Введение вакцины БЦЖ в пораженную раком молочную железу вызывает регрессию метастазов. Полную регрессию у 7 из 8 больных наблюдали G.V. Smith и соавт., у 7 из 14 — E. Klein и соавт.

J.M. Anderson и соавт. применяли клеточную аутологичную вакцину после радикальной мастэктомии и получили удовлетворительный клинический эффект.





Ряд работ посвящен эффективности комбинированной иммунотерапии и химиотерапии. G.F. Springer и соавт. опубликовали результаты исследования — использования T/Th-антигена (входящего в систему групп крови MN) в качестве вакцины против рака молочной железы. T/Th-антиген (10 мг) смешивали с 0,5 ЕД брюшнотифозной вакцины, UPS (*Salmonella typhi*) и вводили внутрикожно 16 больным со II, III, IV стадиями рака молочной железы. Выживание составило не менее 10 лет. Среди больных, выживших более 10 лет, было 3 с III стадией и 3 с IV стадией рака молочной железы.

## Рак кожи (меланома)

Меланома остается одним из самых неблагоприятных в прогностическом отношении опухолевых образований человека. С начала XX века из-за ухудшения экологической обстановки в мире и массового увлечения загаром риск развития меланомы прогрессивно увеличивается. С 1930 г. по 1991 г. заболеваемость меланомой возросла в 14,3 раза. В настоящее время заболеваемость меланомой составляет в среднем 1 случай на 80 человек. Медиана выживаемости составляет 6–8 мес, а 5-летняя выживаемость — менее 5%.

Меланома кожи представляет собой злокачественную опухоль, возникающую в результате неопластической трансформации меланобластов, меланоцитов и невусных клеток. Это первое локальное проявление общего неопластического заболевания всей меланоцитарной системы организма.

Опухоль развивается в основном на коже, редко возникает в кишечнике, на оболочках головного и спинного мозга, сетчатке, реснитчатом теле, на радужной оболочке глаза. Развитие первичного очага начинается с увеличения пигментного невуса или пигментного пятна на коже, могут быть изменение цвета невуса, его изъязвление или кровоточивость при незначительной травме. По мере роста первичной опухоли вокруг нее появляются дочерние пигментные включения в коже и метастазы в регионарные лимфатические узлы. Возможны отдаленные метастазы меланомы в легкие, печень, головной мозг, кости и любой другой орган или ткань.

Меланома кожи считалась относительно редкой злокачественной опухолью, но за последние 20–30 лет отмечен устойчивый и повсеместный рост заболеваемости, который по темпам уступает только росту заболеваемости раком легкого, в значительной степени в результате увеличения числа заболевших людей молодого возраста. У детей до наступления полового созревания меланома кожи возникает очень редко.

Этиология заболевания неизвестна. Среди экзогенных факторов, предположительно имеющих отношение к возникновению меланомы, отмечают интенсивную инсоляцию, травму невусов, ионизирующую радиацию, а также флюоресцентное освещение. Считают, что эти факторы могут вызывать мутации бактерий, повреждать ДНК в культивируемых клетках и тем самым способствовать их трансформации в опухоль. К эндогенным предрасполагающим факторам относят пигментную ксеродерму, меланоз Дюбрейля и невусы.

В 1975 г. опубликовано первое сообщение об обнаружении онкорнавирусных частиц в культуре ткани меланомы. Однако до настоящего времени роль этих вирусов в канцерогенезе меланомы кожи остается недостаточно доказанной.

Есть надежда, что в недалеком будущем инфекционная природа меланомы кожи будет документирована более основательно. Тем не менее, отсутствие конкретного инфекционного агента затрудняет разработку профилактических вакцин против меланомы кожи, чего нельзя сказать о лечебных вакцинах. В этом направлении исследования существенно продвинулись.

D. Morton и соавт. первыми продемонстрировали полную регрессию метастазов опухоли после внутриопухолевого введения вакцины БЦЖ. При этом регрессировали 90% из 184 метастазов у 8 пациентов. Многие последующие исследования подтвердили это наблюдение. Контакт опухолевых клеток и БЦЖ способствует выработке противоопухолевого иммунитета, что проявляется регрессией метастазов в местах, удаленных от места внутриопухолевого введения; связью между течением болезни и цитотоксичностью лимфоцитов пациента в присутствии сыворотки пациента *in vitro*; регрессией внутрилегочных метастазов у пациента, получившего лечение против множественных узелковых подкожных метастазов. Взаимодействие БЦЖ с опухолевыми клетками может вызывать инфильтрацию антигенпредставляющих клеток и лимфоцитов в опухолевые узелки. Антитела могут быть направлены против антигенных детерминант, общих для БЦЖ и опухолевых клеток.





Hanna и соавт. на животных показали, что гистиоциты проникают в область опухолевого поражения в ответ на введение БЦЖ. Bartlett и Zbar изучили возможность смешивания облученных опухолевых клеток с БЦЖ перед введением и подтвердили, что эта смесь вызывает более сильный иммунный ответ, чем каждый из ее компонентов в отдельности. Подобно этому, D. Morton и соавт. смешивали опухолевые клеточные вакцины с БЦЖ и вводили их внутрикожно пациентам с меланомой. При этом повысилась выживаемость и увеличилась длительность ремиссии, но не больше, чем у больных, получавших только БЦЖ. Наблюдения T.L. Ratliff показали, что опухолевые клетки могут «спаиваться» с БЦЖ в присутствии фибронектина, вызывая лучший иммунный ответ, чем опухолевые клетки, не «спаянные» с БЦЖ.

Вакцина против меланомы должна обеспечивать интра- и интериндивидуальную опухолевую гетерогенность, факторы, усиливающие иммуногенность меланомаассоциированных антигенов, опухолевые и выработанные организмом факторы иммуносупрессии, инфильтрацию опухоли иммунными эффекторными клетками (лимфоциты и макрофаги) и фиксацию антител к опухолевым клеткам *in vivo*. Первые вакцины против меланомы состояли из цельных аутологичных или аллогенных клеток или клеточных экстрактов лизатов с иммуностимуляторами, такими, как БЦЖ, полный адъювант Фрейнда, вирус Ньюкасла, вирус осповакцины, вирус везикулярного стоматита, очищенные белки *Mycobacterium tuberculosis* и др. Обычно их вводили внутрикожно, реже подкожно, а некоторые исследователи наблюдали клинический эффект при внутривенном введении. Ряд авторов использовали иммунодепрессор циклофосфамид перед введением вакцины, чтобы индуцировать клеточный иммунитет, поскольку Т-лимфоциты-супрессоры могут специфически подавлять ответ на клеточные антигены. Весьма перспективно создание специфических противоопухолевых вакцин к опухолеассоциированным

антигенам, распознаваемым цитотоксическими Т-лимфоцитами: MAGE-1, MAGE-3, MART-1, gp100, tyrosinase, gp75, p15. Получены первые обнадеживающие результаты генной терапии метастатической меланомы. В модели на животных выполнялась иммунизация опухолевыми клетками после трансфекции генов цитокинов или Т-клеточных ко-стимулирующих молекул (ГМ-КСФ или B7-1), в результате которой наблюдалась регрессия опухоли. Имеется одно клиническое сообщение об успешной иммунизации больных меланомой (HLA-A1 и HLA-A2) облученными аутологичными опухолевыми клетками и аллогенными клетками меланомы, генетически модифицированными к продукции ИЛ-6 и растворимого рецептора sIL-6R.

С февраля 2000 г. в комбинации с хирургическим лечением меланомы III стадии в 3 медицинских центрах, расположенных в Австралии, во Франции и в Израиле, а также в 25 центрах США используется вакцина **Cancer VAX** (поливалентная вакцина против меланомы). Для усиления клеточного иммунного ответа эту вакцину назначают совместно с вакциной БЦЖ.

С февраля 2002 г. в Лос-Анджелесе, США для лечения пациентов с кожной меланомой IIB, IIC, III или IV стадии, а также больных с меланомой глаз или слизистых оболочек III и IV стадии начато применение вакцины, включающей **тирозиназу**, **gp100** и **MART-1 пептиды**. В качестве адъюванта используют гидроксид алюминия. Кроме вакцины, вводят интерлейкин-12 и гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор (GM-CSF).

Вакцина, называемая **HSPPC-96**, или **Oncophage®**, представляет собой белок теплового шока, выделенный из опухоли определенного пациента и направленный именно против нее. **Oncophage®** содержит антигены, выделенные из меланомы. Некоторые из антигенов (например, MART-1 и gp100) характерны только для меланомы, другие обнаружены при различных злокачественных опухолях. Исследователи из Италии и США изучали действие вакцины **Oncophage®** у 28 пациентов с метастатической меланомой. У 2 пациентов отмечалась полная ремиссия заболевания, а у 3 — долговременная стабилизация состояния. Каких-либо побочных эффектов не наблюдалось.





Необходимо отметить, что внедрение методов иммунотерапии в состав комбинированного лечения способствует продлению ремиссий без необходимости поддерживающей терапии. Комбинация иммунотерапии с химиотерапией более эффективна по сравнению с монотерапией.

Вакцины против меланомы, используемые в современных исследованиях, делятся на очищенные вакцины, клеточные лизаты и цельноклеточные вакцины.

**Очищенные вакцины против меланомы.** Очищенные вакцины против меланомы содержат полностью или частично очищенные ТАА. Очищение удаляет HLA-антигены. Среди очищенных вакцин против меланомы есть ганглиозидные вакцины, рекомбинантные белковые вакцины, вакцины на основе антиидиотипических антител, поливалентные антигенные вакцины. Эти вакцины не индуцируют антитела к HLA-антигенам классов I и II, которые вовлечены в систему клеточных иммунных реакций.

**Ганглиозидные вакцины** ряд авторов считают наиболее эффективными. При анализе сывороточных антител было показано, что меланомаассоциированные гликозиды (GM2 и GD2) являются иммуногенными.

Эти наблюдения позволили P.O. Livingston начать клинические испытания очищенного GM2. 122 пациента с резецированной региональной меланомой получали лечение низкими дозами циклофосфамида с последующим введением БЦЖ или БЦЖ +GM2. Наблюдение проводили в течение 63 мес. Сроки ремиссии и общая выживаемость возросли незначительно (18 и 11% соответственно). Однако исключение составили пациенты с выявленным до введения вакцины повышенным уровнем анти-GM2, у них достоверно увеличились сроки ремиссии ($p=0,2$).

Иммунный ответ на унивалентные ганглиозидные вакцины может иметь некоторые ограничения. Хотя все опухолевые клетки, экспрессирующие ганглиозиды-мишени, могут быть элиминированы, остаточные опухолевые клетки, не имеющие ганглиозидов или с их низким уровнем, могут прогрессировать и обусловить развитие опухоли, резистентной к вакцинотерапии. Гетерогенность меланомаассоциированных ганглиозидов может стать

основной преградой на пути вакцинотерапии меланомы с помощью унивалентной ганглиозидной вакцины.

**Очищенные белковые или пептидные вакцины.** Группа Morton сообщает, что сыворотка больных с меланомой, иммунизированных аллогенной цельноклеточной вакциной, проявляет иммунный ответ против аутологичных клеток меланомы. По данным этих исследователей, меланомаассоциированные антигены, общие для вакцины и клеток меланомы пациента, могут быть представлены для макроорганизма различными HLA-A-антигенами, распознаваемыми ЦТЛ организма. Клоны ЦТЛ, полученные от этих пациентов с меланомой, демонстрируют различные меланомаассоциированные пептидные последовательности. Эти находки подтверждают, что очищенные пептиды или белки могут использоваться в качестве вакцины против меланомы.

P. Van der Bruggen идентифицировал ген, называемый MAGE-1, который кодирует экспрессию меланомаассоциированных антигенов, распознаваемых ЦТЛ, полученными от пациентов с меланомой. Белок MAGE-I, состоящий из 9-го аминокислотного эпитопа, взаимодействующий с HLA-системой человека, был идентифицирован в свежей опухолевой ткани пациентов с меланомой, мелкоклеточным раком легких, молочной железы, но не в нормальных тканях больных (исключая яички) без злокачественных новообразований. Описан антиген MELAN-A или антиген меланомы, распознаваемый Т-клетками и экспрессируемый также меланоцитами и пигментными клетками сетчатки, но не другими нормальными тканями. Этот антиген дифференциации меланоцитов был представлен для ЦТЛ по меньшей мере у 11 человек через антиген системы гистосовместимости 1 класса HLA-A2.1 молекул, экспрессируемых меланомой, создавая, таким образом, дополнительные виды меланомаассоциированных антигенов, общих для опухоли и человеческого организма.

N. Morioka и соавт. обнаружили, что ЦТЛ больных с меланомой распознают декапептидную последовательность в белке с молекулярной массой 43 кД, связанном с клеточной линией человеческой меланомы. Этот антиген может быть представлен ЦТЛ через молекулы комплекса гистосовместимости I класса HLA-A2 и HLA-A-II, экспрессируемые меланомой.





Большинство этих пептидных антигенов экспрессируется опухолевыми клетками и их нормальными клетками-предшественниками (меланоцитами), выращенными в культуре. Предполагается, что гуморальный и клеточный иммунитет на эти очищенные антигены может представлять аутоиммунную реакцию не на опухоль, а на травму ткани или на другие события в макроорганизме.

**Вакцины на основе клеточных лизатов.** H. Kobayashi предположил, что иммунный противоопухолевый ответ может быть вызван чужеродным компонентом (вирусом или бактерией). Созданы вакцины на основе вирусного онколизата и бактериального онколизата.

**Вакцина против меланомы на основе вирусного онколизата.** M. Wallack и соавт. использовали вирус осповакцины для приготовления вирусного меланомного онколизата из клеточных линий, полученных от 4 пациентов с первичной метастатической меланомой. Каждую клеточную линию инфицировали вирусом осповакцины в соотношении 10 клеток на 10 ТКИД50 онколизата (50% инфицирующей дозы для культуры ткани). 4 клеточных лизата смешивали в равных количествах, чтобы получить поливалентную вирусную онколизатную вакцину против меланомы.

Результаты исследований показали, что лишь у 4 из 25 реципиентов вакцины появились антитела к антигенам меланомы. У пациентов, в сыворотке которых не было антител к меланомаассоциированным антигенам перед назначением вакцины, после вакцинации они появились. Сроки ремиссии у вакцинированных были достоверно больше, чем в контрольной (невакцинированные).

**Бактериальные DETOX-комбинированные вакцины-лизаты** (DETOX — комбинация клеточной стенки микобактерии с димиколатом трехалозы и монофосфором и липидом А сальмонеллы).

M.C. Mitcell и соавт. разработали вакцину, состоящую из дериватов клеточной стенки опухолевых клеток и DETOX. Иммунизирующая доза составила 2·10 эквивалентов опухолевых клеток меланомы, смешанных с DETOX. Вакцину вводили больным меланомой в стадии метастазирования. Некоторым пациентам назначали циклофосфамид перед введением вакцины с целью инги-

биции Т-супрессоров. После введения вакцины у 5% больных наблюдалась полная, у 15% — частичная ремиссия.

Подобные результаты были получены и другими исследователями.

**Цельноклеточные вакцины.** В эту группу входят аутологичные, атюгенные и гаптенконъюгированные клеточные вакцины против меланомы.

**Гаптенконъюгированные клеточные вакцины.** Необходимость индуцировать лучший Т-клеточный ответ на антигены меланомы привела некоторых исследователей к созданию гаптенконъюгированных опухолевых антигенов. Одна из таких вакцин была испытана у пациентов с некурабельной меланомой в стадии метастазирования. D. Berd и соавт. иммунизировали больных с меланомой динитрофенилконъюгированными аутологичными клетками меланомы, смешанными с БЦЖ. Этим пациентам также назначали циклофосфамид (дважды) перед введением вакцины. Вакцину вводили каждые 28 дней совместно с циклофосфамидом. У 20 из 46 больных развился воспалительный процесс в области метастазов опухоли через 2–4 мес после начала лечения. Опухоли были инфильтрированы CD8+-Т-клетками, чего не отмечалось у больных, не получавших вакцину.

