

Н.В. Медуницын

ВАКЦИНОЛОГИЯ

Издание второе, переработанное и дополненное

Москва
«Триада-Х», 2004

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

ISBN 5-8949-0008-6

Второе издание книги переработано и дополнено в соответствии с новыми направлениями в вакцинопрофилактике, новыми научными данными и новыми требованиями в области разработки, испытаний, производства и применения вакцин.

В монографию включены новые разделы: словарь терминов, краткая история вакцинологии, инфекционный процесс, иммунологическая память, взаимосвязь различных форм иммунитета, неспецифическая иммунотерапия, индивидуализация вакцинации, экономическая эффективность вакцинации, «холодовая цепь», вакцинация, биотерроризм и ряд других разделов. Значительно переработаны и дополнены все разделы монографии.

Книга предназначена для микробиологов, вирусологов, иммунологов, аллергологов, педиатров, инфекционистов, эпидемиологов и других специалистов, интересующихся вопросами вакцинопрофилактики.

Книга содержит 14 рисунков, 5 схем и 52 таблицы.

ISBN 5-8949-0008-6

- © Медуницын Н.В., 2004
- © Издательство «Триада-Х», 2004
- © Оформление — «Издательский дом «Паллар», 2004

Подписано в печать 9.12.2003.

Формат 80х100 1/16.

Печать офсетная. П.л. 28

Тираж 2000 экз. Заказ № 8839

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленных диапозитивов
в ППП «Типография «Наука»
121099, Москва, Шубинский пер., 6

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	—	антиген.
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения.
ГЗТ	—	гиперчувствительность замедленного типа.
ГКГ	—	главный комплекс гистосовместимости.
ГЛПС	—	геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.
ГМ-КСФ	—	гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор.
ДНХБ	—	динитрохлорбензол.
ЕК-клетки	—	естественные клетки-киллеры.
ИЛ	—	интерлейкин.
ИФ	—	интерферон.
ИФА	—	иммуноферментный анализ.
Кон А	—	конканавалин А.
КРФ	—	кожно-реактивный фактор.
ЛПС	—	липополисахарид.
ЛФ	—	лимфотоксин.
МАФ	—	фактор активации макрофагов.
МЕ	—	международная единица.
МИБП	—	медицинские иммунобиологические препараты.
МИФ	—	фактор торможения миграции макрофагов.
М-КСФ	—	макрофаг-колониестимулирующий фактор.
Мол. м.	—	молекулярная масса.
МФ	—	митогенный фактор.
НД	—	нормативная документация.
ОБТК	—	отдел биологического и технологического контроля.
ОРВИ	—	острое респираторное вирусное заболевание.
ОРЗ	—	острое респираторное заболевание.
ППД	—	очищенный белковый дериват туберкулина.
ПЧНТ	—	повышенная чувствительность немедленного типа.
РА	—	реакция агглютинации.
РБТ	—	реакция бласттрансформации.
РН	—	реакция нейтрализации.
РНГА	—	реакция нейтрализации гемагглютинации.
РП	—	регламент производства.
РПГА	—	реакция пассивной гемагглютинации.
РПИ	—	расширенная программа иммунизации.
РСК	—	реакция связывания комплемента.
РТГА	—	реакция торможения гемагглютинации.
СОП	—	стандартная операционная процедура.
ФГА	—	фитогемагглютинин.
ФНО	—	фактор некроза опухоли.
ФС	—	фармакопейная статья.
ФСП	—	фармакопейная статья предприятия.
ХФ	—	хемотаксический фактор.
цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат.
цГМФ	—	циклический гуанизинмонофосфат.
ЦНС	—	центральная нервная система.
GCP	—	качественная практика клинических исследований.
GLP	—	качественная практика лабораторных исследований.
GMP	—	качественная производственная практика.
HBsAg	—	антиген вируса гепатита В.
Ia-a	—	антигены гистосовместимости класса II.
LAL-тест	—	тест на определение содержания ЛПС.
QA	—	гарантия качества.
QC	—	контроль качества.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

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

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

Аллогенный — генетически отличный организм в пределах одного биологического вида.

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

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

Апоптоз — биологический механизм гибели клеток.

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

Бактериолизины — антитела, вызывающие лизис бактерий в присутствии комплемента.

Вакцины:

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

белковые — вакцины на основе белков, выделенных из микроорганизмов (дифтерийный, столбнячный анатоксины и др.),

ДНК-вакцины — вакцины на основе ДНК микроорганизмов, обеспечивающей образование антигенов в организме реципиента, **клеточные** — вакцины, содержащие неразрушенные микроорганизмы (живые и аттенуированные вакцины),

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

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

мукозальные — вакцины для орального и назального введения (полиомиелитная вакцина и др.),

полисахаридные — вакцины на основе полисахарида поверхностных структур микроорганизмов (пневмококковая, менингококковая А и С вакцина и др.),

рекомбинантные — вакцины, содержащие клонированные гены или их продукты (гепатитная В вакцина),

субъединичные — вакцины, содержащие растворимые элементы микроорганизмов (белки, ДНК и пр.).

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

Входной контроль — контроль сырья, реактивов и других материалов, поступающих на предприятие для изготовления препаратов.

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

Гемолизины — антитела, вызывающие лизис эритроцитов.

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

Генетическая рестрикция — рестрикция по антигенам главного комплекса гистосовместимости.

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

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

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

Иммунобиологические препараты (МИБП) — лекарственные средства, предназначенные для иммунологической профилактики, диагностики и лечения заболеваний человека.

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

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

Контаминации — присутствие в биопрепарате сторонних веществ и микроорганизмов.

Конечный (готовый) продукт — продукт, прошедший все стадии производства, включая фасовку, маркировку и упаковку.

Ксеногенный — организм другого биологического вида.

Культиватор — емкость для выращивания микроорганизмов и клеток тканей.

Лектины — белки, способные связывать углеводы комплементарными связями.

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

Международное непатентованное название — название препарата, принятое ВОЗ.

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

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

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

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

Нормативная документация — комплекс документов, устанавливающих требования к готовому препарату, его изготовителю, контролю, условиям хранения, транспортирования и применения.

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

Образец препарата — определенное количество материала, взятое из данной серии препарата.

Пассаж — перенос микроорганизма от одного хозяина (животного, культуры клеток и пр.) другому или из одной питательной среды в другую среду.

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

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

Полуфабрикат (bulk) — продукт, прошедший все стадии производственного процесса за исключением розлива и упаковки.

Посевной вирус — вирусный материал, который приготовлен из производственного вирусного штамма и используется для приготовления вакцины.

Пострегистрационный надзор за качеством препарата — мероприятия по контролю безопасности, активности и эффективности препарата после его регистрации.

Презентация антигена — представление антигена вспомогательными клетками лимфоцитам.

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

Прионы — белковоподобные инфекционные частицы, вызывающие прионные заболевания (болезнь Крейтцфельда—Якоба, куру, скрэпи, спонгиозная энцефалопатия крупного рогатого скота, амиотрофический лейкоспонгиоз).

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

Производственный протокол препарата — все данные, касающиеся производства и контроля одной серии препарата.

Производственный штамм — штамм микроорганизмов, который хранится на производстве в определенных условиях и используется для приготовления иммунобиологических препаратов.

Промежуточный продукт — продукт, прошедший часть производственных стадий, но подлежащий дальнейшей обработке, прежде чем стать полуфабрикатом.

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

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

Реактогенность препарата — способность препарата вызывать реакции и осложнения.

Селективные среды — питательные среды, стимулирующие рост одних микроорганизмов и угнетающие рост других микробов.

Серия препарата — совокупность образцов препарата, полученных в результате одного технологического процесса.

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

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

Сертификат производства — документ, подтверждающий, что условия производства и контроля на предприятии обеспечивают выпуск препаратов, соответствующих установленным требованиям.

Сертификат соответствия — документ, подтверждающий, что свойства препарата соответствуют указанным в нормативной документации требованиям.