**Поливалентная антигенконъюгированная клеточная вакцина против меланомы.** Введение БЦЖ в кожные метастазы меланомы обусловливает системную выработку активного иммунитета, заметную инфильтрацию опухоли иммунными клетками и выраженную клиническую регрессию. В связи с этим проведены исследования с внутрикожным и внутрилимфатическим введением вакцин, состоящих из облученных аутологичных и аллогенных цельных клеток меланомы, смешанных с БЦЖ. Однако эти исследования имели ограниченный успех. Только у 35% иммунизированных больных образовались антитела к поверхностным антигенам меланомы. Впоследствии D. Morton и соавт. создали поливалентную меланомную клеточную вакцину, состоящую из 3 аллогенных линий клеток меланомы, выбранных в связи с высоким уровнем иммуногенных меланомаассоциированных антигенов. В 1984 г. была начата II фаза клинических испытаний клеточной меланомной вакцины у больных с меланомой в стадии метастазирования. Вакцина была смешана с БЦЖ. Были сделаны следующие выводы о том, что уровень антител IgM к клеточной поверхности коррелировал с выживаемостью больных; иммунизация аллогенной клеточной меланомной вакциной усиливает иммунный ответ на аутологичные клетки меланомы, что подтверждает существование перекрестно реагирующих антигенов мембраны меланоцитов; иммунизация клеточной меланомной вакциной активизирует Т- и В-лимфоциты и нормальные киллеры. Соотношение CD4/CD8 также значительно повышается.





**Генетически измененные цитокинпродуцирующие клеточные вакцины.** Исследователи из США создали модель клеточной вакцины, содержащей ген, кодирующий выработку ИЛ-2. Клетки меланомы 3 различных линий вырабатывали ИЛ-2, что подтверждалось при их исследовании в ИФА. При этом вырабатывался достоверно более высокий иммунный ответ на антигены меланомы, содержащие ген, кодирующий ИЛ-2, чем на антигены меланомы, не вырабатывающие интерлейкин (p=0,1). Эти данные позволяют предположить, что клетки меланомы, вырабатывающие ИЛ-2, могут стать основой для создания клеточных вакцин против меланомы.

## Папилломатоз

Папилломатоз (сосочковый полип, сосочковая фиброэпителиома) — доброкачественная опухоль, развивающаяся из плоского эпителия. Это сосочковые разрастания, выступающие над поверхностью кожи.

Заболевание вызывается папилломавирусами. Эта гетерогенная группа вирусов вызывает образование плоскоклеточных папиллом (бородавок) на коже, слизистых оболочках дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и половых органов.

Вирусы, вызывающие папилломатоз человека, входят в семейство *Papovaviridae*. Название «папова» происходит от первых слогов названий вирусов этого семейства: вирус папилломы человека, кроликов, коров и собак; вирусы полиомы мышей; обезьяний вакуолизирующий вирус.

Папилломы (бородавки) обычно представляют собой доброкачественные опухоли. Обыкновенные кожные бородавки име-

ют куполообразную форму с выступающими частями, которые придают их поверхности шероховатый вид. Генитальные бородавки бывают двух типов: остроконечные кондиломы и плоские бородавки шейки матки. Некоторые типы генитальных бородавок имеют склонность к малигнизации.

Генитальные бородавки (остроконечные кондиломы) долго считали следствием венерических заболеваний, сначала сифилиса, затем гонореи. В 1907 г. Ciutto впервые указал на вирусную этиологию кондилом. Считалось, что их распространение связано с гомосексуальными контактами среди мужчин, что было подтверждено в 1954 г. при обследовании возвращающегося из Кореи военного персонала. У военнослужащих часто наблюдались бородавки полового члена, приобретенные при гомосексуальных контактах. У жен этих военных через 4–6 нед появились кондиломы на вульве.

До 1968 г. из генитальных бородавок не выделяли вирусных частиц, хотя уже в 1949 г. вирусные частицы были обнаружены в структуре вульгарных бородавок. На протяжении многих лет клиницисты и исследователи поддерживали гипотезу о том, что вульгарные бородавки, юношеские, плоские бородавки и генитальные бородавки вызываются одним и тем же вирусом, а различия в клинической и гистологической картине отражают лишь анатомическую локализацию.

За последние годы было выделено и изучено более 70 типов и подтипов папилломавирусов человека и определены различия в их эпидемиологии. В 1976 г. были открыты два новых морфологических вида поражений, получивших название плоских и инвертированных (эндофитных) кондилом. Подобные поражения стали часто связывать с сопутствующей интраэпителиальной неоплазией и с инвазивной плоскоклеточной карциномой шейки матки. Накопленные данные о злокачественном перерождении папиллом гортани, гигантских генитальных кондилом и верруциформной эпидермодисплазии, как и предположение о венерической природе рака шейки матки, заставили серьезно рассмотреть папилломавирус в качестве возможного этиологического агента плоскоклеточной карциномы, особенно при поражении половых путей.





Вирус представляет собой икосаэдр (двадцатигранник) диаметром приблизительно 45–55 нм, не содержит липидов и инактивируется растворителями жиров, содержит двунитевую молекулу ДНК с молекулярной массой около $5\times10^6$ Д. По генетической структуре все известные папилломавирусы весьма сходны. Генетический материал вируса представлен ДНК, содержащей 9 генов. Из этих генов 2 кодируют структурные белки вириона L1 и L2, а остальные гены (E1–E7) принадлежат к так называемым ранним генам и кодируют белки, необходимые для осуществления характерных для данного вируса функций. В составе вирусного генома также имеется регулярный участок URR (*upstream regulatory region*). Два гена (E6 и E7) являются ключевыми для превращения нормальных клеток в опухолевые, так как эти гены способны иммортализировать и трансформировать клетки в культуре, и они всегда присутствуют и экспрессируются в опухолевых клетках. Активность этих двух генов контролируется участком URR. В большинстве случаев продукция вирусных частиц в опухолевых клетках отсутствует. Это свидетельствует о том, что для поддержания трансформированного фенотипа клеток достаточно активности лишь некоторых вирусных генов, прежде всего E6 и E7.

Оказалось, что на ранних стадиях инфекции вирусная ДНК персистирует в эписомальной форме, а на поздних стадиях заболевания — в интегративной, но при этом специфичность сайта, интегрированного в клеточную ДНК, отсутствует. Однако это не абсолютная закономерность, в злокачественных опухолях достаточно часто выявляется эписомальная форма.

Несмотря на то, что из зараженных клеток не удается выделить инфекционный агент, именно папилломавирус считают главным этиологическим фактором. Для подтверждения этого приводят следующие аргументы: регулярное обнаружение в опухолевых клетках вирусной ДНК; наличие в ее составе отдельных генов, способных в клеточных системах *in vitro* индуцировать трансформированный фенотип; экспрессия этих генов в опухолевых клетках; существование в природе сходных вирусов, способных индуцировать образование опухолей у экспериментальных животных; эпидемиологические данные, подтверждающие

связь между опухолевым процессом и наличием вирусного генетического материала.

Кроме того, известно, что опухолевая клетка имеет значительное количество мутаций и принадлежит к так называемому мутационному фенотипу. Нельзя исключить возможности мутаций областей клеточного генома и хромосом, контролирующих размножение клеток.

N.J. Barrett и соавт. первыми установили, что данное заболевание передается половым путем. В настоящее время папилломавирусная инфекция считается самым распространенным венерическим заболеванием. Некоторые эпидемиологические данные свидетельствуют о связи между генитальными бородавками у матери и папилломами гортани у детей в раннем возрасте. Поскольку ребенок может инфицироваться во время родов, рекомендуется скрининг-обследование беременных. C.A. Quick и соавт. рекомендовали кесарево сечение при папилломавирусной инфекции у матери. По данным некоторых авторов, также высок риск инфицирования при интубировании в реанимационных отделениях.

У детей папилломатоз гортани представляет серьезное заболевание, при котором возможны приступы удушья, нередко требующие трахеостомии и повторных хирургических вмешательств. Около 60% таких детей рождены женщинами, страдавшими кондиломами. При юношеском папилломатозе гортани папилломавирус обнаружен более чем у 50% больных.

У взрослого населения проявления папилломавирусной инфекции очень разнообразны. В 1896 г. Бушке, а позднее Левенштейн описали гигантскую кондилому полового члена, которую впоследствии стали называть опухолью Бушке–Левенштейна. Авторы подчеркивали тесную близость этого поражения и плоскоклеточного рака полового члена. Папилломавирусная этиология опухолей Бушке–Левенштейна неоднократно подтверждалась, хотя клиническая картина данного заболевания существенно отличается от таковой при обычных генитальных бородавках. Опухоли Бушке–Левенштейна являются вариантом веррукозной карциномы, которая медленно растет, имеет сходство с грибковыми поражениями и склонность к изъязвлениям. В последнее





время стали выделять еще один тип поражения полового члена у молодых мужчин — папулез Боуэна. Такие поражения могут самостоятельно регрессировать.

В июле 1996 г. Бюллетень ВОЗ окончательно подтвердил, что папилломавирус является этиологическим агентом урогенитальной онкологической патологии, включая рак шейки матки. Метод блот-гибридизации, предложенный Southern в 1975 г. для идентификации вирусной ДНК, позволил выявить, что папилломавирус генотипов 16 и 18 идентифицирован в 70% биоптатов плоскоклеточного инвазивного рака шейки матки; генотипы 6 и 11 ассоциированы с дисплазией; около 10% опухолей содержат генотипы 31, 34, 36. При слабой и умеренной дисплазии в цитограммах выраженный койлоцитоз преобладает над атипией ядер — результат инфицирования папилломавирусом генотипов 6 и 11. Этот вирус проявляет онкогенное действие в поверхностно расположенных пролиферирующих клетках, подготовленных другими инфекционнымии агентами, например, хламидиями. Такова ситуация в зоне трансформации места стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия. Этим можно объяснить 90% дисплазий, развивающихся в этой зоне.

Папилломавирус генотипов 1–4 связывают с подошвенными, плоскими, вульгарными бородавками, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15 — с доброкачественными образованиями на различных участках тела, 7 — с бородавками на руках мясников, 6 и 11 — с кондиломами, папилломами гортани, 13 — с фокальной гиперплазией полости рта, 16 — с папулезом Боуэна. Изучается генотип, вызывающий папилломатоз пищевода.

**Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия.** Основой для создания вакцин против папиллома-ассоциированных заболеваний послужило то, что в определенных клеточных системах гены папилломавируса, кодирующие структурные белки вирионов 1 и 2, способны осуществлять не только синтез соответствующих белков, но и формирование так называемых вирусоподобных частиц (VLP — *virus-like particles*). Эти частицы не содержат вирусной ДНК, но обладают очень высокой иммуногенной активностью. Препараты VLP защищают чувствительных животных от экспериментального инициирования папилломавирусом, но не контролируют уже развившийся опухолевый процесс.

R.C. Rose и соавт., J. Suzich и соавт. в 1999 г. создали оральную вакцину HPV VLp, опробованную на мышах; у экспериментальных животных появились антитела anti-VLP классов IgG и IgA.

Группа английских исследователей под руководством H.A. Cubie привили HPV 1, 2,16 VLP-вакциной 1192 школьницы 11–13 лет. Антитела к папилломавирусу 2 обнаружились у 37,5%, к папилломавирусу 1 — у 51,9%. В 40 случаях обнаруживались антитела к папилломавирусу 1, 2, 16.

D.R. Lowy и J.I. Shiller предлагают профилактическую вакцину L1 VLP, применение которой у эксперементальных животных дало очень хорошие результаты по формированию типоспецифического иммунитета. Данная вакцина, возможно, станет фрагментом комбинированного препарата.

C. Sonnex считает, что в ближайшие 10 лет вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных папилломавирусом, будет успешно разработана.

H.S. Thompson и соавт. провели двухфазное клиническое испытание папилломавируса 6 рекомбинантной вакцины L2E7 TA-GW для лечения генитальных кондилом. В I фазе двойного слепого рандомизированного исследования участвовали 42 добровольца. 27 пациентов получили 3 иммунизации в течение 4 нед. Препарат хорошо переносился, у всех участников исследования определялись IgG-антитела против L2E7. У 19 из 25 обследованных сформировался антигенспецифичный Т-клеточный пролиферативный ответ к L2E7. Мононуклеарные клетки продуцировали γ-интерферон и ИЛ-5. Продукция ИЛ-5 сохранялась после окончания вакцинации. 5 пациентов полностью избавились от кондилом в течение 8 нед, остальным была предложена традиционная терапия. Рецидивов не отмечалось.

Создание терапевтических вакцин для лечения рака шейки матки P. Gariglio связывает с комбинацией политопов ДНК папилломавирусов 16 и 18 с цитокинами.

В настоящее время на II стадии испытаний находится рекомбинантная вакцина против папилломавирусов человека фирмы «ГлаксоСмитКляйн» (Бельгия).





## Колоректальный рак

Инфекционная природа колоректального рака (рак прямой кишки) вполне вероятна. В основе представлений о механизме вирусного канцерогенеза лежит понятие онкогена. Онкоген — специфический ген опухолеродного вируса, продукт которого отвечает за превращение нормальной клетки в трансформированную и за поддержание измененного фенотипа.

Опыты по молекулярной гибридизации показали, что все без исключения вирусные онкогены (v-onk) имеют свои прототипы: протоонкогены (клеточные онкогены, c-onc) в геноме различных клеток. Однако существуют клеточные онкогены, не имеющие аналогов среди вирусных онкогенов.

К таким онкогенам относится trk, ответственный за трансформацию клеток при раке прямой кишки человека.

При трансфекции одного из препаратов рака толстой кишки человека было обнаружено, что в геноме реципиентных клеток 143m3 интегрированы последовательности генома человека, обозначенные onk-D. Анализ структуры перенесенного локуса показал, что onk-D представляет собой химерный элемент, состоящий из фрагмента немышечного тропомиозина на NH2-области и участка гена тирозиновой протеинкиназы. В ДНК нормальных клеток эти фрагменты разобщены и находятся на разных хромосомах. Составные части онкогена соединены только в клетках опухоли. В соответствии с принятой номенклатурой трансформирующий локус обозначен как онкоген trk. Более поздние исследования показали, что последовательности гена тропомиозина для проявления трансформирующих свойств trk несущественны, так как онкогенный потенциал индуцировался при ассоциации киназного домена trk с различными элементами клеточного генома. Синтезируемые полученными химерными генами trk белки различаются по массе, обладают тирозиновой протеинкиназной активностью и локализуются в различных зонах трансформированных клеток, в цитоплазме и на мембранах. Следовательно, кроме инфекционных, можно говорить о новой группе онкогенов (группе trk), которые вызывают злокачественную трансформацию в результате взаимодействия протеинкиназ с различными субстратами в зависимости от природы ассоциированных в составе онкогена последовательностей геномной ДНК.

Таким образом, в настоящее время вирусный канцерогенез хотя и рассматривается лишь как частный случай канцерогенеза, применительно к раку прямой кишки он может стать определяющим, поскольку во многих случаях колоректальный рак возникает в связи с малигнизацией полипов, имеющих инфекционную полиомавирусную природу. Инфекционной теории колоректального рака не противоречит общеизвестное положение о роли образа жизни в развитии заболевания. В развитых странах заболеваемость раком ободочной и прямой кишки значительно выше в популяционных группах с высоким социально-экономическим статусом. Этот феномен можно объяснить различными уровнями экспрессии инфекционных факторов в разных бытовых условиях.

**Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия**. Представления об инфекционной природе колоректального рака пока не реализовались в создании профилактических вакцин. Тем не менее, уже сейчас прогнозируется, что вакцина против папилломавирусов будет эффективна против рака прямой кишки. Кроме того, имеется несколько весьма интересных клинических рандомизированных исследований по активной специфической иммунотерапии, проведенных H.C. Jr. Hoover и соавт.

После стандартной резекции по поводу рака прямой кишки пациенты не получали иммунотерапии (контрольная группа) или получали активную специфическую иммунотерапию, для которой использовались 107 облученных аутологичных опухолевых клеток, смешанных с 107 клеток БЦЖ. Вакцину назначали еженедельно в течение 3 нед. Антитела к аутологичным опухолевым клеткам выработались у 67% иммунизированных, у неиммунизированных пациентов антитела не появились. После 28-месячного наблюдения у иммунизированных больных частота рецидива заболевания была достоверно ниже, чем у пациентов из контрольной группы. Эти авторы сообщают, что иммунный ответ был ограничен у больных раком ободочной кишки. Экспрессия антигенов HLA-Dr и ICAM-1 опухолевыми клетками, входящими в вакцину, предопределяла отсутствие рецидивов. У иммунизированных пациентов вырабатывались иммунный ответ и клеточный пролиферативный ответ *in vitro* на антиген, представляющий





собой протеин с молекулярной массой 32 кД. Авторы полагают, что этот растворимый антиген мог бы заменить клеточную вакцину.

С 2002 г. по настоящее время в одной из больниц Лондона проходит клинические испытания противоопухолевая вакцина **onyvax**. *Onyvax* — антиидиотипическая вакцина на основе моноклональных антител 105AD7, используется для лечения поздних стадий колоректальной аденокарциномы, вводится внутрикожно одновременно с вакциной БЦЖ или внутримышечно одновременно с адъювантом — гидроксидом алюминия.

Вакцина **ALVAC-CEA/B7.1** проходит клинические испытания при лечении метастатического колоректального рака в нескольких крупных медицинских центрах Северной Америки (в Лос-Анджелесе, Нью-Йорке, Вашингтоне, Филадельфии, Чикаго и Онтарио). Препарат представляет собой дезактивированный штамм вируса, антигенная структура которого во многом повторяет антигены, экспрессируемые колоректальными опухолями. Вакцина ALVAC-CEA/B7.1 назначается сразу же после установления диагноза вместе с химиотерапией. Получены первые обнадеживающие результаты без каких-либо побочных эффектов

## Опухоли центральной нервной системы

Согласно международной гистологической классификации [2], опухоли ЦНС подразделяются на:

1. Опухоли нейроэпителиальной ткани.

а. Астроцитарные опухоли: астроцитома, анапластическая (злокачественная) астроцитома, глиобластома и др.

б. Олигодендроглиальные опухоли: олигодендроглиома, анапластическая (злокачественная) олигодендроглиома.

в. Опухоли эпендимы: эпендимома, анапластическая (злокачественная) эпендимома и др.

г. Смешанные глиомы: смешанная олигоастроцитома, анапластическая олигоастроцитома и др.

д. Опухоли хориоидного сплетения: папилломы, карциномы.

е. Нейроэпителиальные опухоли неопределенного происхождения.

ж. Нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли:

ганглиоцитома, ганглиоглиома, анапластическая ганглиоглиома, эстезионейробластома и др.

з. Пинеальные опухоли.

и. Эмбриональные опухоли: PNETs, в том числе медуллобластома, ретинобластома, нейробластома и др.

2. Опухоли черепных и спинальных нервов.

3. Опухоли оболочек мозга.

4. Лимфомы и опухоли кроветворной ткани.

5. Опухоли из зародышевых клеток: германома, эмбриональная карцинома, хориокарцинома, тератома и др.

6. Кисты и опухолеподобные процессы.

7. Опухоли области турецкого седла.

8. Прорастание опухолей из близлежащих тканей.

9. Метастатические опухоли.

10. Неклассифицированные опухоли.

У детей преобладают астроцитомы (35%) и медуллобластомы (20%). Практически одинаково часто встречаются злокачественные глиомы, эпендимомы и краниофарингиомы (7–8%).

Этиология заболевания точно не установлена, но в литературе стали появляться убедительные данные в пользу того, что род полиомавирусов из семейства паповавирусов играет этиологическую роль в развитии опухолей ЦНС. Среди полиомавирусов наибольшее внимание привлекают вирусы BK и JC. Этими вирусами инфицировано более 60% мировой человеческой популяции.

После первичного инфицирования вирусы внедряются в ткань почек и могут персистировать в ней в неактивной форме. При повреждениях, сбоях в иммунной системе возможна реактивация вирусов с развитием эпендимомы и нейробластомы.

Другой инфекционный агент — вирус Симиан 40 (SV40) — также рассматривается исследователями как возможный этиологический фактор в развитии эпендимом и опухолей хориоидального сплетения у детей.

SV40 был обнаружен в ходе разработки программы вакцинопрофилактики полиомиелита с внедрением парентеральной вакцины. В самый разгар массовой иммунизации против полиомиелита в клетках почек макак-резусов, используемых для культивирования полиовируса, был обнаружен еще один вирус, контаминировавший большинство образцов клеточной линии. Он был назван «вирус Симиан 40» (SV40). По сравнению с вирусом полиомиелита он более устойчив к химической денатурации, поэтому минимум 30% образцов вакцины Солка оказались контаминированными живым SV40. Высказанное в 70-е годы опасение по поводу возможной онкогенности SV40 в настоящее время нашло подтверждение.





SV40 имеет двойную ДНК и принадлежит к семейству паповавирусов. После обнаружения его высокой онкогенности у экспериментальных животных было начато обследование когорты иммунизированных контаминированной вакциной на предмет развития злокачественных опухолей. За исключением одного исследования, в котором выявлена повышенная заболеваемость опухолями нервной системы детей, родившихся от матерей, вакцинированных во время беременности, во всех остальных работах получены отрицательные результаты.

Однако в настоящее время исследователи вновь возвращаются к проблеме онкогенности SV40. Обнаружена высокая частота DNA SV40 в тканях опухоли у детей с эпендимомами и опухолями хориоидального сплетения, а также у больных с остеосаркомами и злокачественными мезотелиомами.

ДНК-вирусы, такие как SV40, несут лишь ограниченное количество генетической информации и с целью репродукции должны нарушать нормальную репликацию ДНК клетки-хозяина. Этот процесс осуществляется вирусными протеинами, которые инактивируют субстанции, продуцирусмые клеточными генами подавления онкогенеза. Эти противоопухолевые субстанции в норме оказывают ингибирующее влияние на репликацию ДНК.

Когда их функция нарушается, снижается контроль репликации ДНК, что становится важным звеном в запуске механизмов малигнизации. Когда SV40 внедряется в клетку, он встраивается в ее геном и угнетает деятельность генов, вырабатывающих субстанции подавления онкогенеза. Т-антиген SV40 (обладающий сродством к антигенам E7 и E8 HPV, вызывающих рак шейки матки) обнаруживается в большинстве SV40-ассоциированных опухолей.

**Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия.** Первые попытки создания вакцин против полиомавирусов были осуществлены в ветеринарной практике, так как полиомавирусы вызывают ряд инфекционных заболеваний у птиц.

Предварительные исследования показывают, что вакцина, состоящая из инактивированных полиомавирусов, вызывает иммунный ответ, проявляющийся выработкой вируснейтрализующих антител в 65–70% случаев, не вызывая при этом побочных реакций.

Осуществляются попытки создания рекомбинантных вакцин. Изучают в основном две потенциальные возможности.

Исследуется способность дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* продуцировать рекомбинантные протеины полиомавирусов, способные к самосборке ввирусоподобные частицы (VLP), которые не содержат вирусной ДНК, не являются инфекционными, но обладают иммуногенными свойствами [115]. В настоящее время успешно продуцируются VLP некоторых полиомавирусов, содержащие большой протеин капсида VP1. Экспрессируемый дрожжевыми клетками VP1 спонтанно собирается в VLP. Однако эти исследования пока чисто лабораторные, попытка создания вакцины еще не предпринималась.

Кроме дрожжевых клеток, кандидатами для продукции рекомбинантных антигенов являются *E. coli* и клетки насекомых, хотя пока в этих системах не удается получить достаточно эффективной продукции вирусных белков.

Другое направление — создание рекомбинантных протеинов полиомавирусов с использованием векторной системы.

Гены, кодирующие структурные протеины VP1, VP2, VP3 полиомавируса, встраиваются в вектор, представляющий собой бакуловирус p2Bac. Этот бакуловирус эффективно проникает в клетки линий насекомых *Spodoptera frugiperda* (sf9). Геном бакуловирусного вектора, включая протеины полиомавируса, встраивается в геном sf9. В итоге клетки линии sf9 начинают продуцировать полиомавирусные белки VP1, VP2, VP3, которые в дальнейшем осуществляют самосборку в вирусоподобные частицы VLP, потенциально способные стимулировать выработку вируснейтрализующих антител [23]. Эти исследования пока не вышли из стен лаборатории.





В создании вакцины против SV40 в настоящее время не достигнуто сколько-нибудь значимых результатов. Осуществляются лишь попытки культивирования вируса в культурах клеток различных животных с целью изучения возможности получения перевивающих клеточных линий, а также исследования продукции антигенов SV40 этими клетками. Так, показано, что хондроциты кролика *in vitro* способны продуцировать Т-антиген SV40 и представлять его на своей поверхности.

Осуществляются попытки репликации SV40 *in vitro*. Удалось стимулировать экспрессию Т-антигена SV40 гладкомышечными клетками мышей в эксперименте.

Ведутся активные исследования и по созданию лечебных вакцин.

M.S. Jr. Mahaley и соавт. сообщают о проведении I фазы пилотного испытания вакцины против анапластической глиомы и о применении у человека вакцины против глиобластомы.

Для иммунизации пациентов с анапластическими глиомами были использованы аллогенные клетки линий человеческой глиомы.

Больной с глиобластомой был иммунизирован смесью аутологичных и аллогенных инактивированных клеток, конъюгированных с мурамилдипептидом и димиколатом трегалозы.

При введении аллогенной вакцины (клетки живой опухоли от другого пациента) иммунный ответ развивается против чужеродных больших комплексных антигенов, находящихся на трансплантированных опухолевых клетках, вызывая отторжение опухоли.

Перед иммунизацией с поверхности аутологичных и аллогенных клеток были удалены сиаловые кислоты с помощью нейраминидазы *Vibrio cholerae*. Удаление сиаловых кислот усиливает иммунное распознавание и цитотоксические реакции, так как сиаловые кислоты «маскируют» ТМ, делая их слабоиммуногенными.

Цельноклеточные вакцины наиболее эффективны для стимуляции цитотоксического и гуморального противоопухолевого иммунного ответа.

Для повышения иммуногенности вакцин используют модифицирование состава аллогенных противоопухолевых вакцин.

Так как различные субпопуляции клеток опухолевого клона могут иметь различные варианты опухоль-ассоциированных антигенов, желательна комбинация нескольких линий опухолевых клеток в одной опухолевой клеточной вакцине. Применяют также комбинирование адъювантов с опухолевой клеточной вакциной. В данном случае использовались бактериальные адъюванты: мурамилдипептид и димиколат трегалозы, представляющие собой дериваты БЦЖ.

Ожидаемые эффекты опухолевых вакцин:

– выработка иммунного ответа против ТАА, как экранированных от опухолевых клеток, так и находящихся на их поверхности; удаление иммуносупрессивных ТАА из циркуляции;

– активация антигенпредставляющей функции макрофагов, моноцитов, гистиоцитов;

– стимуляция CTL, способных уничтожать клетки опухоли.

Аллогенными клетками линий человеческой глиомы были иммунизированы 19 больных с анапластическими глиомами. У 1 пациента выработались антитела к антигенам глиомы.

В другом исследовании 1 больной с глиобластомой был иммунизирован смесью аутологичных и аллогенных инактивированных клеток, конъюгированных с мурамилдипептидом и димиколатом трегалазы. У этого больного выработался цитотоксический иммунитет против опухолеассоциированных антигенов глиобластомы.

Протоколы вакцинотерапии глиобластом и анапластических глиом пока не разработаны, проблема требует дальнейшего изучения.

## Гемобластозы

Гемобластозы — новообразования, развивающиеся из клеток кроветворной ткани. Они подразделяются на лейкозы — системные процессы с первичным опухолевым поражением костного мозга, и гематосаркомы — внекостномозговые первоначально локальные опухоли (преимущественно в лимфатических узлах) с возможной генерацией в кроветворные органы, включая костный мозг.

Заболеваемость гемобластозами относительно невысока (около 10 на 100 000 населения в год). В структуре новообразований





они занимают 6–8-е место и составляют 6–7%. В развитых странах среди причин смерти на гемобластозы приходится около 1%. Среди всех случаев смерти от злокачественных новообразований на их долю приходится от 6 до 10%, а среди пациентов в возрасте до 30 лет — 50%. В большинстве стран соотношение заболеваемости лейкозами и лимфомами составляет 1:1.

Среди гемобластозов первое место занимают острые лейкозы (29,1%). Хронический лимфолейкоз часто встречается среди населения европейских стран, Канады, США (от 15 до 40% всех случаев лейкозов), очень редко наблюдается в странах Юго-Восточной и Восточной Азии.

Причинами возникновения гемобластозов могут быть нарушения состава хромосомного аппарата, как наследственно обусловленные, так и приобретенные под влиянием мутагенных факторов (что приводит к нарушению дифференцировки и опухолевому росту стволовых клеток), например, ионизирующего излучения. Это находит подтверждение при анализе последствий атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, а также у больных, получавших лучевую терапию. Ионизирующая радиация вызывает в основном острые лейкозы и хронический миелолейкоз, значительно реже — лимфомы. Частота возникновения гемобластозов прямо пропорциональна дозе облучения. Малые дозы излучений, используемые в медицине с диагностическими целями, не влияют на частоту развития гемобластозов.

Накоплены сведения о возможном лейкозогенном действии некоторых химических веществ: органических растворителей, бутадиона, левомицетина, ряда метаболитов триптофана и тирозина.

О роли генетических факторов в развитии гемобластозов свидетельствуют сообщения о заболеваниях членов одной семьи, чаще братьев и сестер (около 60% всех наблюдений), что не исключает, однако, возможности возникновения лейкоза под воздействием общих факторов окружающей среды.

Накоплены данные о возможной взаимосвязи антигенов HLA с определенными формами гемобластозов. Опухолевая прогрессия при гемобластозах имеет клоновое происхождение и повышенную изменчивость, определяющую изменчивость свойств опухоли.

Клоновую природу гемобластозов подтверждают многие исследования. При нелимфобластных острых лейкозах более чем у 90% нелеченых больных выявляются хромосомные изменения клонального типа. Клоны клеток с анеуплоидным числом хромосом или структурно измененными хромосомами исчезают во время ремиссии и вновь обнаруживаются при рецидиве заболевания.

Существует четкая связь наблюдающихся перестроек хромосом с формой острого лейкоза. У 80–90% больных хроническим миелолейкозом выявляется аномальная филадельфийская (Ph') хромосома.

При лимфомах В-клеточной природы наиболее часто отмечается перестройка хромосомы 14. Она может также возникать в хромосомах 1, 8, 10, 11 и 18.

Не исключая значения перечисленных выше факторов, приходится признать, что до настоящего времени их определяющая роль в возникновении гемобластозов не доказана. Может оказаться, что они имеют предрасполагающее значение, на их фоне становится возможной реализация инфекционного патогена. Так, уже подтверждена вирусная природа лейкозов и лимфом у многих видов животных. Получены данные об этиологической роли вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ) в возникновении злокачественной лимфомы Беркитта. Определенная роль в возникновении лимфомы Беркитта придается и малярийной инфекции, сопровождающейся угнетением иммунитета и стимуляцией пролиферации В-лимфоцитов, инфицированных ЭБВ.

У представителей европейской популяции ЭБВ вызывает преимущественно инфекционный мононуклеоз. Однако вирус способен длительно персистировать в организме. Известно, что ЭБВ вызывает различные формы онкологических заболеваний, такие, как назофарингеальная карцинома (наиболее часто встречается в Китае), лимфома Беркитта (преимущественно в Африке), В-клеточная лимфома (у иммунокомпрометированных больных), также может быть этиологическим фактором ходжкинской лимфомы.

Получен новый экзогенный ретровирус из клеток Т-клеточного лейкоза взрослых и из Т-клеток грибовидного микоза. Он





обозначен термином «вирус Т-клеточной лейкемии — лимфомы человека» (HTLV). При Т-клеточном лейкозе взрослых методом молекулярной гибридизации выявлено внедрение генома HTLV в лейкозные клетки, имеющие моноклональное происхождение.

HTLV относится к подгруппе семейства ретровирусов. В эту группу входят HTLV1, HTLV2, вирус Т-клеточной лейкемии Симиан (STLV). Близким по структуре к этой группе является вирус коровьей лейкемии (BLV).