Сертификация — независимая от изготовителя и потребителя процедура подтверждения соответствия качества продукции установленным требованиям.

Система гарантии качества — вся система деятельности, обеспечивающая необходимый уровень качества продукции.

Система контроля качества — все мероприятия по контролю качества продукции.

Спецификация — документ, в котором указаны требования к препарату.

Стандартная операционная процедура (СОП) — описание стандартной процедуры по контролю, регистрации или производству препарата.

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

Сырье — исходные материалы, используемые для производства препаратов.

Трансгенные животные — животные с искусственно введенным геном.

Фенотип — индивидуальные приобретенные свойства организма.

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

Эпитоп — см. антигенная детерминанта.

Юридические (музейные) образцы препарата — образцы серии препарата, которые хранятся на предприятии в течение срока годности препарата плюс три месяца и используются в случае арбитражного контроля препарата.

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Первое издание книги Н.В. Медуницына «Вакцинология» вышло четыре года назад. Книга оказалась полезной и пользуется большим спросом. Настало время пересмотреть и обновить содержание книги. Это связано с успехами, достигнутыми в области вакцинопрофилактики, с новыми требованиями к производству и качеству вакцин, с изменением эпидемической обстановки в мире и необходимостью проведения новых профилактических мероприятий по искоренению полиомиелита и кори и снижению заболеваемости другими инфекциями.

Следует еще раз подчеркнуть, что вакцинопрофилактика является самым эффективным и самым дешевым способом защиты населения от инфекционных болезней и достижения здорового долголетия. Население Земли стало вакцинозависимым, недостаточное внимание к проведению профилактических прививок неминуемо приводит к подъему инфекционной заболеваемости.

Перед вакцинологией стоят новые задачи: поиски новых принципов создания вакцин, разработка новых комбинированных вакцин, терапевтических вакцин для лечения хронических инфекций и бактерионосительства, вакцин для профилактики и лечения неинфекционных заболеваний (онкологических, аутоиммунных и пр.) и болезней, ранее считавшихся неинфекционными.

В одной стране невозможно достичь искоренения какой-либо инфекции. Необходимо объединение усилий всех стран и усилий специалистов многих профессий (ученых, практиков, экономистов, политиков). На ближайшее будущее ВОЗ ставит задачу ускорения разработки новых вакцин, обеспечения безопасности иммунизации населения и искоренения полиомиелита во всем мире.

Автор монографии переработал все разделы книги и внес дополнения в соответствии с новыми задачами, стоящими перед вакцинопрофилактикой, новыми научными данными, новыми представлениями и требованиями в области вакцинологии. В книгу включены новые разделы: словарь терминов, краткая история вакцинологии, особенности современной вакцинопрофилактики, индивидуализация вакцинации, экономическая эффективность вакцинации, вакцинация и биотерроризм и ряд других разделов.

Новое издание книги Н.В. Медуницына является своевременным и необходимым в пропаганде знаний в столь важном деле как вакцинопрофилактика. Есть все основания полагать, что новая книга будет полезной для всех, кто интересуется вопросами теории и практики вакцинации.

*Президент Российской Академии медицинских наук,
академик **В.И. Покровский***

1. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ВАКЦИНОЛОГИИ

За тысячу лет до Рождества Христова в Китае существовал метод защиты от оспы путем переноса содержимого оспенных пустул от больных здоровым людям. Затем этот метод стали использовать в Индии, Малой Азии, Европе. Такая прививка была сделана в 1768 г. Екатерине II и ее сыну Павлу I, которые впоследствии не болели натуральной оспой. Вместе с тем этот метод прививки часто заканчивался возникновением острых форм заболевания и даже гибелью привитых.

Вакцинация была введена в конце XVIII в. Эдвардом Дженнером (1749—1823). Толчком для этого послужил разговор ученого с молочницей, которая утверждала, что она не может заболеть натуральной оспой, так как переболела коровьей оспой. Э. Дженнер собрал все известные случаи заболевания коровьей оспой и проанализировал пути передачи содержимого пустул от вымени больной коровы на руки молочниц. Впервые (1796) Э. Дженнер привил 8-летнего мальчика содержимым пустулы, взятым от заболевшей коровьей оспой молочницы. Привитой перенес слабую форму инфекции и приобрел устойчивость к инокуляции содержимого пустулы больного натуральной оспой.

Лондонское Королевское общество отказало Э. Дженнеру в публикации его статьи «Исследование причин и действий *variolae vaccina* — болезни, открытой в некоторых западных графствах Англии, преимущественно в Глостершаре, и известной под именем «коровьей оспы», мотивируя это ненаучностью выдвинутых в статье положений и выводов. Э. Дженнер опубликовал в 1798 г. статью за счет собственных средств.

Э. Дженнер был уверен в инфекционной природе натуральной и коровьей оспы, он обнаружил высокую устойчивость высушенного вакцинного материала и снижение активности вакцины под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды. Таким образом, Э. Дженнер впервые предложил метод вакцинации — использование возбудителя с невысокой степенью патогенности (вирус коровьей оспы) для создания устойчивости к заражению возбудителем высокой степени патогенности (вирус натуральной оспы). Э. Дженнер описал также признаки аллергии при повторных прививках против оспы и проявления гиперчувствительности замедленного типа.

Официальное признание метода Э. Дженнера произошло лишь в 1807 г., когда комиссия британского парламента единогласно признала высокую эффективность вакцинации. Вместе с тем, в первой половине XIX в. наблюдался кризис в вакцинологии. Ощущался недостаток в прививочном материале: коровья оспа встречалась редко, серийный перенос оспенного материала с руки одного человека на руку другого приводил к ослаблению вакцины и к заражению реципиентов другими особо опасными инфекциями (сифилисом, туберкулезом, проказой). В середине XIX в. А. Негри предложил применять в качестве вакцины оспенный «детрит», полученный от коров и телят, искусственно зараженных коровьей оспой, что устранило опасность переноса заболеваний при вакцина-

ции. В это же время стали применять ревакцинацию, усиливающую эффективность оспопрививания.

В России оспенную прививку стали проводить в самом начале XIX в. По желанию императрицы Марии Федоровны в 1801 г. сделана прививка присланной Э. Дженнером вакциной одному из членов воспитательного дома Антону Петрову, который затем получил новую фамилию — Вакцинов. В 1900 г. в Санкт-Петербурге был основан Оспопрививательный институт им. Э. Дженнера, одним из директоров которого в течение 1912—1928 гг. был Н.Ф. Гамалея.

Таким образом, работы Э. Дженнера были первыми массовыми опытами по вакцинации людей. Для полного признания идей Э. Дженнера и широкого применения его метода вакцинации потребовалось еще 100 лет.

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

Таким образом, Л. Пастер является основателем медицинской микробиологии и (наряду с Э. Дженнером) — вакцинологии. Л. Пастером было показано, что вакцину можно готовить в любом количестве в лабораторных условиях, что вакцинация является универсальным способом предупреждения инфекционных заболеваний. Это было подтверждено Л. Пастером при создании вакцин против сибирской язвы, «краснухи свиней» и бешенства. В каждом случае для создания вакцин были использованы свои методы ослабления вирулентных свойств возбудителей.

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

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

даря хорошо организованной прививочной службе смертность от бешенства в России в 1901 г. была снижена до 1,1% (в Париже, по данным института Пастера, в это время она составляла 2,5%).

Антирабическая вакцина применялась сначала для профилактики, а затем для лечения бешенства. Она была создана задолго до открытия вирусов. До сих пор во многих странах поддерживается культура штамма «фиксированного вируса» бешенства, выделенного еще в 1882 г. из мозга коров, зараженных диким вирусом бешенства. Живая антирабическая вакцина применялась в СССР до 1925 г.

Несмотря на значительные успехи в области создания антиинфекционного иммунитета практически ничего не было известно о механизмах развития этого иммунитета. Поворотным моментом явилось открытие И.И. Мечникова (1845—1916), сделанное им в Мессине в 1882 г. при изучении реакции личинки морской звезды на введение в нее шипа розы. Это был тот счастливый случай, когда случайное наблюдение попало на «подготовленный ум» и привело И.И. Мечникова к созданию учения о фагоцитозе, воспалении и клеточном иммунитете (1).

Многие современники И.И. Мечникова, включая Р. Коха, не верили, что фагоциты могут убивать микробы, и полагали, что клетки могут поглощать убитые микробы, выполняя функцию пассивных мусорщиков. По мнению других исследователей, живые микробы способны проникать в клетки, однако последние являются для них лишь питательной средой. В этом случае клетки не оказывают бактерицидного действия и разносят живой возбудитель по всему организму.

И.И. Мечников рассматривал фагоцитоз как фактор активной защиты организма, как один из основных механизмов развития иммунитета. «Чувствительность и подвижность, способность поглощать твердые тела и вырабатывать вещества, могущие разрушать и переваривать микробов — вот главные факторы деятельности фагоцитов» (2). Своими работами И.И. Мечников в корне изменил представление о воспалении как вредоносном процессе. «Воспаление есть целебная реакция организма, заключающаяся в устранении вредных начал посредством фагоцитоза» (3). «Лишь в редких случаях чужеродные (т.е. микробы) приспособляются к тому, чтобы жить внутри фагоцитов и становиться паразитами последних; наиболее же часто они погибают под влиянием этих амёбовидных клеток и перевариваются ими подобно остальным инородным телам» (4).

Вывод, сделанный И.И. Мечниковым 100 лет назад, звучит пророчески: «...фагоциты действуют благодаря своим жизненным свойствам и способности обнаруживать ферментативное влияние на болезнетворные агенты. Механизм этого действия еще не окончательно выяснен. По-видимому, будущим исследователям принадлежит широкое и плодотворное поле исследований в этом направлении» (5). И действительно, это поле оказалось плодотворным, после работ И.И. Мечникова были достигнуты большие успехи в изучении новых функций макрофагов. Среди них наиболее существенными являются участие макрофагов в презентации антигена и способность макрофагов вырабатывать медиаторы клеточного взаимодействия и реагировать на цитокины, образующиеся в других клетках.

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

И.И. Мечников признавал существование антител и антитоксического иммунитета. «Антитоксические сыворотки оказались не только весьма полезными предохранительными средствами от дифтерии и столбняка, но и надежными в терапевтическом отношении лекарствами» (6). И.И. Мечников был очень близок к разгадке природы клеток, продуцирующих антитела. Он выдвинул гипотезу о происхождении антител из фагоцитов (7). Лишь ограниченные технические возможности того времени не позволили сделать более точный вывод.

Подчеркивая важность основ клеточного иммунитета, И.И. Мечников пишет: «Если, с одной стороны, вследствие ослабления фагоцитоза иммунные животные могут подвергнуться заболеванию со смертельным исходом, несмотря на обилие антител в соках их организма, то, с другой стороны, бывают случаи, когда иммунитет сохраняется и при отсутствии гуморальных антител» (8). К настоящему времени достигнуты большие успехи в установлении соотношения гуморальных и клеточных факторов в развитии иммунитета, однако и сегодня в дискуссиях о природе антиинфекционной резистентности можно слышать фразу, подобно той, которую написал И.И. Мечников 100 назад: «И даже при столбняке и дифтерии — этих двух инфекциях, которые первыми легли в основу антитоксической теории — последняя не могла полностью объяснить механизмы иммунитета» (9). В 1908 г. И.И. Мечникову и П. Эрлиху одновременно была присуждена Нобелевская премия, как знак торжества двух ветвей науки в области изучения природы иммунитета.

Э. Беринг и С. Китагато в 1890 г. (15) впервые показали, что сыворотка мышей, иммунизированных столбнячным токсином, защищает животных от смертельной дозы токсина. В 1891 г. в клинике Берлинского университета антидифтерийная сыворотка была введена умирающему от дифтерии мальчику, и мальчик был спасен. Сыворотка лабораторных животных содержала антитела в низких титрах, в связи с этим уже в 1894 г. было организовано производство высокотитражной антидифтерийной сыворотки лошади. Применение иммунных сывороток с профилактической и лечебной целью получило название серопротектики и серотерапии. Лечение больных столбняком и дифтерией с помощью иммунных сывороток было крупнейшим достижением прикладной иммунологии, которое опередило разработку теоретических основ создания пассивного иммунитета.

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

Таблица 1

Первые вакцины для профилактики инфекционных болезней

Название инфекций	Вид вакцины	Год создания вакцины (публикации)	Авторы вакцин
Оспа	Живая	1796	Jenner E. (24)
Бешенство	Фиксированный вирус	1885	Pasteur L. (31)
Сибирская язва	Живая (для вакцинации животных)	1886	Ценковский Л.С. (11)
Брюшной тиф	Убитая	1896	Wright A.E., Semple D. (45)
Холера	Убитая	1896	Kolle W. (27)
Туберкулез	Живая	1914	Calmette A., Guerin C. (16)
Дифтерия	Токсоид	1923	Glenny A.T., Hopkins B.E. (20)
Столбняк	Токсоид	1927	Ramon G., Zoeller C. (33)
Коклюш	Убитая	1925	Madson T. (29)
Желтая лихорадка	Живая	1935	Theiler M., Smith H.H. (43)
Грипп	Убитая	1936	Smith W. (40)
	Живая	1936	Francis T.J., Magill T.R. (14)
		1937	Сморodinцев А.А. (41)
Риккетсиоз	Убитая	1938	Cox H. (17)
Клещевой энцефалит	Убитая	1941	Сморodinцев А.А. (42)
Полиомиелит	Живая	1952	Koprowski H. et al. (25)
	Инактивированная	1954	Salk J.E. et al. (35)
	Живая	1954	Sabin A.B. et al. (34)
Брюшной тиф	Химическая (Vi-антиген)	1954	Landy J. (28)
		1960	Katz S. L. et al. (26)
Корь	Живая	1962	Hilleman M.R. et al. (28)
		1968	Schwarz A.J. F. (38)
Паротит	Живая	1968	Hilleman M.R. et al. (23)
Краснуха	Живая	1969	Plotkin S.A. (32)
Бешенство	Убитая	1964	Wiktor T.J. et al. (44)
Менингококковые инфекции	Химическая	1970	Artenstein M.S. et al. (14)
Инфекции, вызванные H. influenzae type b	Химическая	1971	Schneerson R. et al. (37)
Пневмококковые инфекции	Химическая	1976	Austrian R. et al. (13)
Гепатит В	Плазменная Рекомбинантная	1978	Hilleman M.R. et al. (21)
		1984	McAlear W.J. et al. (30)
		1984	Skolnick E.M. et al. (39)
Коклюш	Химическая	1984	Sato Y. et al. (36)
Гепатит А	Убитая	1992	Andre F.E. et al. (12)

Естественно, вакцинология теснейшим образом связана с другими науками: микробиологией, вирусологией, иммунологией и другими специальностями. Работы, выполненные в этих областях, особенно, удостоенные Нобелевских премий, оказали огромное влияние на развитие вакцинологии.