HTLV1 — этиологический агент, вызывающий у человека Т-клеточную лейкемию и Т-клеточную лимфому. Этиологическая роль HTLV2 до конца не изучена. Существует предположение об этиологической роли HTLV2 в формировании некоторых редко встречающихся форм лейкемии.

Передача вирусов осуществляется преимущественно парентеральным путем и при грудном вскармливании.

**Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия.** Вирусная концепция возникновения гемобластозов может оказаться самой плодотворной в XXI веке, поскольку открывает перспективы для этиотропной терапии и вакцинопрофилактики.

Исследования в этом направлении концентрируются в основном на создании вакцин против конкретных инфекционных патогенов, роль которых в возникновении некоторых форм гемобластозов считается вполне доказанной. Особенно перспективна в этом отношении вакцина против ЭБВ-инфекции. В настоящее время предпринимаются попытки создания субъединичной вакцины. Наиболее вероятным кандидатом на роль такой вакцины является трансмембранный гликопротеин gp350/220 — самый крупный поверхностный антиген ЭБВ. Большинство вируснейтрализующих антител, обнаруживаемых в сыворотке крови человека, направлены против gp350/220, который также служит мишенью для антителозависимой клеточной цитотоксичности.

В предклинических испытаниях на моделях экспериментальных животных (обезьяны тамарины) векторной ЭБВ-вакцины, в которой в качестве экспрессирующего gp350/220 вектора использовался коровий папилломавирус, в 80–90% случаев вырабатывался иммунный ответ, предотвращающий ЭБВ-ассоциированную лимфопролиферацию.

gp350/220 функционирует как вирусный рецептор, позволяющий ЭБВ проникать в человеческие клетки-мишени, связываясь с CD21-протеином клеточной мембраны. gp350/220 имеет двойное название, так как продуцируются 2 формы протеина: одна с молекулярной массой 350 кД, другая — 220 кД. Транскрипция из одного гена продуцирует мРНК для gp350/220, которая позволяет продуцироваться обоим видам протеина. Во всех типах клеток gp350 и gp220 продуцируются в молярном соотношении от 1:1 до 1:5.

Потенциальными кандидатами на роль gp350/220 вакцины являются клетки клеточной линии B95-8, инфицированные диким штаммом ЭБВ и продуцирующие gp350/220; рекомбинантный gp350/220, продуцируемый коровьим папилломавирусом; рекомбинантный gp350/220, продуцируемый клетками клеточной линии CHO; векторная gp350/220 аденовирусная вакцина. Предпринимаются попытки использования вектора на основе вируса осповакцины.

Кроме gp350/220, в качестве кандидата на роль вакцины рассматривается гликопротеин gp85 — основная мишень для ранних стадий иммунного ответа.

В настоящее время в Китае проходит I фазу испытаний рекомбинантная gp350 вакцина против ЭБВ на основе вируса осповакцины. Однако результаты этих исследований пока не опубликованы.

Кроме того, осуществляются исследования по разработке вакцины на основе синтетических пептидов. Специфический синтетический нонапептид из EBNA-3 (одного из ядерных антигенов ЭБВ, экспрессируемого при ЭБВ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваниях) проходит I фазу клинических испытаний в Австралии. Результаты исследования пока не опубликованы.

Для профилактики гемобластозов перспективными могут оказаться вакцины против HTLV-инфекции. Нуклеотидная последовательность HTLVI высококонсервативна. Повсеместно распространенные штаммы HTLVI имеют не менее 97% гомологии в нуклеотидных последовательностях. Это обнадеживающий фактор в плане создания вакцин.





В настоящее время проходит испытания векторная вакцина, содержащая оболочечный (env) протеин HTLV. Принцип заключается во встраивании гена, кодирующего продукцию env-протеина, в вирус осповакцины, который при этом становится рекомбинантным вектором, продуцирующим env-протеин и имеющим собственные рецепторы, позволяющие активно взаимодействовать с рецепторами клеток макроорганизма. Использование такой вакцины у кроликов, крыс и мышей приводило к выработке протективного иммунитета примерно в 60% случаев.

Другой метод — создание ДНК-вакцин на основе плазмид. Плазмида, несущая ген, кодирующий экспрессию env-протеина, сама встраивается в геном клеток макроорганизма, которые начинают впоследствии сами экспрессировать env-протеин. В экспериментах на крысах в 60–70% случаев отмечалась выработка гуморального и Т-цитотоксического иммунитета.

Третье направление — разработка вакцин на основе синтетических пептидов. Однако здесь процесс создания вакцины не дошел даже до вакцинации экспериментальных животных.

Перспективной представляется и создание лечебных вакцин. G. Mathe и соавт. назначали БЦЖ плюс аллогенные лейкемические клетки 20 детям с острым лимфобластным лейкозом. Длительное наблюдение показало, что у 8 развилась ремиссия, в том числе у 7 — полная. В более позднем исследовании, проведенном G. Mathe и соавт., из 100 детей, получавших ту же вакцину, около 50% выжили в течение 5 лет. К сожалению, некоторые другие авторы не подтверждают эти наблюдения, возможно, в связи с различиями в протоколе лечения. Иммунотерапия БЦЖ с аллогенными лейкозными клетками также использовалась для лечения больных острым миелолейкозом. У пациентов, получавших БЦЖ плюс облученные лейкозные клетки, удалось добиться более длительной ремиссии, чем у тех, которые получали только облученные опухолевые клетки или только БЦЖ. R.L. Powles сообщает, что 45 из 107 больных лейкозом, получавших БЦЖ плюс облученные опухолевые клетки, достигли полной ремиссии, длившейся в среднем 70 нед. У получавших поддерживающую химио- и иммунотерапию больных средняя длительность ремиссии составила 305 дней в отличие от 191 дня у больных, получавших

только поддерживающую химиотерапию (различие статистически недостоверно). Однако средняя выживаемость была достоверно увеличена при помощи активной специфической иммунотерапии (510 дней против 270; p=0,03). В подобном исследовании с облученными аллогенными бластными клетками миелолейкоза плюс БЦЖ был достигнут более значительный эффект у больных с менее выраженным опухолевым поражением.

В другом исследовании 191 взрослый больной острым миелолейкозом получал комбинированную химиотерапию, состоящую из даунорубицина и цитозинарабинозида. У 63 больных наступила ремиссия. J.A. Whittaker и соавт. обнаружили, что введение БЦЖ было столь же эффективно, как и БЦЖ и аллогенных бластных клеток. P. Reinzenstein и соавт. сообщают, что у 57% из 195 больных острым миелолейкозом достигнута полная ремиссия после химиотерапии и введения БЦЖ и опухолевых клеток. После ремиссии пациенты получали поддерживающую химиотерапию с активной специфической иммунотерапией, включающей еженедельное применение замороженных необлученных аллогенных бластных клеток и БЦЖ или без БЦЖ. Средняя выживаемость составила 690 дней у 40 больных, получавших химио- и иммунотерапию, против 408 дней у 36 пациентов, получавших только химиотерапию. Иммунотерапия острого миелолейкоза с использованием аллогенных клеток *C. parvum* привела к заметному увеличению ремиссии или выживания.

Нейраминидаза удаляет сиаловые кислоты с опухолевых клеток, усиливая тем самым их иммуногенность. В рандомизированном клиническом исследовании сравнивалась эффективность химиотерапии, иммунотерапии обработанными нейраминидазой аллогенными миелобластами и метаноловым экстрактом БЦЖ. Ремиссия у пациентов, получавших один или другой вид иммунотерапии, составила более 78 нед, тогда как у получавших только химиотерапию — лишь 20 нед.

L.W. Kwak и соавт. использовали опухолеспецифический антиген для активной иммунизации против В-клеточной лимфомы. 9 больных с минимальным резидуальным заболеванием или ремиссией после химиотерапии получили серию подкожных инъекций иммуноглобулина, полученного из аутологичных опухолевых





клеток (иммуноглобулиновый идиотипический протеин), конъюгированного с иммунными адъювантами KHL и SAF-l. У 7 из 9 больных получен идиотипически-специфический гуморальный и/или клеточный ответ. Индуцированные антитела проявляли специфичность к аутологичным идиотипам иммуноглобулина и аутологичным опухолевым клеткам. Клеточно-опосредованный ответ был продемонстрирован пролиферацией *in vitro* лимфоцитов периферической крови в ответ на введение растворимого иммуноглобулинового идиотипического протеина. Опухоли у больных полностью регрессировали. Эти результаты закладывают основу для проведения широкого клинического исследования.

## Саркома

**Саркома** — злокачественное новообразование, гистогенетически имеющее связь с тканями мезенхимального происхождения. В зависимости от преобладания тех или иных клеточно-тканевых элементов различают более 100 форм саркомы. Ниже приводим информацию только о тех из них, при которых имеет смысл говорить о вакцинации.

**Рабдомиосаркома** — высокозлокачественная опухоль, которая развивается из примитивных мезенхимальных клеток, отвечающих за развитие поперечнополосатой мускулатуры. Данная опухоль составляет от 4 до 8% всех солидных новообразований у детей. Ежегодно ее выявляют с частотой 4,3 на 1 млн детей в возрасте до 15 лет. В 70% случаев опухоль возникает у детей до 10 лет. Несколько чаще болеют мальчики.

Этиология рабдомиосарком до сих пор неизвестна. В ряде эпидемиологических исследований выявлена определенная роль генетических факторов. Так, при обследовании семей больных установлено, что относительный риск, равный 3,9, связан с курящими отцами, 3,7 — с мясным рационом, 3,2 — с контактом с химическими соединениями.

Исследователи, придерживающиеся вирусной теории канцерогенеза, выделили из опухолевых клеток, полученных путем биопсии из ткани рабдомиосаркомы, онкоген, активный в трансфекции (введение препарата чужеродной ДНК в клетку для изменения ее наследственного потенциала) — Ki-ras-2. Носителем

данного онкогена является вирус саркомы мышей Кирстен (Ki-MSV). Этот вирус получен из опухоли крыс, индуцированной лейкозным вирусом мышей. Затем последовательности Ki-ras были обнаружены в новом изоляте вируса саркомы кошек NY-FeSV. Первоначально данный онкоген был идентифицирован в клетках рака легкого (LX-l), затем обнаружен во многих опухолях человека, в том числе и в рабдомиосаркоме. Следовательно, активацию этого онкогена нельзя связать ни с типом опухоли, ни с тканью, в клетках которой происходит неопластическое перерождение. Активация Ki-ras-2 является результатом соматической мутации, а не изменения в половых клетках, и происходит в процессе канцерогенеза. Молекулярно-биологический анализ механизма активации Ki-ras-2 затруднен из-за большого размера этого гена.

**Гемангиосаркома** — редко встречающееся злокачественное новообразование, гистогенетически связанное с эндотелием сосудов. Ha-ras является онкогеном гемангиосаркомы. Данный ген содержится в геноме ретровируса BALB-MSV, впервые выделенном из гемангиомы мышей линии BALB/c. В геноме человека обнаружены 2 локуса c-Ha-ras: один на коротком плече хромосомы 11, а второй — на X-хромосоме, он является псевдоонкогеном.

**Остеогенная саркома** — злокачественная опухоль, которая гистогенетически связана с примитивной мезенхимой или камбиальным резервом, обладающим потенцией к костеобразованию. В ней происходит прямое превращение опухолевой соединительной ткани в кость и остеоид. Остеосаркома может развиться в любом возрасте, но в 60% случаев она возникает во втором десятилетии жизни. Мальчики болеют чаще девочек — 1,4: 1. Заболевшие девочки несколько моложе, чем мальчики, что указывает на связь ускоренного роста костей и развития этих неоплазм. Более того, больные с остеосаркомой обычно выше ростом по сравнению со сверстниками. Наиболее типичная локализация опухоли — метафизарные зоны быстро растущих костей у подростков: нижний метафиз бедренной, верхний метафиз большеберцовой и плечевой костей. Реже опухоль поражает проксимальный отдел малоберцовой кости, позвонки, нижнюю челюсть.





Остеогенная саркома является злокачественной трансформацией быстро пролиферирующих клеток вследствие случайного или индуцировацного воздействия вирусных, химических или физических агентов.

Этиологически остеогенную саркому связывают с онкогеном Met, который выделен из ДНК клеточной линии остеосаркомы человека (MNG-HOS), полученной в результате обработки *in vitro* канцерогеном N-метилнитрозогуанидином. Этот онкоген был получен в опытах по трансфекции на клетках N 1 H3T3. Анализ первичной структуры онкогена показал, что он имеет определенную гомологию с семейством киназных онкогенов.

Из остеосарком мышей были выделены также два дефектных по репликации вируса саркомы мышей — FBG-MSV и FBR-MSV, которые вызывали у мышей остеосаркомы, трансформировали фибробласты в культуре и содержали онкоген Fos. Данный онкоген является одним из типичных представителей ядерных онкогенов и вовлечен в процесс модуляции экспрессии генов.

Термин **«лимфосаркома»** объединяет большую группу опухолевых заболеваний лимфатической системы, называемых неходжкинскими лимфомами. Для лимфосаркомы детского возраста характерна высокая пролиферативная активность незрелых опухолевых клеток со склонностью к диффузному росту, ранней диссеминации, поражению костного мозга и ЦНС с возможностью первично-генерализованных форм заболевания.

Лимфосаркома составляет 7–8% всех опухолевых заболеваний у детей и наиболее часто диагностируется в возрасте 5–9 лет; мальчики болеют в 2–3 раза чаще девочек.

Эпидемиологические исследования, показавшие определенный рост заболеваемости лимфосаркомой, дали основание для предположения о вирусной природе некоторых форм лимфосаркомы. Наиболее ярким доказательством вирусной этиологии лимфом служит связь между ЭБВ и лимфомой Беркитта. Лимфома Беркитта является В-клеточной опухолью, которая продуцирует иммуноглобулин и имеет специфические хромосомные транслокации. В классической форме клетки данной опухоли содержат вирус Эпштейна–Барр. Наблюдаемые хромосомные перестройки проявляются в основном в виде транслокации между

хромосомами 8 и 14. Было высказано мнение, что на хромосоме 8 находится некий онкоген, активирующий гены иммуноглобулинов при транслокациях. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о локализации протоонкогена c-myc в точке разрыва хромосомы 8 при лимфоме Беркитта. Большинство исследователей склоняются к мнению, что решающими изменениями при лимфоме Беркитта являются перестройки тонкой структуры самого онкогена. Лимфома Беркитта представляет собой не единственный пример транслокации c-myc генов иммуноглобулинов в молекулярной онкологии.

В развитии эндемической лимфомы Беркитта имеет значение и климатический фактор — повышенная солнечная радиация в зоне Центральной Африки, но основной причиной является вирус Эпштейна–Барр, который обнаруживается у 95% заболевших детей. Имеется предположение о возникновении под влиянием вируса Эпштейна–Барр неудержимой пролиферации пораженных В-клеток. Особенно большое значение придается малярии, при которой Т-клетки теряют супрессивную функцию.

В настоящее время данные исследований лимфомы Беркитта наиболее убедительно свидетельствуют о значении специфических транслокаций клеточных онкогенов в малигнизации клеток. Однако даже при этих заболеваниях специфические перестройки обнаруживаются не во всех случаях. Это имеет двоякое объяснение: либо одна и та же неоплазия может возникнуть в результате действия разных механизмов, либо опухоли без характерных хромосомных признаков относятся к другим типам, имеющим сходную клиническую картину.

ДНК Т-клеточной лимфомы человека и мышей содержит трансформирующий ген, активный в опытах по трансфекции. Этот ген был обозначен как T-Lym-1. Новый ген имеет определенное сходство с вирусом HTLV-I, который встречается у населения южного побережья Японии и некоторых других районов земного шара, что представляет особый интерес. Продукт экспрессии этого гена пока неизвестен.

Под воздействием ретровирусов в Т- и В-клетках возникают хромосомные транслокации и начинается опухолевый рост. Транслокации локализуются в генах. При В-клеточных лимфо-





мах классическая транслокация t вовлекает локус 24 длинного плеча хромосомы 14, где расположен ген синтеза тяжелых цепей иммуноглобулинов. На хромосомах 2 и 22 локализованы гены легких цепей. Нарушение локуса 14 хромосом 2 и 22 сопровождается развитием В-клеточной опухоли. Описаны транслокации хромосом при Т-клеточной лимфосаркоме и крупноклеточной Ki-1-лимфоме.