Нобелевские премии за работы по физиологии и медицине, связанные с разработкой проблем вакцинологии

- 1902 г. Премия за открытие антитоксинов и применение метода серотерапии. **Эмиль Беринг (Emil A. von Bering, Германия).**
- 1905 г. Премия за изучение туберкулеза. **Роберт Кох (Robert Koch, Германия).**
- 1908 г. Премия за создание теорий фагоцитоза и клеточного иммунитета. **Илья Ильич Мечников (Россия).**
- 1908 г. Премия за создание гуморальной теории иммунитета. **Паул Эрлих (Paul Ehrlich, Германия).**
- 1913 г. Премия за работы по анафилаксии. **Шарль Рише (Charles Richet, Франция).**
- 1919 г. Премия за работы по бактериолизу, гемолизу и разработку метода связывания комплемента для диагностики инфекционных заболеваний. **Жюль Борде (Jules Bordet, Бельгия).**
- 1951 г. Премия за разработку вакцины против желтой лихорадки. **Макс Тэйлер (Max Theiler, ЮАР, Англия, США).**
- 1957 г. Премия за открытие роли гистамина в аллергических реакциях и разработку антигистаминных препаратов. **Даниэль Бовэ (Daniel Bovet, Швейцария).**
- 1960 г. Премия за создание искусственной иммунологической толерантности. **Фрэнк Бернет (F. Macfarlane Burnet, Австралия) и Питер Медавар (Peter B. Medawar, Великобритания).**
- 1972 г. Премия за установление химической структуры антител. **Родни Портер (Rodney R. Porter, Великобритания) и Джеральд Эдельман (Gerald M. Edelman, США).**
- 1980 г. Премия за открытие генов главного комплекса гистосовместимости и их продуктов. **Бару Бенацераф (Baruj Benacerraf, США), Жан Доссе (Jean Dausset, Франция) и Джордж Д. Снелл (Getorge D. Snell, США).**
- 1984 г. Премия за разработку теории идиотипических сетей. **Нильс Йерне (Niels K. Jerne, Великобритания).**
- 1984 г. Премия за разработку методов получения гибридом и моноклональных антител. **Георг Келлер (Georges F. Kohler, Германия) и Цезарь Мильштейн (Cesar Milstein, Великобритания).**
- 1987 г. Премия за работу по молекулярной биологии генов иммуноглобулинов. **Сузуму Тонегава (Susumu Tonegawa, Япония).**
- 1996 г. Премия за открытие феномена двойного распознавания в иммунологии. **Питер Дохерти (Peter Doherty, США) и Рольф Цинкернагель (Rolf Zinkernagel, Швейцария).**
- 1997 г. Премия за открытие прионов. **Стенли Прусинер (Stenly Prusiner, США).**

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

Успешное развитие науки в России началось в 60-е годы. Наши соотечественники внесли неоценимый вклад в развитие иммунологии, микробиологии, вирусологии и других дисциплин, из недр которых появилась вакцинология:

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

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

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

Л.А. Тарасевич заложил основы государственного контроля качества вакцин и сывороток, внес существенный вклад в решение проблем эпидемиологии и вакцинопрофилактики холеры, брюшного тифа, туберкулеза.

Г.Н. Габричевский (1890—1907) ввел в России серотерапию, изучал механизмы невосприимчивости к возвратному тифу, дифтерии, скарлатине.

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

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

П.Ф. Здродовский (1890—1976) разрабатывал проблемы риккетсиозов, малярии, бруцеллеза и регуляции иммунитета.

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

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

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

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

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

В разные годы в России были получены живые вакцины против чумы (М П Покровская, Н Н Жуков-Вережников, Е И Коробкова), сибирской язвы (Н Н Гинзбург), туляремии (Н А Гайский, Б Я Эльберт), бруцеллеза (П А Вершилова). Значительные успехи были достигнуты в области разработки новых методов вакцинации аэрозольного (Н Н Александров, П Н Бургасов, А А Воробьев) и энтерального (А М Безредка, А А Воробьев, А Н Мешалова). Д К Заболотный и И Г Савченко заразили себя холерными вибрионами для доказательства возможности создания иммунитета против холеры после приема энтеральной вакцины из убитых возбудителей этой инфекции.

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

Литература

- 1 Мечников И И — Невосприимчивость в инфекционных болезнях. В кн. И И Мечников. Академическое собрание сочинений. Из-во АМН СССР, М., 1952, том 8, с. 237.
- 2 Он же — Об иммунитете при инфекционных заболеваниях с обращением особого внимания на клеточную теорию. Там же. Том 7, с. 132.
- 3 Он же — Очерк современного состояния вопроса о воспалении. Там же. Том 5, с. 236.
- 4 Он же — Невосприимчивость к заразным болезням. Там же. Том 7, с. 27.
- 5 Он же — Невосприимчивость в инфекционных болезнях. Там же. Том 8, с. 461.
- 6 Он же — Иммунитет. Там же. Том 7, с. 249.
- 7 Он же — Об иммунитете. Там же, с. 271.
- 8 Он же — Успехи изучения иммунитета при инфекционных болезнях за последнее десятилетие с обращением особого внимания на фагоцитарную теорию. Там же, с. 369.
- 9 Он же — Современное состояние вопроса об иммунитете в инфекционных заболеваниях. Доклад на Международном конгрессе в Будапеште. Там же, с. 49.
- 10 Ульянкина Т И — Зарождение иммунологии. Изд-во «Наука», 1994.
- 11 Ценковский Л С — Отчет о прививках антракса в больших размерах. Сб. Херсонского земства. 1886, т. 19, № 6, с. 1—19.
- 12 Andre F E, Hondt E, Delem A D, Safary A — Vaccine, 1992, v 10, p 160-168.
- 13 Austrian R, Douglas R M, Schiffman G et al — Trans Assoc Am Physicians. 1976, v 89, p 184—192.
- 14 Artenstein M S, Gold R, Zimmerly J G et al — N Engl J Med. 1970, v 282, p 417—420.
- 15 Bering E, Kitasato S — Dt Med Wochenschr. 1890, Bd 16, S 1113—1114.

16. Calmette A., Guerin C. — Ann.Inst. Pasteur, 1914, v. 28, p. 329—337.
17. Cox H. — Public Health Rep., 1938, v. 53, p. 2241—2247.
18. Ehrlich P. — Proc. Roy.Soc. London B., 1900 v.66, p. 424—428.
19. Francis T.J., Magill T.R. — Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1936, v. 33, p. 604—606.
20. Glenny A.T., Hopkins B.E. — Brit.J.Exp.Pathol., 1923—1924, v.4, p. 283—288.
21. Hilleman M.R., Berland V.A., Bunyak E.B. et al. — In: Viral Hepatitis. Philadelphia, Franklin Institute Press., 1978, p. 525—527.
22. Hilleman M.R., Buynak E.B., Weibel R.E. et al., — JAMA, 1968, v. 206, p. 587—590.
23. Hilleman M.R., Buynak E.B., Weibel R.E., Stokes J.Jr. — N.Engl.J.Med., 1968, v. 278, p. 227—232.
24. Jenner E. — An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae. London, Low, 1798.
25. Kaprowski H., Jeris G.A., Norton T.W. — Am.J.Hyg., 1952, v. 55, p. 108—126.
26. Katz S.L., Kempe C.H., Block F.L. et al. — N.Engl.J.Med., 1960, v. 263, p. 180—184.
27. Kolle W. — Zentralbl. Bakteriол. Abt Jena, 1896, Bd.19, S. 97—104.
28. Landy J. — Am.J.Hyg., 1954, v.50, p. 52—62.
29. Madson T. — Boston Med.Surg.J., 1925, v.192, p. 50.
30. McAleer W.J., Buynak E.B., Maigetter R.Z. et al. — Nature, 1984, v. 307, p. 178—180.
31. Pasteur L. — C R Acad. Sci. Paris, 1880, v. 91, p. 673—680.
32. Plotkin S.A., Farquhar J.D., Katz M., Buser F. — Am.J.Dis.Child., 1969, v. 118, p. 178—185.
33. Ramon G., Zoeller C. — Ann.Inst.Pasteur, 1927, v. 41, p. 803—833.
34. Sabin A.B., Hennessen W.A., Winsser J. — J.Exp.Med., 1954, v. 99, p. 551—576.
35. Salk J.E., Krech U., Younger J.S. et al. — Am.J.Public Health, 1954 4, v. 44, p. 563—570.
36. Sato Y., Kimura M., Fukimi H. — Lancet, 1984, v. 1, p. 122—126.
37. Schneerson R., Rodrigues L.P., Porke J.C. et al. — J.Immunol., 1971, v. 107, p. 1081—1089.
38. Schwarz A.J.F. — Am.J.Dis.Child., 1962, v. 103, p. 386—389.
39. Skolnick E.M., McLean A.A., West D.J. et al., JAMA, 1984, v. 251, p. 2812-2815.
40. Smith W. — Lancet, 1936, v. 2, p. 1256—1259.
41. Smorodinstev A.A., Tushinsky M.D., Drobyshevskaya A.I. et al. — Am.J.Med.Sci., 1937, v. 194, p. 159—170.
42. Smorodinstev A.A., Kagan U.V., Levkovich E.N. et al. — Arch.Ges.Virusforsch., 1941, B. 3, S. 1.
43. Theiler M., Smith H.H. — J.Exp.Med., 1937, v. 65, p. 787—808.
44. Wiktor T.J., Fernandez M.V., Kaprowski H. — J.Immunol., 1964, v. 93, p. 353—366.
45. Wright A.E., Semple D. — Brit. Med. J., 1897, v. 1, p. 256—259.

2. ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

По данным ВОЗ, вакцины ежегодно спасают жизнь 3 млн детей. С помощью новых вакцин, которые будут разработаны в ближайшие 5—15 лет, можно будет предотвратить гибель еще 8 млн детей в год. Количество инфекций, против которых удастся создать вакцины, постоянно растет. За 30 лет оно увеличилось в 2 раза. На стадиях экспериментальной разработки и клинических испытаний находятся вакцины, направленные на профилактику более 60-ти видов заболеваний. Около 6 млн детей умирает от инфекционных заболеваний, против которых пока нет вакцин.

75% видов инфекционных болезней, включенных в отчетную форму Минздрава России, составляют болезни, не управляемые средствами иммунопрофилактики. В структуре детской смертности инфекционные болезни занимают 4-е место. В 2002 г. в стране зарегистрировано около 30 млн случаев инфекционных заболеваний. Особое значение имеют острые респираторные заболевания, острые кишечные инфекции, грипп, вирусные гепатиты.

За последние три десятка лет выявлено более 30 новых нозологических форм инфекционных заболеваний (болезнь легионеров, геморрагические лихорадки Эбола и Марбурга, вирусные гепатиты С, D и E, ВИЧ-инфекция, микоплазменные инфекции, прионная болезнь Крейтцфельда—Якоба и др.).

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

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

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

Таблица 2

Связь микроорганизмов с неинфекционными заболеваниями

Название микроорганизмов	Название болезни
<i>Helicobacter pylori</i>	Язвенная болезнь и рак желудка и двенадцатиперстной кишки
Вирус папилломы человека	Рак шейки матки
Вирус гепатита В и С	Гепатоцеллюлярная карцинома, узелковый периартериит
Вирус Эпштейна—Бара	Лимфома Беркитта
Т-лимфотропный вирус I типа	Т-клеточный лейкоз
Вирус герпеса 6 типа	Саркома Капоши
Вирус герпеса 2 типа	Рак шейки матки
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Артрит Лайма
<i>Tropheryma whippelii</i>	Болезнь Уиппла

Получены доказательства, что микроорганизмы играют ведущую роль в этиологии многих заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными (табл. 2). По данным ВОЗ, до 84% некоторых форм рака вызваны вирусом, бактериями и паразитами. С помощью профилактики инфекций, провоцирующих опухолевой рост, можно избежать примерно 15% от всех новых случаев рака.

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

Современная система вакцинации является решающим фактором снижения детской смертности, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни всех возрастных групп населения. Человечество стало вакцинозависимым. Недостаточное внимание к проблемам вакцинации, сокращение охвата населения прививками неминуемо приводит к резкому повышению уровня инфекционной заболеваемости (вспышки коклюша в Японии, кори на Гаити, полиомиелита в Чечне и т.д.).

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

Отдельные вирусные вакцины не только создают противoinфекционный иммунитет, но и препятствуют развитию онкологических заболеваний, возникающих у невакцинированных людей под влиянием вирусной инфекции. Например,

при вакцинации против гепатита В одновременно происходит профилактика первичного рака печени.

Отмечено, что вакцины, приготовленные из условно-патогенной флоры дыхательных путей, могут повышать резистентность к гриппозной инфекции и, наоборот, гриппозные вакцины усиливают устойчивость к неспецифическим заболеваниям легких. Это объясняется прежде всего выраженным неспецифическим защитным эффектом, который вызывает любая вакцина. Специфическая профилактика полиомиелита ведет к неспецифической профилактике других энтеровирусных инфекций. Можно предположить, что неспецифический защитный эффект может быть сильнее, если сравниваемые инфекции имеют сходные механизмы развития, а их возбудители имеют одни и те же входные ворота и вызывают один и тот же вид иммунитета (гуморальный или клеточный).

Человек живет в среде, кишасей различными видами возбудителей вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний. Благодаря генетической изменчивости в природе появляются все новые виды и варианты микроорганизмов. Вакцины, приготовленные для одних стран, могут быть недостаточно эффективными для других стран. Это диктует необходимость организации мониторинга за генетической изменчивостью возбудителей инфекционных заболеваний и периодической коррекции состава существующих вакцин.

Человек не может существовать без мощной защитной системы быстрого реагирования. Кроме того, при ослаблении этой системы нарушается равновесие между человеком и условно-патогенной флорой, которая становится причиной развития инфекционной патологии.

На земле стало меньше эпидемий, человечество научилось бороться с инфекционными заболеваниями с помощью различных противоэпидемических мероприятий, в том числе с помощью вакцинопрофилактики. С другой стороны, иммунная система людей стала слабее реагировать на патогены. Причинами этого являются неблагоприятные экологические условия, урбанизация, ослабление естественной иммунизации людей микроорганизмами, циркулирующими в окружающей среде и пр.

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

Важно, чтобы иммунная система людей всегда находилась на определенном уровне активности. Это обеспечивает защиту от инфекционных, онкологических и других заболеваний. Особая роль в поддержании такой активности принадлежит вакцинам. Вакцины не только создают специфическую защиту от

конкретных видов инфекций, они оказывают сильное неспецифическое действие, стимулируя многочисленные факторы естественной резистентности. С этой точки зрения, если бы не было вакцин, следовало бы создать и использовать другие иммунобиологические препараты для дозированной и контролируемой стимуляции иммунной системы людей. Не является ли прекращение вакцинации против оспы в 1980 г. одним из факторов, способствовавшим «возвращению старых инфекций», которое началось в последующие годы?

Считается, что многочисленные введения вакцин могут привести к антигенной перегрузке и параличу иммунного ответа. Теория и практика вакцинации свидетельствуют, что эти опасения преувеличены. В организме существует огромное количество субпопуляций лимфоцитов с различной специфичностью, они могут реагировать даже на субстанции, которых нет в природе. Здоровый человек с сформировавшейся иммунной системой отвечает практически на все вакцины, приготовленные из тех видов микроорганизмов, которые циркулируют в окружающей среде. Естественно, существуют исключения для отдельных групп людей. Например, для новорожденных с еще неразвитой иммунной системой, для лиц с генетическими дефектами, для людей, имеющих иммунодефициты, органические поражения и другие противопоказания к вакцинации. Паралич иммунного реагирования может наступить в случае непрекращающегося инфекционного процесса на фоне длительной циркуляции возбудителя и его антигенов, выраженной интоксикации и пр. Вакцинный штамм живых вирусных вакцин хотя и приживляется в организме и может размножаться, однако в дозах и схемах, регламентированных наставлением по применению, он не оказывает губительного действия на организм.

Современная вакцинология стремится к созданию идеальных вакцин. Большинство существующих вакцин не могут быть основой для создания таких вакцин, нужны принципиально новые подходы, основанные на использовании знаний о клеточных и молекулярных механизмах развития иммунитета, точных данных о структуре антигенов и кодирующих их генах, на применении современных методов биотехнологии, компьютерного анализа при подборе потенциальных эпитопов и расчете интенсивности и характера иммунного ответа.