Большое значение в этиологии и патогенезе лимфосаркомы у детей придается нарушениям клеточного и гуморального иммунитета. Частота злокачественных опухолей у больных с иммунодефицитным состоянием в 10 000 раз превышает таковую в общей популяции. В литературе имеются сообщения о семейных случаях заболевания лимфосаркомой.

**Вирусные онкогены, ответственные за возникновение сарком у различных млекопитающих и птиц**

Ген Src является первым идентифицированным и исследованным онкогеном. К вирусным носителям этого онкогена относятся штаммы вируса саркомы птиц Рауса, штаммы Прага, Шмидт-Руппин, Брайан, вирус В-77 и вирусы группы rASV, полученные в результате рекомбинации частично делецированных мутантов RSV с клеточным аналогом. Онкоген Src обнаружен в виде независимого онкогена во всех известных ретровирусах, то есть он экспрессируется как отдельный белковый продукт. Природные вирусные носители вызывают у своих хозяев саркомы. Генетическая информация, содержащаяся в v-src, достаточна для индукции опухоли, что было продемонстрировано в опытах по прямому введению клонированной ДНК без последовательностей структурных генов ретровирусов цыплятам. Первичная структура v-src была полностью установлена в 1983 г. Кодирующая область этого гена состоит из 1530 нуклеотидов и способна направлять синтез белкового продукта в 526 аминокислот. Онкоген src является эволюционно консервативным геномом: методом молекулярной гибридизации гомологичные последовательности обнаружены в геноме различных позвоночных.

Исследования последних лет позволили идентифицировать ряд новых генов (Fps, Yes, Syn, Fgr, Ros, Fes, Crk, Fms, Kit, Jun,

Sis), которые по структуре близки онкогену src и представляют собой группу тирозиновых протеинкиназ.

Последовательности онкогена fps были обнаружены в вирусе саркомы птиц Фуджинами (FSV), в вирусах группы PRC и в вирусах саркомы птиц URI и 16L. Во всех исследованных случаях v-fps выявлялся в составе слитного гена. Следовательно, все вирусные носители этого онкогена дефектны и могут реплицироваться только в присутствии вируса-помощника. Около 60% последовательностей fps, локализованных в 3'-области гена, присутствуют во всех ретровирусах, носителях этого онкогена. В этой области онкогена локализованы последовательности, определяющие трансформирующие свойства вирусов. Последовательности fps обнаружены в геноме различных млекопитающих и птиц, но не регистрируются при молекулярной гибридизации в ДНК рыб и прокариот. Белковыми продуктами онкогена fps в разных вирусах являются неструктурные gag-содержащие белки, с которыми ассоциирована киназная активность.

В геноме человека протоонкоген fps локализован на хромосоме 15. Носителями окогена yes являются 2 вируса саркомы птиц: Ямагуши 73 (У 73) и вирус Эш (ESV). В обоих изолятах последовательности yes ассоциированы с фрагментами гена gag и кодируют слитные белки. Детально структура клеточного протоонкогена c-yes не исследована. Известно, что в геноме человека обнаружено несколько локусов, гомологичных yes. Один из них находится на хромосоме 18 и имеет типичную для генов эукариот интрон-экзонную структуру. Второй локус локализован на хромосоме 6 и является псевдогеном, то есть лишен интрогенных фрагментов. Несмотря на то, что в геноме человека обнаружено несколько независимых локусов c-yes, транскрибируется лишь один тип yes-специфической РНК, которая выявляется в различных тканях эмбриона человека и в плаценте.

В ДНК клеток человека был идентифицирован еще один локус, гомологичный онкогенам семейства src, который обозначен c-syn. Анализ его первичной структуры показал, что кодируемый им белок близкородствен онкобелкам src и yes. В геноме человека этот ген локализован на хромосоме 6; c-syn экспрессируется в различных нормальных и трансформированных тканях человека





в виде РНК без видимой специфичности. Имеет ли этот ген определенную роль в трансформации клеток, неизвестно.

В геноме одного из вирусов саркомы кошек (FeSV, штамм Gardner-Rasheed) был обнаружен уникальный по структуре онкоген v-fgr. Предполагается, что v-fgr происходит от варианта гена yes, имеющегося в геноме кошек. Выявлено, что последовательности fgr имеют гомологию и с другими онкогенами, кодирующими тирозинспецифичные протеинкиназы (src, abl, fps). Онкоген вируса GRFeSV имеет сложную структуру, состоящую из области гена gag, фрагмента гена γ-актина и протоонкогена из генома кошек. Неясно, какую роль для трансформирующих свойств данного онкогена играет включение в его состав последовательностей γ-актина.

Локус c-fgr в геноме человека находится на коротком плече хромосомы 1. Максимальная экспрессия c-fgr наблюдается в ткани нормальной печени. В 50% лимфом Беркитта c-fgr экспрессируется в виде РНК, причем американский тип заболевания неактивен по транскрипции данного гена, а в клетках африканской лимфомы он активен во всех случаях и коррелирует с Эпштейна–Барр-инфекцией.

Единственный носитель онкогена ros — вирус саркомы птиц UR2. Этот онкоген также относится к слитному типу: содержит последовательности gag и уникальный участок ros. Клеточные аналоги v-ros изучены мало. У человека c-ros распределяются на отрезке ДНК по крайней мере в 7 экзонах и локализованы на длинном плече хромосомы 6.

В настоящее время известно 10 различных изолятов вирусов сарком домашних кошек-носителей онкогена fes. Идентифицировано 7 онкогенов, ассоциированных с геномами различных штаммов вирусов. Во всех случаях онкоген fes обнаружен в слитной форме и содержит на 5'-области последовательности гена gag FeLV. В геноме человека протоонкоген c-fes локализован на длинном плече хромосомы 15, его кодирующая область распределена на участке ДНК в составе 5 экзонов.

В геноме относительно мало изученного вируса саркомы птиц CTI0 были идентифицированы последовательности нового вирусного онкогена crk. Данный ген относится к онкогенам слитного типа.

Вирус саркомы кошек SM-FeSV долго считали единственным ретровирусом, содержащим уникальный онкоген fms, который является онкогеном слитного типа. Впоследствии появились данные об обнаружении сходных последовательностей в новом штамме HZ-FeSV. В геноме человека протоонкоген c-fms локализован на длинном плече хромосомы 5, последовательности распределены в 5 экзонах клеточной ДНК.

В одном из изолятов вируса саркомы кошек HZ4-FeSV выявлен онкоген v-kit, который экспрессируется в виде слитного белка. В геноме человека он локализован на хромосоме 4.

Одним из наиболее значительных событий в области изучения онкогенов за последние годы стало открытие в составе вируса саркомы птиц ASV17 нового онкогена jun. Он связывается с ДНК в регуляторной зоне некоторых генов и обеспечивает их координированную экспрессию. Локус c-jun в геноме человека выявлен на хромосоме 1. Роль последовательностей jun в природных опухолях пока мало изучена. Если основываться на информации о свойствах этого гена, то вполне приемлемой представляется гипотеза о том, что трансформация клеток под воздействием данного онкогена осуществляется в результате нарушения экспрессии клеточных генов, регулируемых белком jun.

Единственным известным саркомным ретровирусом приматов является вирус саркомы шерстистых обезьян SSV. Локус c-sis в геноме человека находится на длинном плече хромосомы 22. Интерес к v-sis усилился после открытия гомологии последовательностей этого гена с геном тромбоцитарного роста (они практически совпадают).

**Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия**. Активная профилактика сарком находится в стадии разработки. Многие исследователи этиологически связывают этиологию саркомы с ретровирусами, но предварительные исследования показали, что создать препарат вакцины в виде инактивированного природного вируса нереально ввиду невозможности инактивировать геномную РНК ретровирусов. В настоящее время исследования направлены на создание субъединичных, рекомбинантных и синтетических вакцин. Однако до последнего времени не создано ни одной вакцины против ретровирусов, вызывающих саркомы у различных ви-





дов млекопитающих и птиц. Несколько больших успехов удалось достичь на пути создания лечебных онковакцин.

D. Morton и соавт. применяли смесь БЦЖ с аутологичными клетками саркомы у 15 пациентов. У вакцинированных повышался уровень комплемента и цитотоксических антител, а также замедлялся рост опухолей. Через 1 год эти же авторы сообщили обнадеживающие результаты наблюдения больных, получавших иммунотерапию после резекции бронхопульмональных узлов. У8 вакцинированных выживание было более длительным, чем у 9 больных, получивших только хирургическое лечение.

G.A. Currie описал восстановление иммунокомпетентности у больных, получавших в течение 1 мес БЦЖ и облученные аутологичные клетки. A.A. Green и соавт. наблюдали повышение титра противоопухолевых антител и повышение клеточного иммунитета *in vitro* у больных с остеосаркомой, получавших облученные аутологичные или аллогенные клетки, инфицированные вирусом гриппа. Однако при назначении больным цельноклеточной вакцины из облученных клеточных вакцин или клеточных лизатов эффекта не отмечено.

J.E. Sokal и C.W. Aungst вводили больным, перенесшим резекцию по поводу первичной остеосаркомы, вакцину из аутологичных или аллогенных клеток опухоли и БЦЖ. У 2 больных не отмечалось признаков заболевания в течение 13 и 18 мес, у 1 развились метастазы вскоре после начала иммунотерапии. C.M. Townsend и соавт. вводили БЦЖ и клетки культуральной аллогенной саркомы подкожно в 5 различных участков тела больным, получившим хирургическое лечение по поводу локализованной саркомы мягких тканей. Наблюдение за больными велось в течение 3,5 лет. 11 (61%) из 18 пациентов получили активную специфическую иммунотерапию, у них не появилось признаков заболевания. Среди получивших только хирургическое лечение признаков заболевания не появилось у 5 (33%) из 15 больных. Иммунотерапия увеличила в 2 раза средний интервал, в течение которого не появлялись признаки заболевания у больных с рецидивом саркомы.

С 02.04.01 в Нью-Йорке, США применяется **пептидная вакцина NY-ESO-1**, которую вводят внутрикожно при саркомах мягких

тканей II–IV стадий, если данная опухоль экспрессирует антигены NY-ESO-1, LAGE NY-ESO-1 или LAGE. Совместно с этой вакциной подкожно вводят гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor* — GM-CSF). GM-CSF вводят в течение 5 дней, начав курс за 2 дня до введения вакцины.

**Вакцина VG-1000** действует против защитных механизмов злокачественных клеток. Эта вакцина наиболее эффективна в лечении карцином и меланом, а также с успехом применяется при некоторых видах сарком и лейкемии. Вакцину можно применять у больных без угнетения системы иммунитета вследствие предшествующей химиотерапии или лучевой терапии. VG-1000 можно рекомендовать в качестве препарата первой линии для пациентов с недавно диагностированным раком, а также для предотвращения рецидивирования рака. Этот метод лечения в настоящее время применяется в двух клиниках Северной Америки.

## Рак мочеполовой системы

Рак мочеполовой системы — это злокачественные новообразования почек, мочевых путей, женской и мужской половой системы, имеющие эпителиальную природу. Заболевание возникает в результате сочетанного действия эндо- и экзогенных факторов у людей с иммуногенетической предрасположенностью. Известны семейные формы рака почек с поликистозом, имеющие аутосомно-доминантный механизм наследования. Предрасположены к раку мочевого пузыря лица с недостаточностью N-ацетилтрансферазы, участвующей в детоксикации аминов. В канцерогенезе играют роль нарушения нейроэндокринной системы. Доказана роль химических агентов-канцерогенов. Так, возникновение рака почек связывают с действием бензина, ряда лекарственных средств (анальгетики, фенацетин, некоторые рентгеноконтрастные средства), кадмия, асбеста; рака лоханок и мочеточников — с влиянием аминофенолов табачного дыма, некоторых анальгезирующих препаратов, ароматизированных аминов и нитрозаминов табачного дыма.

В последние годы появляется все больше данных в пользу этиологической роли при злокачественных новообразованиях мочеполовой системы вирусных, бактериальных агентов, микоплазм и паразитов. Установлено прямое участие папилломавирусов типов 16 и18 в возникновении рака шейки матки, влагалища, вульвы, типов 16, 18, 33 — в генезе рака полового члена, вирусов простого герпеса типа 2 — рака шейки матки, влагалища. Полиомавирусы обнаруживаются в ткани карциномы почек у большинства больных. Существуют данные о большей частоте перенесенной гонореи в популяции больных раком предстательной железы. В последние годы появились данные об этиологической роли микоплазм (особенно *M. fermentans* и *M. penetrens*) в развитии рака яичников и ряда других онкологических заболеваний мочеполовой системы. *Shistosoma haematobium* считают этиологическим фактором рака мочевого пузыря.





Об инфекционной природе рака мочеполовой системы свидетельствуют и некоторые эпидемиологические данные. Так, например, установлена зависимость между частотой развития рака шейки матки и особенностями половой жизни женщины, числом беременностей и родов. Рак шейки матки исключительно редко наблюдается у незамужних, не имевших беременностей и родов женщин. У женщин тех этнических групп, в которых принято обрезание мужчин, заболеваемость раком шейки матки относительно низка. Сначала это пытались объяснить отсутствием контакта со смегмой, которая якобы обладает канцерогенными свойствами, но вскоре стало ясно, что это связано с присутствием в смегме вирусов простого герпеса и папилломавирусов. В пользу инфекционной природы рака полового члена свидетельствуют защитный эффект циркумцизии у иудеев и мусульман, а также высокая корреляция риска рака полового члена с риском рака шейки матки: у женщин, мужья которых имели рак полового члена; у женщин, живущих с мужчинами, ранее женатыми на женщинах с раком шейки матки. В местностях с высокой пораженностью населения мочеполовым шистосомозом чаще наблюдается рак мочевого пузыря, вульвы, влагалища, шейки матки, яичников.

**Вакцинопрофилактика**. Целью вакцинации против раковых заболеваний мочеполовой системы является формирование невосприимчивости к инфекционным агентам, вызывающим предра-

ковые заболевания: папилломы, дисплазию шейки матки и др. Исследования ведутся в следующих направлениях.

**Вакцины против папилломавируса.** Этот вирус вызывает поражения кожи и слизистых оболочек человека, в том числе рак шейки матки, влагалища, вульвы, полового члена. Компания «Cantab» разрабатывает вакцины для профилактики и лечения папилломавирусной инфекции: TA-HPV — против рака шейки матки, TA-GW — против генитальных папиллом. Эти вакцины продемонстрировали ареактогенность и иммуногенностью в I и II фазе клинических испытаний. TA-CIN — вакцина против дисплазии шейки матки — находится на стадии предклинических испытаний.

TA-HPV — рекомбинантная вакцина на основе живого вируса осповакцины, в который встроены гены E6 и E7 из HPV типов 16 и 18 — основных вирусов, с которыми связан рак шейки матки. Вакцина не давала значительных побочных эффектов.

Компанией «Medimmune» создана профилактическая вакцина против генитальных папиллом MEDI-501, состоящая из рекомбинантного L1-протеина с адъювантом на основе алюминия. Рекомбинантный L1-протеин наиболее иммуногенен в форме самособирающихся вирусоподобных частиц, не содержащих ДНК, которые стимулируют выработку антител, связывающих и нейтрализующих полноценный вирус. Использование подобной вакцины у животных показало 100% протективную эффективность при нанесении гомогената папиллом на экскориацию слизистой оболочки. У большинства животных контрольной группы развивалась инфекция. В настоящее время проводится I–II фаза испытания MEDI-501 на добровольцах.

Фирма «Merck» также готовит к клиническим испытаниям вакцину против рака шейки матки и генитальных папиллом. Подобно предыдущей, в ней содержатся рекомбинантные протеины, самособирающиеся в вирусоподобные частицы. «Merck» совместно с фирмой «CSL» работаст над созданием четырехвалентной вакцины против папилломавируса типов 6,11,16,18. Рекомбинантный L1-протеин, продуцируемый в клетках *Saccharomyces cerevisiae*, формирует вирусоподобные частицы, после чего соединяется с адъювантом — гидроксидом алюминия. Предварительные исследования на кроликах показали протективную эффективность вакцины 80–90%.