Требования к идеальной вакцине

1. Химический состав и структура компонентов вакцин (антигенов, адъювантов, носителей и пр.) должны быть точно установлены.
2. Вакцина должна вводиться один раз.
3. Вакцина должна быть комплексной и создавать иммунитет ко многим инфекциям.
4. Вакцина должна обеспечивать пожизненный иммунитет у 100% привитых.
5. Вакцина должна быть безопасной и не оказывать побочного действия.
6. Вакцина должна вводиться удобным для медицинского персонала и пациентов методом.
7. Вакцина должна быть стабильной, иметь длительный срок хранения.

8. Вакцина не должна нуждаться в соблюдении «холодовой цепи».
9. Технология изготовления вакцин должна отвечать современным требованиям.
10. Стоимость вакцин не должна быть высокой.

В среднем через каждые 1—2 года мировая медицинская практика получает по одной новой вакцине и несколько модифицированных вакцин. Особенностью современной вакцинации является разработка и внедрение вакцин нового поколения на основе искусственного синтеза, генной инженерии и новейшей технологии. Расшифрована молекулярная структура многих возбудителей инфекционных болезней, получены искусственные вирусные и бактериальные пептиды, разработаны крупномасштабные методы культивирования клеток, используемых для производства вирусных вакцин, моноклональных антител, цитокинов и других иммунобиологических препаратов. Положено начало производству рекомбинантных вакцин и вакцин с белковыми носителями и искусственными адъювантами. Разрабатываются принципиально новые вакцины (векторные вакцины, ДНК-вакцины, растительные вакцины и пр.), новые комбинированные вакцины, способные создавать иммунитет к 7—8 инфекциям, новые методы аппликации вакцин (интраназальные, накожные, мукозальные и другие вакцины).

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

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

В России за последние 10 лет в практике вакцинопрофилактики появились 12 новых и модифицированных вакцин, в том числе вакцины против гепатита А и гепатита В, гриппозная полимер-субъединичная вакцина с полиоксидонием, вакцина из Ви-антигена для профилактики брюшного тифа, дивакцина для профилактики кори и эпидемического паротита, лептоспирозная вакцина, вакцина для лечения рака мочевого пузыря, вакцины для иммунотерапии гнойно-воспалительных хронических заболеваний, очищенная вакцина против клещевого энцефалита, большое количество неспецифических иммуностимуляторов и иммуномодуляторов (полиоксидоний, липопид, имунофан, различные цитокины и пр.).

Многие существующие вакцины, сохраняя свои названия, совершенствовались на протяжении десятилетий и сейчас значительно лучше своих предшественников. Вместе с тем, все без исключения вакцины (отечественные и зарубежные) не лишены недостатков и нуждаются в дальнейшем совершенствовании. Практика испытывает острую нужду в вакцинах против микоплазменной, хламидийной инфекций, ВИЧ-инфекции, малярии, более эффективной противотуберкулезной вакцины. Актуальным является разработка селективных и даже индивидуальных способов вакцинации (см. раздел 35).

Оценка экономической эффективности вакцинации стала обязательным элементом любой вновь разрабатываемой программы, связанной с разработкой, испытанием, коммерческим выпуском, контролем и применением новых вакцин. При разработке новой вакцины судьбу препарата решают три основных фактора: возможность снижения заболеваемости и польза от применения вакцины; риск развития поствакцинальных осложнений и возможный ущерб от вакцинации; стоимость вакцины и экономическая выгода. Конечно, нет абсолютно безопасных вакцин, однако количество осложнений, возникающих при вакцинации в сотни и тысячи раз меньше числа случаев аналогичной патологии, которая наблюдается при инфекционных заболеваниях. Затраты на вакцинацию для любой вакцины, эффективность которой доказана, примерно в 10 раз меньше затрат на лечение инфекционного заболевания. Все затраты на мероприятия, проведенные под эгидой ВОЗ по ликвидации оспы, окупилась в течение одного месяца после провозглашения о ее ликвидации. Планируемое искоренение полиомиелита крайне важно для всех стран мира, так как на вакцинацию населения против этой инфекции тратятся огромные финансовые средства. В настоящее время более 90% мирового бюджета здравоохранения тратятся на лечебные процедуры и лишь десятая часть бюджета — на профилактику. Современная вакцинопрофилактика является ярким примером преимущества превентивных способов охраны здоровья населения.

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

В последние полтора десятилетия в Российской Федерации произошли качественные изменения в решении этических проблем вакцинопрофилактики (см. раздел 43). Издан ряд законов, в которых подчеркивается приоритет прав и свобод граждан. В 1988 г. принят закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека». В соответствии с этим законом вакцинация является частью государственной политики в области здравоохранения. Закон определяет права граждан и гарантирует социальную защиту лиц, вред здоровью которых нанесен вследствие иммунизации. Четко оговорены рамки возможных ограничений прав граждан при проведении плановых прививок и прививок по эпидемическим показаниям, гарантируются бесплатные прививки вакцинами календаря прививок, бесплатное лечение в случае возникновения поствакцинальных осложнений, право на отказ от проведения прививок и возмещение ущерба

от осложнений. При Национальном органе контроля иммунобиологических препаратов создан специальный комитет по медицинской этике, а при Минздраве России — центральный этический комитет. Комитеты рассматривают все вопросы, связанные с соблюдением этических норм и правил при испытании и применении вакцин. Используются принципы информированного согласия и медицинское страхование участвующих в испытании вакцин.

К сожалению, правовая и этическая основа вакцинопрофилактики в России далека от совершенства. Уровень общественного доверия к вакцинации недостаточно высокий. Нарушения правовых и этических принципов порождает у части населения недовольство и отрицательное отношение к проводимым мероприятиям по вакцинопрофилактике. Одной из первоочередных задач современной вакцинологии является совершенствование знаний в сфере медицинской этики для достижения взаимопонимания между населением и специалистами, занятыми разработкой, испытанием и применением вакцин.

3. РАСШИРЕННАЯ ПРОГРАММА ИММУНИЗАЦИИ ВОЗ

Из 130 млн детей, рождающихся ежегодно на земном шаре, примерно 12 млн детей умирают в возрасте от 1 недели до 14 лет. Около 9 млн детей умирают от инфекционных заболеваний, причем 3 млн — от инфекций, против которых имеются вакцины. В таблице 3 представлены данные о ежегодном количестве летальных исходов при инфекционных и паразитарных заболеваниях во всем мире (« State of world's vaccines and immunization», WHO. UNICEF, Geneva, 1996, 2002).

Таблица 3

**Ежегодное количество летальных исходов
при инфекционных и паразитарных заболеваниях**

Инфекции	Количество смертельных исходов (млн)	Инфекции	Количество смертельных исходов (млн)
Бешенство	0,03	Пневмонии, вызываемые Str. Pneumoniae	0,6
Гепатит В	0,25	Ротавирусная диарея	0,6
Диареи, вызываемые токсикогенными E. coli	2,0	Сальмонеллез	0,6
Желтая лихорадка	0,03	Столбняк новорожденных	0,23
Инфекции, вызываемые респираторным синцитиальным вирусом	0,9	Туберкулез	1,7
Инфекции, вызываемые H. Influenzae type B	0,55	Холера	0,12
Коклюш	0,36	Шигеллез	0,6
Корь	0,77	Эшерихоз	0,7
Лихорадка денге	0,03	Японский энцефалит	0,004
Малярия	1,0	Лейшманиоз	0,04
Менингококковый менингит	0,03	Шистомоз	0,01
Острые респираторные инфекции	4,0	Рак шейки матки, вызываемый вирусом папилломатоза	0,28

В 1974 г. ВОЗ приступила к созданию расширенной программы иммунизации (РПИ). Основными задачами РПИ являются: уменьшение заболеваемости и детской смертности, увеличение длительности жизни людей, обеспечение активного долголетия и эрадикация некоторых инфекций.

Для выполнения РПИ были созданы службы иммунизации во многих развивающихся странах и глобальная автоматизированная информационная система эпидемиологического надзора. Были разработаны программы подготовки кадров для выполнения национальных задач иммунизации и оказания помощи развивающимся странам в снабжении вакцинами, оборудованием, транспортом и т.п. Особое внимание уделено мероприятиям по борьбе с полиомиелитом, корью и столбняком новорожденных. В реализации программы участвуют практически все страны-члены ВОЗ.

Эффективность вакцинации многих инфекций доказана многолетним мировым опытом. Триумфом вакцинации явилась эрадикация оспы во всем мире. На основании резолюции Всемирной ассамблеи ВОЗ, принятой в 1966 г., были разработаны и проведены мероприятия, которые позволили в 1980 г. провозгласить о глобальной ликвидации оспы.

Вместе с тем, в связи с теоретической возможностью появления циркулирующего вируса натуральной оспы встает вопрос о разработке стратегии и тактических мероприятий по возобновлению вакцинации против оспы. Основанием для этого является необходимость создания иммунитета к оспе у молодых невакцинированных людей. В противном случае последствия возможной эпидемии оспы могут быть катастрофическими.

В 1988 г. Всемирная ассамблея ВОЗ приняла резолюцию о ликвидации полиомиелита к 2000 г. Опережающий характер глобальной программы по ликвидации полиомиелита был необходим для привлечения к этой проблеме правительств и органов здравоохранения всех стран.

В программу ликвидации полиомиелита заложены 4 основных принципа: достижение высокого (95%) уровня охвата детей прививками против полиомиелита, проведение национальных дней иммунизации, организация системы эпиднадзора за синдромом острых вялых параличей и дополнительная «подчищающая» иммунизация против полиомиелита.

Мощным рычагом поддержания высокого процента охвата населения прививками является проведение национальных дней иммунизации. Этому должна предшествовать большая работа по подготовке мероприятий: расчеты количества детского населения, подлежащих иммунизации, обеспечение необходимым количеством вакцин, реклама в средствах массовой информации и т.п.

В 1988 г. насчитывалось 350000 случаев полиомиелита в 125 странах мира, а в 2001 г. только 483 случая в 10 странах. В России последние два случая полиомиелита зарегистрированы в стране в 1996 г. В 2002 г. Региональная комиссия по сертификации ликвидации полиомиелита ВОЗ объявила европейский континент, включая Россию, свободным от полиомиелита с выдачей соответствующего сертификата. Ликвидация полиомиелита в мире планируется к 2005 г. После ликвидации полиомиелита вакцинация против этой инфекции будет продолжаться, хотя вопрос, какая вакцина будет применяться (живая или инактивированная), пока не решен.

В недалеком будущем по РПИ предполагается значительно снизить заболеваемость столбняком у новорожденных, врожденной краснухой, малярией, врожденным сифилисом. Отдельные пункты РПИ постоянно подвергаются кор-

ректировке. Ранее поставленная задача ликвидации кори к 2000 г. оказалась нереальной, сроки ликвидации перенесены на 2010—2015 гг.

Вакцинация далеко не исчерпала свои возможности. Иммунизация остается наиболее ярким примером целесообразности профилактики заболеваний и наиболее выгодным вложением в состояние здоровья населения.

По расчетным данным с помощью новых вакцин, которые будут разработаны в ближайшие 5—15 лет, можно будет предотвратить гибель 8 млн детей в год. Количество инфекций, против которых удастся создать вакцины, постоянно растет. За 1960—1990 гг. оно увеличилось в 2 раза. На стадиях экспериментальной разработки и клинических испытаний находятся вакцины, направленные на профилактику более 60-ти видов заболеваний.

Усиливается неравенство в обеспечении вакцинами между богатыми и бедными странами. Финансирование вакцинного дела отстает от его потребностей. Во многих слаборазвитых странах расходы на иммунизацию не превышают 6 долларов на человека.

В развитых странах, как правило, охват населения вакцинацией достаточен для предотвращения вспышек и эпидемий инфекционных заболеваний. Вместе с тем в слаборазвитых странах отмечается низкий уровень охвата прививками и нехватка многих вакцин. Достижению высокой эффективности вакцинации препятствует низкий санитарно-гигиенический уровень в некоторых странах, слабость санитарно-эпидемиологической службы.

ВОЗ поставила задачу к 2003 г. обеспечить безопасность вакцин, всех видов иммунизации и безопасное удаление отходов. ВОЗ рекомендует всем производственным компаниям поставлять вакцины вместе с самоблокирующимися шприцами, исключающими повторное их использование, и непрокальваемые боксы для безопасного удаления отходов. В 2003 г. планируется полностью прекратить использование стерилизуемых шприцов.

4. РОССИЙСКИЕ ПРОГРАММЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

В 2001 г. в России охват вакцинацией детей против дифтерии, эпидемического паротита, кори, полиомиелита достиг 95,3—98,5%. Заболеваемость по 20 нозологическим формам, в том числе эпидемическим паротитом, корью и коклюшем снизилась в 2—2,3 раза. Не зарегистрировано ни одного случая заболевания полиомиелитом, вызванным диким вирусом. Все это явилось результатом большой работы учреждений санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации.

В 1998 г. была утверждена федеральная программа «Вакцинопрофилактика на 1999—2000 годы и на период до 2005 года».

Основными целями программы являются:

- проведение исследовательских и опытно-конструкторских работ по созданию новых вакцин и средств диагностики детских инфекций;
- расширение, реконструкция и техническое перевооружение предприятий для создания условий производства, соответствующих международным и национальным требованиям, достижения самообеспечения страны конкурентоспособными иммунобиологическими препаратами.

На основе федеральной программы разработаны и выполняются региональные программы вакцинопрофилактики в соответствии с особенностями местной эпидемической ситуацией.

Конкретными задачами для всех программ являются:

- совершенствование системы вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний, достижение охвата детей иммунизацией более 95% для всех вакцин национального календаря профилактических прививок;
- ликвидация кори к 2010 году;
- поддержание заболеваемости дифтерией на спорадическом уровне, предупреждение тяжелых клинических форм заболеваний и летальных исходов;
- снижение к 2010 году заболеваемости эпидемическим паротитом и краснухой до уровня не более 5 на 100 тыс. населения, коклюшем не более 10 на 100 тыс. населения, ликвидация врожденной краснухи;
- снижение к 2010 году заболеваемости вирусным гепатитом В до уровня не более 10 на 100 тыс. населения, ликвидация носительства вируса среди детей первых лет жизни;
- осуществление организационных и практических мероприятий в рамках реализации глобальной программы ВОЗ ликвидации полиомиелита;
- разработка новых ускоренных методов и средств индикации возбудителей инфекционных заболеваний;
- завершение работ по созданию вакцины против краснухи, ГЛПС и комплексной менингококковой вакцины;
- разработка вакцин нового поколения, в том числе вакцин против ВИЧ-инфекции;

- внедрение современных эффективных, в том числе быстрых и неинвазивных, методов индикации возбудителей инфекционных заболеваний;
- активизация информационно-пропагандистской работы с населением по вопросам вакцинопрофилактики.

Кроме того Правительством Российской Федерации утверждены федеральные целевые программы «Неотложные меры по предупреждению распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (Анти ВИЧ/СПИД)», которая была пролонгирована на 2001 г., «Неотложные меры по борьбе с туберкулезом в России на 1998—2004 гг.», «Создание методов и средств защиты населения и среды обитания от опасных и особо опасных патогенов в чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера в 1999—2005 гг. (Защита от патогенов)».

Для реализации Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» Правительством Российской Федерации приняты Постановления от 15.07.1999 № 825 «Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок», от 02.08.1999 № 885 «Об утверждении перечня поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий», от 27.12.2000 № 1013 «О порядке выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений».