Исследователи из США изготовили генно-инженерным способом конструкцию вируса осповакцины, содержащего трансформирующие протеины онкогенных штаммов папилломавируса. Конструкция также содержит молекулярный сигнал, встраивающий эти протеиновые антигены в межклеточные процессы, генерирующие противоопухолевый иммунитет.

Фирма «Merck» создает HPV-вакцину, используя ДНК-плазмиды. В этой вакцине последовательности вирусного генома встроены в плазмиду, контролирующую их экспрессию. Исследование находится на предклинической стадии.

**Вакцины против микоплазм.** Микоплазмы представляют собой полиморфные прокариотические организмы без клеточной стенки, которые либо встраиваются в клеточную стенку клетки макроорганизма, либо внедряются в клутку. В последние годы появились данные об этиологической роли микоплазм (особенно *M. fermentans* и *M. penetrens*) в развитии рака яичников и ряда других онкологических заболеваний мочеполовой системы.

В настоящее время предпринимаются попытки создания вакцин против микоплазм. Серьезное препятствие на этом пути представляют разнородность группы микоплазм и неполная ясность, какие из них вызывают те или иные злокачественные новообразования. Изучаются возможности создания инактивированной вакцины против микоплазм. Подобная вакцина против *M. hypopneumoniae* уже зарегистрирована в ветеринарной практике. Вирулентный штамм инактивируется этиленамином и при введении животным стимулирует выработку протективного иммунитета. Предпринимаются попытки создания субъединичных вакцин. В частности, вакцинация очищенными с помощью моноклональных антител антигенами *M. pu/monis* вызывает выработку протективных антител у мышей. Все эти исследования находятся на ранних стадиях.

**Вакцинация против шистосомозов.** В большинстве экспериментов убитые вакцины из взрослых шистосом не индуцировали иммунитет или он был очень слабым. Незначительную защитную реакцию вызывали экскреторные и секреторные продукты взрос-

лых шистосом и церкариев. Вакцинация убитыми яйцами шистосом также не дала положительных результатов. Предпринимались попытки по созданию гетерологичных живых вакцин из живых церкариев и шистосом, относящихся к штаммам, видам и родам, не вызывающим заболевания у человека. Считалось, что, не развиваясь до взрослого состояния, они способны создавать иммунитет против возбудителей шистосомозов человека. Однако многочисленные эксперименты на лабораторных животных продемонстрировали, что можно достичь лишь частичного иммунитета против всех важнейших видов возбудителей шистосомоза человека и животных. Гомологичные живые вакцины готовили из аттенуированных церкариев или шистосом тех же штаммов и видов, против которых они и предназначаются. Аттенуация церкариев или шистосом обеспечивалась воздействием радиации или низких температур. В ходе экспериментов на животных было показано, что после 2–4-кратной иммунизации ослабленными церкариями уровень иммунитета оказывался значительно выше, чем после однократной, но более чем 5-кратная иммунизация иммунитет не усиливала. Интервалы между вакцинациями должны были составлять не менее 2 нед, более высокий эффект достигался при 4-недельных интервалах. Наибольшей напряженности иммунный ответ достигал через 6 мес, что, видимо, связано не только с мигрирующими церкариями, но и с медленно развивающимися зрелыми гельминтами. Однако эффективность иммунизации гомологичными вакцинами также была невысока, что в совокупности с трудностями производства, надежной аттенуации, хранения созданных вакцин, потенциально высокой реактогенностью остановило процесс их создания на этапе испытания на животных. В настоящее время признано перспективным создание вакцин против *Shistosoma manson* на основе очищенных или созданных с помощью рекомбинантных технологий ларвальных (личиночных) антигенов. Так, на бабуинах и крупном рогатом скоте испытывались вакцины, содержащие в основе глутатион-S-трансферазу *S. mansoni* с молекулярной массой 28 кД, что приводило к снижению интенсивности инвазии и количества выделяемых яиц. Сходные данные были получены в ходе испытания вакцины на основе миозиноподобного протеина на мышах и бабуинах. Возможным кандидатом на создание вакцины является и испытываемая на мышах комбинированная вакцина, содержащая триозофосфатизомеразу (TPI) и антиген с молекулярной массой 23 кД. Однако все эти исследования пока находятся на начальной стадии.





**Вакцинотерапия**. Вакцину против папилломавирусов TA-HPV применяли у небольшой группы больных с далеко зашедшими стадиями рака шейки матки. В настоящий момент начато изучение многократного введения препарата больным с менее распространенными раковыми поражениями.

TA-GW в настоящее время испытывается у мужчин с генитальными папилломами. Вакцина состоит из L2- и E7-протеинов папилломавируса типа 6, продуцируемых *E. coli* и осажденных на гидроксиде алюминия. Введение вакцины индуцирует продукцию специфических IgG в сыворотке крови человека, а также клеточный иммунный ответ, демонстрируемый лимфоцитами *in vitro*. Вакцину вводили внутримышечно по схеме 0–7–28 дней 27 мужчинам (16 с повторными и 11 с первичными генитальными папилломами). На 8-й неделе у 6 больных полностью исчезли папилломы. Из 15 больных, наблюдавшихся после 8 нед, полностью исчезли папилломы у 13. Повторного появления папиллом не наблюдалось. У невакцинированных больных, которых лечили рутинными методами, обострение болезни происходило в 20–50% случаев.

Активную иммунотерапию почечно-клеточной карциномы авторы проводили с использованием вакцин на основе опухолевых клеток с добавлением или без добавления адъюванта. McCune и соавт. назначали еженедельные внутрикожные инъекции облученных аутологичных опухолевых клеток, смешанных с *C. parvum*, 5 больным с резидуальной почечной карциномой. В другом исследовании аналогичную вакцину вводили 14 больным с почечной карциномой в стадии метастазирования; у 4 из 14 пациентов развился объективный ответ, а у 5 был продлен период стабилизации.

H. Tykka показал значительное увеличение выживаемости больных с почечно-клеточной карциномой IV стадии, получавших вакцину, содержащую аутологичные опухолевые клетки, по-

лимеризованные с помощью дериватов *C. albicans*. *T. Tallberg* и соавт. использовали полимеризованную вакцину из аутологичных опухолевых клеток для лечения 71 пациента с далеко зашедшими почечными карциномами; после как минимум 3-летнего наблюдения 13 больных остались живыми по сравнению с 3 из 56 больных, не получавших иммунотерапию. Для подавления активности Т-супрессоров D.M. Sahasrabudhi и соавт. назначали 20 больным почечно-клеточной карциномой перед вакцинацией опухолевыми клетками циклофосфамид в смеси с *C. parvum*. У 1 пациента получен полный ответ, у 4 — частичный. У 4 из 15 больных сформировался иммунный ответ на клетки почечной карциномы. Из этих 4 больных у 3 достигнут клинический эффект. Из 11 больных без формирования иммунного ответа только у 1 удалось добиться положительной клинической динамики. Это говорит о том, что ингибирование супрессорной функции во время специфической иммунотерапии может усиливать хелперную функцию.

K.H. Kurth и соавт. наблюдали 33 больных после паллиативной нефрэктомии и удаления метастазов, получавших впоследствии ежемесячные подкожные введения аутологичных или аллогенных облученных опухолевых клеток, смешанных с *C. parvum*. Антиопухолевая активность была очевидна у 8 вакцинированных. Средняя выживаемость составила 32 мес, у невакцинированных больных она не превышала 17 мес.

G.A. Caprinto и соавт. применяли аутоферез в комбинации с циметидином у 16 больных почечно-клеточной карциномой. Аутоферез включал ферез лимфоцитов от пациента, инкубацию клеток с аутологичными или гетерологичными опухолевыми антигенами и реинфузию клеток. Объективный ответ составил 19% (у 3 из 16). В дальнейшем выживаемость составила 25% в течение 14 мес против 5–10% у невакцинированных.

Имеются предварительные данные о положительном эффекте вакцины из опухолевых клеток с добавлением БЦЖ у больных раком яичников. Сообщалось об ограниченном эффекте иммунизации больных раком яичников при помощи вакцины, состоящей из детерминант карциномы Thomsen-Friedenreich, конъюгированных с DETOX (комбинация клеточной стенки микобактерии с димиколатом трегалозы и монофосфорил липидом А сальмонеллы).





С 08.11.01 в Калифорнии, США для лечения пациентов с рецидивами рака почек III–IV стадии применяют **аутологичные дендритные и опухолевые клетки**, а также рекомбинантный гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор.

С 09.11.01 года в Чикаго, США для лечения метастатического гормонорезистентного рака простаты применяют вакцину, разработанную на основе **простатоспецифического мембранного антигена**. Кроме того, для подавления ангиогенеза в метастазах вводят ИЛ-12.

## Рак печени

Первичный рак печени — злокачественное новообразование эпителиального происхождения. Различают первичную гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) из гепатоцитов и холангиому из эпителиоцитов желчных протоков. Наибольшее распространение имеет ГЦК. Среди опухолей, поражающих человека, она стоит на 7-м месте. Ежегодно в мире от ГЦК умирают 1 250 000 человек.

Распространенность опухоли зависит от географической зоны. Наиболее часто ГЦК встречается у жителей стран Африки и Азии, у которых она почти всегда развивается на фоне цирроза печени. В странах Юго-Восточной Азии ГЦК — вторая по распространенности злокачественная опухоль.

ГЦК является основным опухолевым заболеванием, для которого доказана ассоциация с вирусами гепатита В и С.

По данным мировой статистики, распространенность носительства ВГВ коррелирует с заболеваемостью ГЦК. Наибольшее значение в качестве предракового состояния имеет хронический гепатит В с исходом в цирроз. Инфицирование ВГВ приводит к развитию рака посредством интеграции, трансактивации, мутации генов, супрессии опухолей и повышения уровня трансформирующего фактора роста опухоли *a*. Вместе с тем у носителей HBsAg, инфицированных ВГД, ГЦК встречается даже реже. Однако не исключено, что правы те, кто считает, что дельта-гепатит, ускоряя хронический процесс, вплоть до смерти больного, не оставляет времени для развития ГЦК.

Установлена четкая зависимость между частотой инфицирования ВГС и распространенностью ГЦК. У больных с антителами к ВГС частота ГЦК в 4 раза выше, чем у носителей HBsAg. Развитие ГЦК при ВГС-инфекции не зависит от генотипа вируса. Поскольку ВГС в отличие от ВГВ является РНК-содержащим, не имеет фермента обратной транскриптазы и, следовательно, не способен интегрироваться в геном клеток хозяина, процесс развития ГЦК остается неясным; по-видимому, он происходит на фоне цирротической трансформации печени. Однако в опухоли и окружающей печеночной ткани этих больных можно обнаружить геном ВГС.

Допускается взаимодействие ВГВ и ВГС в развитии ГЦК, так как у больных с коинфекцией ВГС и ВГВ (HBsAg-положительных) ГЦК развивается чаще, чем у больных только с антителами к ВГС.

Таким образом, в настоящее время точно установлено, что ВГВ и ВГС при участии ряда кофакторов играют решающую роль в развитии ГЦК.

**Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия.** Установление вирусной природы ГЦК открывает блестящие перспективы профилактики с помощью вакцин.

По данным Европейского бюро ВОЗ (1992), в отдельных регионах многолетняя вакцинация новорожденных против гепатита В привела к снижению носительства HBsAg среди привитых с 9,2 до 1%. В США заболеваемость гепатитом В в последние годы постоянно снижается: с 11,2 на 100 000 в 1986 г. до 4,1 на 100 000 населения (10 637 случаев) в 1996 г. Вакцинация населения на высокоэндемичных территориях позволила снизить ВГВ-носительство и заболеваемость гепатитом В.

В популяции эскимосов за 5 лет иммунизации плазменной вакциной Heptowax (США) заболеваемость гепатитом В снизилась с 217 до 14 на 100 000 населения. Результатом проведенной на Тайване общенациональной программы вакцинации против гепатита В стало снижение средней ежегодной заболеваемости ГЦК у детей 6–14 лет с 70 на 100 000 детей в 1981–1986 г. До 57 на 100 000 детей в 1986–1990 г. и 36 на 100 000 детей в 1990–1994 г. Смертность от ГЦК у детей 6–9-летнего возраста снизилась с 52





на 100 000 детей, рожденных в 1974–1984 г., до 13 на 100 000 детей, рожденных в 1984–1986 гг. После троекратной вакцинации детей 1–10-летнего возраста носительство HBsAg снизилось с 9,8% в 1984 г. до 1,3% в 1994 г.

В Италии в результате вакцинации против гепатита в в период 1983–1997 г. заболеваемость гепатитом В снизилась с 63 на 100 000 до 3 на 100 000, а число хронических носителей HBsAg в популяции уменьшилось с 13,4% в 1978 г. до 3,7% в 1997 г., в том числе с 6,8 до 0,7% среди детей и подростков, с 10,2 до 1,1% у людей молодого возраста и с 15,8 до 4,0% среди взрослых. Частота обнаружения анти-HBc в 1978 г. была 66,9%, а в 1997 г. — 34,2% .

## Заключение

Несмотря на проводимые в течение 25 лет активные исследования, до сих пор не создано протоколов вакцинотерапии ни для одного злокачественного заболевания. Однако имеются обнадеживающие результаты I и II фаз клинических испытаний вакцин против рака многих локализаций. По крайней мере, концепция о клинической эффективности онковакцин уже не подвергается сомнению.

Дальнейшие исследования будут направлены на получение новых данных о более активных иммуногенах и адъювантах и на развитие подходов, позволяющих «помочь» иммунной системе больного выработать специфический ответ на опухолевые антигены.

Сегодня онковакцины вновь стали актуальной темой для изучения. Ряд испытаний начинает входить уже в III фазу. Есть надежда, что активная специфическая иммунотерапия станет стандартным методом лечения больных со злокачественными новообразованиями.

Мы убеждены также и в том, что следующим шагом будет создание профилактических вакцин. Можно надеяться, что в отдаленной перспективе вакцины против рака будут включены в календарь профилактических прививок. Проблема онкогематологических заболеваний будет устранена, как была устранена высокая заболеваемость дифтерией, столбняком, коклюшем, корью и другими инфекциями.

*Глава 7*

# ВАКЦИНАЦИЯ С ЦЕЛЬЮ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ

Успехи вакцинопрофилактики привели к существенному изменению этиологической структуры инфекционных болезней как у детей, так и у взрослых. На фоне резкого снижения заболеваемости корью, дифтерией, эпидемическим паротитом, полиомиелитом и некоторыми другими инфекциями произошел заметный рост заболеваний, обусловленных условно-патогенной флорой. Это объясняют ростом числа иммунокомпрометированных в связи с изменившейся экологической средой, ростом числа заболеваний иммунной системы, вторичных иммунодефицитов у часто болеющих детей. В качестве наиболее частых возбудителей этих заболеваний выступают патогенные стрептококки, стафилококки, клебсиеллы, кишечная палочка, протеи и др. Они обычно локализуются в дыхательных путях и прилегающих к ним ЛОР-органах. По данным Т.И. Гаращенко (1998), у детей раннего возраста они составляют 76–82% в общей структуре заболеваемости, а у детей до 14 лет — 68–72%. У взрослых воспалительные заболевания легких по трудопотерям, инвалидности и летальности многие годы остаются на 3–4-м месте (Лесков В.П., Чередеев А.Н., 1997). По данным нашей клиники (Учайкин В.Ф., 1998), у детей из детских коллективов на 1-м году посещения детских учреждений манифестные формы респираторных заболеваний возникают в среднем 8–10 раз, на 2-м году — 6 раз, на 3-м — 3–4 раза. Частые заболевания дыхательных путей способствуют формированию хронической бронхолегочной патологии, становятся причиной хронических гайморитов, тонзиллитов, отитов; формируют аллергическую патологию, могут способствовать задержке физического и психомоторного развития.





Для успешной борьбы с инфекционными заболеваниями дыхательных путей ограничение контактов путем уменьшения численности и строгой изоляции групп в детских дошкольных учреждениях, исключения инфицирования в местах общественного пользования (поликлиники, транспорт, спортивные площадки и др.), оздоровительные мероприятия по индивидуальной программе и др. Однако все методы неспецифической профилактики оказались малоэффективными из-за организационных трудностей, а также легкости передачи инфекционных патогенов, вызывающих заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов.

Другие методы профилактики инфекционных заболеваний с использованием иммунотропных препаратов, содержащих регуляторные факторы центральных органов иммунной системы (тактивин, тималин, тимоген, тимостимулин, тимопептид и др.), а также различные рекомбинантные и лейкоцитарные интерфероны, адаптогены, поливитамины и другие дают противоречивые результаты. Скорее всего, профилактика инфекционной патологии с их помощью не найдет широкого использования.

Наиболее перспективными могут оказаться препараты с сочетанными свойствами вакцинных и иммуномодулирующих средств, влияющие как на неспецифические системы защиты, так и «селективно», приводящие к выработке специфического иммунитета против конкретных инфекционных агентов. Среди таких препаратов наибольшее внимание привлекают **бронхо-мунал** (фирма «Лек», Словения), **рибомунил** («Пьер Фабр», Франция) и **ИРС 19** («Солвей Фарма», Нидерланды).

## Рибомунил

Целенаправленное изучение внутриклеточного строения различных бактерий показало, что некоторые цитоплазматические структуры имеют высокий антигенный потенциал (Gunsalus I.G., Stainer R.Y., 1960). Было установлено, что образование бактериальных антигенов происходит в рибосомах — специальных органеллах бактерий, специализирующихся на белковом синтезе (Roberts R.B., 1965). В дальнейших исследованиях показано, что антигены, синтезируемые в рибосомах, не только идентичны поверхностным антигенам бактерий, но и обладают выраженной иммуногенностью. Так, A.S. Youmans и G.P. Youmans (1965) убедительно доказали, что введение $1\times10^{-6}$ (1 мкг) рибосомальных фракций микобактерий туберкулеза обеспечивает такой же специфический иммунитет против вирулентных штаммов этого возбудителя, как и введение $1\times10^{-3}$ (1 мг) противотуберкулезной аттенуированной живой вакцины. В последующем вакцинальный эффект рибосомальных фракций различных бактерий и грибов был подтвержден многими исследователями (Winston I. et al., 1969; Dussourd D'Hinterland et al., 1973; Shalla W.O. et al., 1973; Tompson H.C. et al., 1974, и др.). В экспериментах и клинической практике достоверно продемонстрирована высокая иммуногенность рибосомальных фракций более чем у 150 штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosae, Vibrio cholerae, Neisseria meningitidis, Toxoplasma gondii, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae* и др. (Michel F.B., 1996).

Рибомунил («Пьер Фабр Медикамент», Франция) представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс, в состав которого входят наиболее распространенные возбудители инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей, и относится к стимуляторам специфического и неспецифического иммунитета. Входящие в его состав рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, и при попадании в организм вызывают образование специфических антител к этим возбудителям (эффект вакцины). Мембранные протеогликаны стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется в усилении фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, повышении факторов неспецифической резистентности. Препарат





стимулирует функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов типа IgA, интерлейкина-1, а также α- и γ-интерферона. Этим объясняется профилактический эффект рибомунила в отношении респираторных вирусных инфекций. Применение рибомунила в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить необходимость применения антибиотиков, бронхолитиков, продлить период ремиссии.

**Рибомунил выпускается** в виде таблеток и гранулята для приготовления раствора для приема внутрь.

Таблетки, содержащие 0,25 мг рибосом (с 1/3 дозы): по 12 таблеток упакованы в блистеры из ПВХ и алюминиевой фольги, по одному блистеру в картонной пачке.

Таблетки, содержащие 0,75 мг рибосом (с 1 дозой): по 4 таблеток упакованы в блистеры из ПВХ и алюминиевой фольги, по одному блистеру в картонной пачке.

Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь: пакетик, содержащий 0,75 мг рибосом (с 1 дозой), из ламинированной бумаги/ алюминиевой фольги/полиэтилена по 4 пакетика в картонной пачке.

**Показания к назначению рибомунила:**

– профилактика и/или лечение рецидивирующих инфекций ЛОР-органов (отит, синусит, ринит, фарингит, ларингит, ангина) и дыхательных путей (хронический бронхит, трахеит, пневмония, инфекционно-зависимая бронхиальная астма) у пациентов старше 6 мес;

– профилактика рецидивирующих инфекций у пациентов групп риска (часто и длительно болеющие, начало осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, больные хроническими заболеваниями ЛОР-органов, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, в том числе дети с 6 мес и пожилые люди).

Режим дозирования: разовая доза составляет 3 таблетки или гранулят из 1 пакетика, растворенный в воде. Препарат принимают 1 раз в сутки, утром натощак. В 1-й месяц лечения рибомунил назначают ежедневно в первые 4 дня каждой недели в течение 3 нед, в последующие 2–5 мес — в первые 4 дня каждого месяца.

**Иммунитет**. В серии экспериментальных и клинических работ доказано, что применение рибомунила дает достоверный вакцинальный эффект. Так, R. Fontanges и соавт. (1981) установили, что у лабораторных животных через 36 дней после начала применения рибомунила произошло достоверное повышение концентрации специфических антител против бактериальных компонентов препарата. Аналогичные результаты были получены F.B. Michel (1978) при двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей. Применение рибомунила как у взрослых, так и у детей сопровождалось увеличением в тонзиллярной ткани и в периферической крови плазмоцитов, синтезирующих антитела против *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae* (Faure G.C. et al., 1990; Bene M.C. et al., 1993; Zanin C. et al., 1994).

Возможные механизмы действия рибомунила представлены на рис. 7.1.

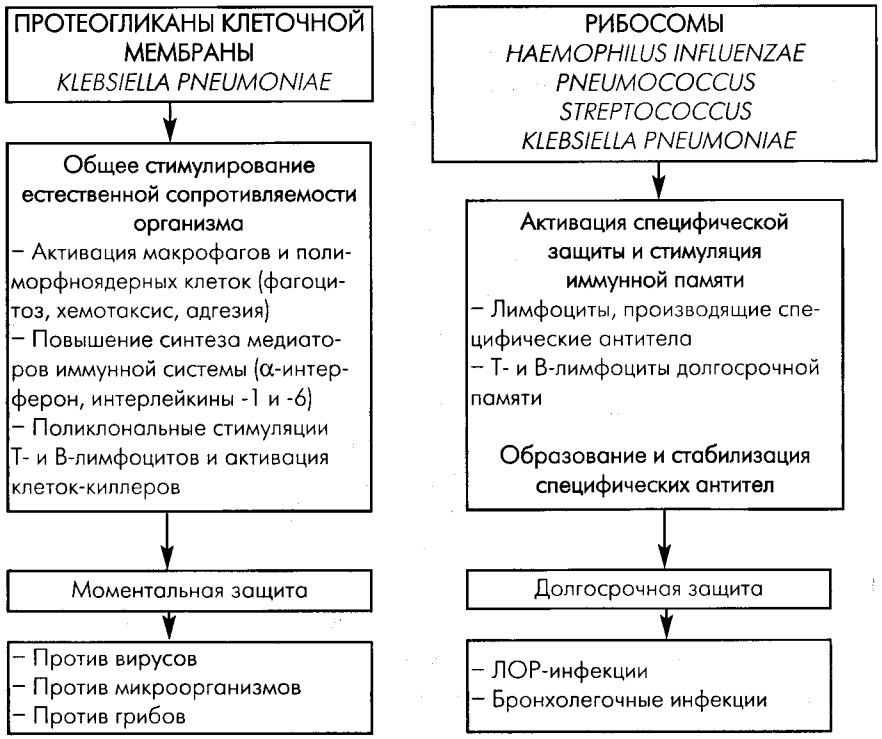



**Рис. 7.1**. Действие рибомунила





**Клиническая эффективность.** В открытом сравнительном контролируемом исследовании проведены двухлетний клинический мониторинг состояния здоровья и изучение клинической эффективности и переносимости рибомунила у часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями (Коровина Н.А. и др., 1999). Дети основной группы получали рибомунил в стандартной дозе в течение 3–6 мес в период сезонного подъема респираторной заболеваемости. В контрольной группе иммунокорригирующая терапия не проводилась. Уже через 3 мес от начала приема рибомунила у детей основной группы по сравнению с контрольной были отмечены урежение эпизодов респираторных заболеваний, более легкое их течение и снижение потребности в антибактериальных средствах в 2,1 раза ($p<0,05$). Данная тенденция сохранялась и к концу 1-го года после окончания терапии рибомунилом частота респираторных инфекций в основной и контрольной группах составила соответственно 2,7±0,8 и 4,1±1,3 ($p>0,05$); суммарная продолжительность эпизодов заболевания — 21,7±8,4 и 31,6±12,7 дня/год ($p>0,05$). К концу 2-го года наблюдения у детей, получавших рибомунил, по сравнению с детьми контрольной группы сохранялись более низкая заболеваемость респираторными инфекциями (2,17±0,25 и 3,11±0,47 соответственно; $p>0,05$) и суммарная продолжительность эпизодов ОРЗ (17,4±2,8 и 27,7±4,7; $p>0,05$).

В основной группе ОРЗ протекали легче, реже отмечались осложнения, что в свою очередь позволило значительно реже использовать антибактериальные средства. Различия в значениях анализируемых показателей оставались существенными и через 2 года после окончания курса приема рибомунила (табл. 7.1).

**Таблица 7.1.** Клиническая эффективность рибомунила у часто болеющих детей

| Сроки обследования | Средняя продолжительность лихорадки при ОРЗ (дни/год) | | Среднее число курсов антибактериальной терапии при ОРЗ (курсы/год) | |
|---|---|---|---|---|
| | основная группа | контрольная группа | основная группа | контрольная группа |
| Через 1 год после применения рибомунила | 4,79±0,85 | 7,82±1,54 | 0,67±0,18 | 1,18±0,56 |
| Через 2 года после применения рибомунила | 3,48±0,61* | 7,00±1,33 | 0,56±0,16* | 1,44±0,29 |

* $p<0,05$ по сравнению со значениями контрольной группы.

Об аналогичных результатах сообщают и зарубежные авторы. J.P. Haguenauer и соавт. (1989) при изучении эффективности применения рибомунила двойным слепым методом у 38 детей в возрасте 2–5 лет с рецидивирующими инфекционными заболеваниями ЛОР-органов отметили снижение частоты рецидивов через 6 мес более чем на 40%, а длительности курсов антибактериальной терапии и средней продолжительности эпизодов заболевания — в 2 раза по сравнению с плацебо и с исходными значениями.

A. Grimpheld и соавт. (1989) показали, что назначение рибомунила в течение 6 мес детям, страдающим бронхиальной астмой, сопровождалось как уменьшением числа приступов (в 2,7 раза), так и снижением заболеваемости острыми респираторными инфекциями (в 2,3 раза). У 80% детей с дефицитом IgA, получивших рибомунил в течение 6 мес, отмечено 4–5-кратное достоверное по сравнению с исходным уровнем и плацебо увеличение синтеза специфических антител класса IgG против *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (Lebranchu Y. et al., 1989).





Установлено, что у детей с острой инфекцией ЛОР-органов или дыхательных путей, нуждающихся по тяжести состояния в антибактериальной терапии, применение рибомунила в комбинации с антибиотиками увеличивает адгезию полинуклеарных нейтрофилов, что может рассматриваться как синергический эффект базовой терапии (Bremont F. et al., 1989).

**Побочное действие** наблюдается редко, не требует отмены препарата и характеризуется преходящей гиперсаливацией в начале лечения, аллергическими реакциями (крапивница, ангионевротический отек), тошнотой, рвотой, диареей.

**Противопоказания к назначению** — повышенная чувствительность к компонентам препарата; аутоиммунные заболевания.

**Особые указания.** Пациентов необходимо предупредить о возможности транзиторного повышения на 2–3-и сутки температуры тела, что отражает терапевтический эффект препарата и не требует, как правило, прекращения лечения.

Повышение температуры иногда может сопровождаться незначительными и преходящими симптомами инфекций ЛОР-органов, что не должно смущать пациентов, принимающих рибомунил.

## Бронхо-мунал

Бронхо-мунал представляет собой лизат наиболее распространенных условно-патогенных бактерий. Препарат выпускается в двух формах.

Бронхо-мунал для подростков и взрослых, содержащий в 1 капсуле 7 мг лизата *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis.*

Бронхо-мунал II для детей, содержащий в 1 капсуле 3,5 мг лизата тех же бактерий.

**Показания к назначению.** Бронхо-мунал назначают для профилактики и в составе комбинированной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, включая острый и хронический бронхит, бронхиальную астму инфекционно-аллергической этиологии, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит и др.

**Схема применения.** Детям до 12 лет назначают бронхо-мунал II (3,5 мг), взрослым и подросткам (старше 12 лет) — бронхо-мунал (7 мг) 1 раз в день утром натощак в течение 10–20 дней. Повторение профилактических курсов рекомендуется в течение последующих 2–4 мес по 10 дней в месяц.

Для лечения ОРВИ бронхо-мунал назначают по 1 капсуле в сутки в течение 10–30 дней. В случае лечения антибиотиками бронхо-мунал назначают одновременно с ними.

**Иммунитет.** Бронхо-мунал стимулирует иммунный ответ, увеличивая сопротивляемость патогенам, что особенно важно для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей. После законченного курса отмечаются положительная динамика иммунологических показателей, улучшение специфической и неспецифической защиты организма. При этом улучшается функциональная активность клеток, комплексно участвующих в процессах антибактериальной нейтрализации, их рецепторная активность, усиливается продукция ими различных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон-γ, ФНО.

Улучшается фагоцитарная активность макрофагов и микрофагов в крови, в частности моноцитов и гранулоцитов, в результате усиления экспрессии на них молекул адгезии — LFA-1, MAC-1, p 150, 95 и ICAM-1, необходимых для взаимодействия этих клеток неспецифической защиты со специфическими иммунными клетками для запуска иммунного ответа (Duchov et al., 1992).

Повышается спонтанная и стимулированная фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, увеличивается секреция ими простагландина Е2 и ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО.

Усиливается продукция фибробластами легких ИЛ-6 и ИЛ-8, которые активируют Т-хелперные клетки 1 типа, В-лимфоциты и натуральные киллерные лимфоциты (Roth M. et al., 1996). При этом усиливается продукция лимфоцитами лимфокинов, в том числе нейтрофилактивирующего фактора, ФНО (Broug-Holub E., 1996).

Улучшаются межклеточные взаимодействия, нормализуется иммунорегуляторный индекс, уменьшается супрессорная активность Т-лимфоцитов, в результате чего увеличивается антителопродукция различных классов иммуноглобулинов, повышенный синтез иммуноглобулина Е нормализуется (Маркова Т.П.).





**Клиническая эффективность.** В результате включения в реабилитационный комплекс бронхо-мунала сокращается число острых респираторных заболеваний и обострений хронических вплоть до полного их купирования, значительно сокращается продолжительность и уменьшается тяжесть острых эпизодов болезни, а также предотвращаются осложнения заболеваний, в том числе опасные для жизни, например, такие, как внутричерепные осложнения при заболеваниях околоносовых пазух и уха у детей раннего возраста (Гаращенко Т.И., 1998).

По данным многочисленных исследований, бронхо-мунал несомненно способствует выздоровлению больных с клиническим симптомокомплексом нарушений антимикробоной защиты. У таких больных отмечаются упорно повторяющиеся острые респираторные инфекции, возникают частые обострения хронической патологии, протекающие гипо- или гиперергически, торпидные к общепринятым терапевтическим воздействиям.

Есть мнение, что лечение бронхо-муналом усиливает защиту организма от генетически чужеродной информации главных центральных регуляторных систем — эндокринной и нервной, осуществляющих нейроиммунно-эндокринные взаимодействия, обеспечивающие адекватное функционирование организма. При любых нарушениях в этих системах контроля происходит сбой жизнедеятельности организма в целом, результатом чего становится развитие различных заболеваний, в том числе иммунопатологических (Коровина Н.А., 1998).

Наилучший профилактический и терапевтический эффект отмечается при назначении бронхо-мунала на втором этапе реабилитации после снятия выраженной активности воспалительного процесса, то есть в периоде реконвалесценции.

**Побочные реакции и осложнения**. Бронхо-мунал практически не содержит белковых примесей, поэтому побочные реакции возникают крайне редко. Они возможны в случае сверхчувствительности к лизату условно-патогенных бактерий в виде нарушения пищеварения, болей в желудке, расстройства стула и слабости. При появлении признаков сверхчувствительности к препарату лечение следует прекратить.

**Противопоказаний** к применению бронхо-мунала нет, но его не рекомендуется давать в течение первых 3 мес беременности.

## Иммуномодулирующий респираторный спрей ИРС 19

Гриппозные вакцины являются средством специфической защиты, то есть направлены на стимуляцию иммунного ответа в отношении определенных антигенов вируса гриппа и существенно не влияют на заболеваемость другими респираторными инфекциями. Однако доля гриппа в этиологической структуре острой респираторной патологии в межэпидемический по гриппу период не превышает 5%. В остальных случаях диагностируется аденовирусная, парагриппозная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, хламидийная, микоплазменная и другие инфекции. В настоящее время во многих странах ведутся работы по созданию вакцин против некоторых из этих инфекций. Вместе с тем в острой и особенно в хронической патологии дыхательных путей решающее значение могут иметь вирусно-бактериальные (вирусно-микоплазменные) и другие ассоциации.

По данным отечественных и зарубежных авторов, частота выделения патогенных микроорганизмов при инфекциях дыхательных путей колеблется в широком диапазоне: у 15–78% обнаруживается *Haemophilus influenzae*, у 13–74% — *Diplococcus* (*Streptococcus*) *pneumoniae*, у 0–16% — *Staphylococcus aureus*, у 0–6% — *Streptococcus pyogenes* (Караулов А.В. и др., 2000; Гаращенко Т.И. и др.; 1999). Эта микробная флора играет ключевую роль в возникновении осложнений со стороны носоглотки и бронхолегочной системы. Следовательно, когда речь идет об «оздоровлении» часто болеющих детей, особое значение имеет повышение их резистентности к условно-патогенной флоре. В этом смысле особый интерес представляют иммунокорригирующие бактериальные лизаты (ИРС 19 и др.).

Бактериальные лизаты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от возбудителей, антигенные субстраты которых входят в состав препаратов. Их действие заключается в повышении концентрации секреторных иммуноглобулинов и стимуляции фагоцитарной активности макрофагов (качественное и количественное усиление фагоцитоза).





ИРС 19 представляет собой назальный аэрозоль. В 100 мл стандартного лизата (1 мл лизата соответствует микробной взвеси с содержанием антигенов, составляющим 15 млрд клеток) содержится: *Streptococcus pneumoniae*, тип I, II, III, V, VIII, XII по 1,11 мл, *Staphylococcus aureus* 9,99 мл, *Acinetobacter calcoaceticus baumannii variety* 3,33 мл, *Streptococcus group G, Streptococcus dysgalactie group C* по 1,66 мл, *Enterococcus faecalis, E. faecium* по 0,83 мл, *Streptococcus pyogenes group A* 1,66 мл, *Neisseria subflava flava variety, N. subflava perflava variety* по 2,22 мл, *Haemophilus influenzae type B* 3,33 мл, *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae* 6,66 мл, *Moraxella catarrhalis* 2,22 мл.

Вакцина выпускается в виде дозированного аэрозоля по 60 доз во флаконе-спрее объемом 20 мл.

**Показания к применению.** ИРС 19 применяют для профилактики и лечения воспалительных и/или инфекционных заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов: рините, фарингите, ларингите, инфекционно-аллергической бронхиальной астме, остром тонзиллите, остром вазомоторном рините. Кроме того, ИРС 19 используется при подготовке к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и в послеоперационном периоде.

**Схема применения.** В профилактических целях назначают по 2 впрыскивания в сутки в каждый носовой ход в течение 2 нед.

В лечебных целях в зависимости от возраста назначают от 2 до 5 впрыскиваний в сутки в каждый носовой ход до исчезновения симптомов инфекции.

**Поствакцинальный иммунитет.** По данным зарубежных исследований, при местной иммунизации ИРС 19 сорбированные антигены стимулируют в собственной пластинке слизистой обо́лочки (lamina propria) выработку антител IgM, IgG и IgA. Меньшая часть этих антител попадает в системный кровоток, а большая часть, представленная в форме секреторного IgA (sIgA), выделяется слизистой оболочкой в просвет дыхательных путей и образует на ее поверхности иммунный барьер из sIgA. Пленка из sIgA специфически защищает слизистую оболочку от проникновения патогенных микроорганизмов. Неспецифический эффект иммунизации посредством ингаляции ИРС 19 заключается в более чем двойном увеличении фагоцитоза, осуществляемого аль-

веолярными макрофагами. Кроме того, после иммунизации в секрете обнаруживается повышение уровней лизоцима, комплемента, опсонинов, пропердина и эндогенного интерферона.

**Клиническая эффективность.** По данным зарубежных исследований у больных, леченных ИРС 19, уже через несколько дней ослабляются ринорея, чиханье, головная боль, боль в ушах, зуд в горле, затрудненное глотание (Debelie M., 1979).

У детей, страдающих хроническими рецидивирующими воспалениями дыхательных путей, среднего уха и миндалин, терапевтическая эффективность вакцины ИРС 19 составила 80%. A. Hofmann et al. (1976) считают, что причиной хронических рецидивирующих инфекций в области уха, горла и носа часто бывают нарушение аутогенной защиты, обусловленное затрудненным оттоком слизи, гнойные очаги или инфицированные инородные тела. С помощью хирургического вмешательства можно устранить повреждающий фактор и дать таким образом защитным силам организма возможность восстановления, но особенно хороший эффект бывает тогда, когда пред- и послеоперационные мероприятия сопровождаются применением вакцины ИРС 19.

У больных, леченных ИРС 19, статистически достоверно улучшались данные рентгеноскопии придаточных пазух носа. Во всех случаях отмечена нормализация уровня лейкоцитов и СОЭ.

P. Laurent (1970) считает, что все попытки профилактики воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей были неудачными и только с получением вакцины ИРС 19 практическая медицина приобрела средство для эффективной борьбы с такими заболеваниями.

В литературе можно встретить указание на то, что местное применение поливалентной вакцины ИРС 19 обеспечивает весьма надежную защиту против экспериментального инфицирования вирусом гриппа (Walter G., 1976). Показано также, что клиническая эффективность ИРС 19 не снижается в случаях одновременного применения с антибиотиками, кратковременного лечения кортикостероидными гормонами, противоотечными и другими средствами. Более того, есть мнение, что антибиотики и ИРС 19 дополняют друг друга. Важно учитывать и то обстоятельство, что при слишком раннем или слишком частом применении





антибиотиков организм лишается возможности формировать собственные механизмы иммунной защиты. Следствием этого могут быть частые рецидивы. ИРС 19 стимулирует местные защитные силы и тем самым препятствует развитию отрицательного эффекта антибиотикотерапии.

Применение ИРС 19 у детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов приводит к снижению частоты обострений по сравнению с группой плацебо в 3 раза, а в случае возникновения заболевания его продолжительность сокращается с 16 до 6 дней и, как правило, состояние ребенка не требует антибиотикотерапии. Профилактическое использование ИРС 19 у часто болеющих детей повышает уровень IgA в слюне и на поверхности слизистых оболочек, что отражает общее усиление иммунитета. Клинически это проявляется снижением числа обострений хронического фарингита и отита в 2,5 раза.

Исследования нашей кафедры показали, что у леченных ИРС 19 детей с ларинготрахеобронхитом продолжительность лихорадки и других проявлений интоксикационного синдрома сокращалась и составила в среднем $1,09\pm0,14$ дня ($p<0,05$), а у детей группы сравнения этот показатель равнялся $2,6\pm0,48$ дня. Явления ларингита купировались в среднем через $0,91\pm0,18$ дня ($p<0,05$), а в группе сравнения — только через $2,1\pm0,55$ дня; продолжительность ринита сокращалась в 1,8 раза по сравнению с таковой у детей, получавших только традиционную терапию; продуктивный кашель и разжижение мокроты отмечали на фоне приема ИРС 19 в среднем с 3-го дня заболевания у 60% детей, а в группе сравнения — лишь спустя неделю от начала общепринятой терапии и только у 20% детей.

Максимальный клинический эффект среди леченных ИРС 19 детей был отмечен уже на 2–3-и сутки приема препарата. Выздоровление отмечали в среднем на 5–6-й день от назначения терапии. Следует отметить сокращение сроков антибиотикотерапии среди детей со стенозом гортани, получавших ИРС 19. Грубый сухой кашель независимо от степени стеноза прекращался у 90% детей на фоне приема ИРС 19, а в группе сравнения — только у 25%.

У детей, получавших ИРС 19 с профилактической целью, частота клинических симптомов ОРЗ сокращалась в среднем в 1,8 раза.

При иследовании интерферонового статуса до лечения ИРС 19 у детей, часто болеющих ОРЗ, рецидивирующим крупом и рецидивирующим бронхообструктивным бронхитом, выявлено достоверное снижение уровней γ-интерферона до 13,3±1,1 ЕД/мл при норме 15,4±1,2 ЕД /мл (p<0,02); α-интерферона до 4,6± 1,6 ЕД /мл при норме 6,3±0,1 ЕД /мл (p<0,001) и сывороточного ИФН до 2,2±1,8 ЕД /мл при норме 6,3±0,1 ЕД /мл (p<0,05). Количество лимфоцитов, готовых к апоптозу (СД95), было достоверно повышено до 44,8±3,1% при норме 10±0,2% (p<0,01). Хемотаксис макрофагов в зоне асептической воспалительной реакции был достоверно снижен в среднем до 15±0,8% при норме 75±1,1% (p<0,01); эстеразная активность выявлялась в среднем в 6±1,5 макрофага при норме 16±1,6 клетки (p<0,001), что свидетельствует об угнетении функционального состояния клеток системы мононуклеарных фагоцитов.

После окончания месячного курса ИРС 19 в 2,7 раза уменьшилось количество высевов при бактериологическом исследовании мазков из носа и зева; отмечалась тенденция к нарастанию α-ИФН (5,2±1,8 ЕД /мл) и γ-ИФН (14,8±1,4 ЕД /мл), уменьшался показатель апоптоза лимфоцитов (14,9±1,9 ЕД /мл, p<0,001), хемотаксис макрофагов в зоне асептической воспалительной реакции возрастал до 40±2,1% (p<0,001) и повышалась эстеразная активность до 13±1,7 (p<0,001), что свидетельствовало об улучшении функционального состояния макрофагов.

Переносимость ИРС 19 у всех детей была хорошей: аллергических и дисбиотических реакций не наблюдалось.

**Побочные реакции и осложнения.** Местная и общая переносимость вакцины ИРС 19 хорошая. ИРС 19 можно назначать детям с 3 мес, а также больным с аллергией и тяжелой соматической патологией. Осложнения при введении вакцины не встречаются. В редких случаях в начале лечения возможны ринорея и чиханье.

Противопоказаний к применению ИРС 19 нет. При показаниях ее можно применять во время беременности. О случаях передозировки препарата не сообщалось.





## Имудон

Имудон — иммуностимулирующий препарат местного действия. Имудон содержит смесь лизатов бактерий, наиболее часто вызывающих воспалительные процессы в глотке и полости рта: *Lactobacillus acidophilus, L. delbrueckii subsp. lactis, L. helveticus, L. fermentum, Streptococcus pyogenes group A, Enterococcus faecalis, E. faecium, S. sanguinis, Staphylococcus aureus subsp. aureus, Klebsiella pneumonaiae subsp. pneumoniae, Corynebacterium pseudodiphtheriticum, Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum, Candida albicans.*

В основе **механизма действия** имудона лежат стимуляция неспецифических факторов иммунитета (активация фагоцитоза, индукция синтеза эндогенного интерферона, увеличение лизоцима на 43,5%), а также формирование местного специфического иммунного ответа — под действием препарата выработка специфических sIgA усиливается на 39,3%. Активация неспецифических факторов иммунной защиты отмечается уже в первые часы использования имудона, а увеличение числа плазматических клеток в слизистой оболочке и выработка специфических sIgA активируются на 2–4-е сутки. Профилактический эффект сохраняется 3–4 мес после окончания курса.

**Показаниями** для назначения имудона являются острые, рецидивирующие и хронические заболевания полости рта (гингивит, стоматит, глоссит, пародонтит, пародонтоз) и глотки (тонзиллит, фарингит).

Применение имудона у 89 школьников (1–10-е классы) в течение 20 дней снизило заболеваемость ОРЗ весной в 2,9 раза, выделение из ротоглотки β-гемолитического стрептококка А в 3 раза; привело к нормализации микрофлоры глотки и купированию клинических признаков фарингомикоза. Применение имудона у часто болеющих детей с хроническими воспалительными очагами в глотке (тонзиллиты и фарингиты) дает терапевтический и профилактический эффект. Назначение имудона в течение 3 мес наблюдения сократило частоту эпизодов ОРЗ у часто болеющих детей в 2 раза и уменьшило частоту обострений хронического тонзиллофарингита в 3 раза. Т.И. Гаращенко и соавт. (2003) обращают внимание на то, что имудон дает не только те-

рапевтический эффект, но и нормализует биоценоз ротоглотки с эрадикацией патогенов. Через 3 мес после применения препарата существенно уменьшилось инфицирование слизистых оболочек рото-глотки β-гемолитическим стрептококком группы А. *S. pyogenes* в этот период выделялся только у 6,6% детей. Обсеменение слизистых оболочек этим возбудителем не превышало I–II степени. Кроме того, у большинства детей отмечено снижение инфицированности слизистых оболочек ротоглотки золотистым стафилококком, у 48% достигнута его полная эрадикация. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что профилактический эффект имудона (снижение заболеваемости ОРЗ в 2,9 раза) обусловлен как местным иммуномодулирующим влиянием, так и нормализующим действием на микробиоценоз ротоглотки.

Результаты 6-месячного наблюдения 30 часто и длительно болеющих детей 3–11 лет показали, что применение имудона в течение 10 дней приводит к снижению числа ОРЗ в 2 раза, снижению обострений фарингита в 2,5 раза, уменьшению потребности в антибиотикотерапии (Т.М. Маркова и соавт., ).

По данным Л.С. Намазовой и соавт., у 96 детей с различными проявлениями аллергии и клиническими признаками хронического фарингита на фоне приема имудона с профилактической целью отмечалось снижение в 3 раза частоты обострений фарингита, отсутствие показаний для назначения антибиотиков, в отличие от группы контроля и уменьшение числа обострений основного заболевания.

Клиническая эффективность имудона у детей с тонзиллофарингитом изучалась на кафедре инфекционных болезней РГМУ (В.Ф. Учайкин, О.В. Кладова). Имудон был эффективным у всех больных: отмечалось купирование боли в горле, нормализация температуры быстрее, чем при традиционной терапии. Максимальный клинический эффект отмечен у 56% детей основной группы уже на 2-е сутки лечения. Эрадикация патогенов ротоглотки после завершения 10-дневного курса лечения имудоном наступила в 48,3% случаев при терапии в стационаре и в 45% случаев при амбулаторном лечении. Лечение имудоном предупреждает развитие кандидоза полости рта и глотки, оказывает санируу-

ющее действие в виде нормализации количественного и качественного состава флоры ротоглотки.

**Форма выпуска**: таблетки для рассасывания (40 таблеток в упаковке).

**Режим дозирования**: детям от 3 до 14 лет по 1 таблетке (рассасывать, но не разжевывать!) 6 раз в сутки с интервалом 2 ч; подросткам с 14 лет и взрослым по 1 таблетке (рассасывать, но не разжевывать!) 8 раз в сутки с интервалом 1 ч. При лечении острых заболеваний ротоглотки ежедневный прием, курс до 10 дней. Для профилактики острых и рецидива хронических заболеваний ротоглотки курс 20 дней.

**Побочное действие**: при использовании препарата по показаниям в рекомендуемых дозах побочного действия не выявлено.

Использование в лечении часто болеющих детей иммуномодуляторов бактериального происхождения отрывает новые возможности реабилитации. Имудон стимулирует иммунную систему растущего организма, имитирует «естественный тренинг» иммунитета, практически полностью лишен побочных действий. Препарат можно использовать очень широко.