Успешно выполняется межведомственная научно-техническая программа «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего». В рамках этой программы и других программ по вакцинопрофилактике за последние 10 лет разработаны гриппозная вакцина с полиоксидонием (Гриппол), брюшнотифозная вакцина с Ви-антигеном, первые кандидаты в вакцины против ВИЧ-инфекции, вакцины против вирусных гепатитов А и В, дивакцина против кори и эпидемического паротита и ряд других новых и усовершенствованных вакцин.

5. ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

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

Источниками инфекций являются объекты внешней среды. Для большинства инфекций человека основным резервуаром инфекций являются больные люди, включая бактерионосителей и лиц, находящихся на стадии инкубационного периода.

Для оценки восприимчивости населения к определенной инфекции используют контактиозный индекс, представляющий собой отношение числа заболевших к числу контактировавших с больными, но не болевших данной инфекцией. Индекс выражается десятичной дробью или в процентах. Для дифтерии он равен 0,2 или 20%, для гепатита А — 0,5 или 50%, для кори — 1 или 100% и т.д.

Природа предусмотрела большое разнообразие путей передачи возбудителей инфекционных болезней. *Горизонтальная передача*: воздушно-капельная, фекально-оральная передача, половой путь передачи, заражение через кожные покровы, инъекционная передача. *Вертикальная передача*: трансплацентарная передача, перинатальное заражение (при прохождении плода через инфицированные родовые пути), заражение с молоком матери.

При зоонозных и арбовирусных инфекциях существуют свои пути передачи: при укусе инфицированных животных (бешенство), кровососущих членистоногих (природно-очаговые инфекции), при контакте с материалом, загрязненным возбудителями инфекционных болезней (сибирская язва).

Участки ткани, через которые происходит проникновение возбудителя в макроорганизм, называются входными воротами инфекций. В связи с этим различают: капельные, кишечные, трансмиссивные инфекции и инфекции наружных покровов. Начальные этапы инфекционного процесса состоят из внедрения микроорганизма, его размножения и распространения за пределы первичного очага. Инкубационный период — отрезок времени от начала внедрения возбудителя до появления первых клинических признаков заболевания. Инкубационный

период переходит в продромальную стадию (появление слабых признаков заболевания, носящие чаще неспецифический характер) или непосредственно в период острых проявлений, характерных для данного заболевания. Острый период заболевания завершается реконвалесценцией (постепенной или кризисной), далее следует выздоровление и период реабилитации. В некоторых случаях наблюдается abortивное, стертное или атипичное течение инфекционного процесса. У лиц, ранее переболевших или вакцинированных против данной инфекции, патологический процесс протекает на уровне субклинических проявлений, иногда с коротким течением и быстрым выздоровлением.

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

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

Понятие «инфекционный процесс» не идентично понятию «инфекция», которая является манифестной формой инфекционного процесса. Инфицированность еще не означает развитие болезни. Более того, внедрение даже вирулентного микроба в макроорганизм еще не означает, что инфекционный процесс обязательно разовьется. Это зависит от многочисленных факторов, связанных с самим возбудителем, его концентрацией, условиями проникновения и распространения в организме хозяина, генотипическими и фенотипическими особенностями последнего и т.п.

Проникнув в организм, бактерии и вирусы размножаются, формируют первичный очаг или проникают в прилежащие ткани, лимфатические пути, кровеносную систему, а в некоторых случаях — в нейроны. Появление возбудителя в крови определяется как бактериемия или вирусемия, при вовлечении в инфекционный процесс большинства органов и тканей — как септицемия или сепсис.

Одной из форм взаимодействия макро- и микроорганизмов является длительная персистенция бактерий и вирусов в организме хозяина, например персистенция гепатотропных вирусов в печени, цитомегаловирусов в макрофагах и клетках слюнных желез, вирус кори — в нейронах головного мозга, вирус простого герпеса и ветряной оспы — в нейронах чувствительных нервов и т.д. Бессимптомное носительство вызывают не только апатогенные или условно-патогенные микробы, но и патогенные возбудители инфекционных болезней. Такая персистенция может протекать на фоне приобретенного иммунитета.

Микроорганизмы обладают разнообразными механизмами, препятствующими действию на них специфических и неспецифических факторов защиты хозяина.

- Они содержат вещества и структуры (полисахариды, белково-липидные компоненты, капсулы и пр.), подавляющие фагоцитоз.

- Токсические вещества микробов оказывают повреждающее действие на различные системы, органы, ткани и клетки, в том числе клетки иммунной системы (Т-, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки и др.).
- Большинство видов патогенных для человека вирусов обладает прямым цитотоксическим и цитолитическим действием на иммунокомпетентные клетки. Например, вирус приобретенного иммунодефицита человека вызывает гибель Т-хелперов и макрофагов.
- Благодаря мутации микроорганизмы способны менять свой антигенный состав, что позволяет ослабить действие на них иммунной системы.
- Некоторые микроорганизмы сорбируют на себе белки хозяина, тем самым прикрывают свои антигены и снижают интенсивность иммунного ответа.
- У вирусов, находящихся внутри клеток, может происходить подавление функции своих генов. В этом случае молчащие гены не экспрессируют вирусные белки, а клетки хозяина не проявляют чужеродность.
- Вирусы подавляют процессинг и презентацию антигена, активность естественных клеток-киллеров, апоптоз инфицированных клеток, выработку цитокинов, активность комплемента.
- Некоторые вирусы, например вирус лимфоцитарного хориоменингита, слабо индуцирует образование интерферона и антител, что обеспечивает благоприятные условия их существования. Все это ослабляет действие иммунных факторов на функции вирусов.
- В организме хозяина вирусы способны вызывать нейтрализацию цитокинов и их рецепторов. Они образуют «виروцепторы», имеющие сходство с клеточными рецепторами для цитокинов, и «вирокины», способные взаимодействовать с цитокинами, препятствуя проявлению их активности.
- Бактерии также обладают способностью активно вмешиваться в цитокиновую сеть регуляции иммунитета (табл. 4).
- К факторам защиты микроорганизмов относится внутриклеточное персистирование возбудителей, наличие у них перекрестных с хозяином антигенов, феномен антигенной мимикрии, естественная изоляция возбудителя в ткани мозга и некоторых желез.

Таблица 4

Действие бактерий на цитокины

Способ действия	Вид бактерий	Цитокины
Разрушают цитокины с помощью ферментов	<i>H.aeruginosa</i>	ИЛ-2, ФНО α , ИФ γ
	<i>L.pneumophila</i>	ИЛ-2
Связывают цитокины	<i>E.coli</i>	ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО α , ГМ-КСФ
	<i>S.typhimurium</i> , <i>S.flexneri</i>	ФНО α
	<i>M.tuberculosis</i>	ТРФ β
	<i>M.avium</i>	ИЛ-6
	<i>L.monocytogenes</i>	ИЛ-3, КСФ-1
Подавляют синтез цитокинов	<i>E.coli</i>	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИФ γ
	<i>Y.enterocolitica</i> , <i>B.suis</i> , <i>V.cholerae</i> , <i>B.anthraxis</i>	ФНО α
	<i>P.aeruginosa</i>	ФНО α , ИЛ-1, ИФ γ
	<i>S.typhimurium</i>	ИЛ-2

Изменяющиеся условия жизни человека и существования микроорганизмов приводят к появлению новых генетических разновидностей микробов, новых свойств у ранее известных возбудителей (устойчивость к лекарственным средствам, факторам иммунитета и пр.) и даже новых возбудителей инфекционных заболеваний. Изменения в генетическом аппарате возбудителей могут сопровождаться появлением неиммуногенных штаммов и преодолением ими межвидовых барьеров. На этом основано предположение, что вирус СПИДа является адаптированным к человеку вирусом обезьяны, чью кровь переливали человеку в 20-х годах XX века с целью лечения малярии (обезьяны обладают естественной устойчивостью к малярии).

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

Гиперантигенемия чревата возникновением нежелательных явлений: интоксикации, развитием иммунокомплексных осложнений, подавлением иммунных реакций избытком антигена и т.п. С другой стороны, наличие инактивированного антигена в организме не всегда является опасным признаком, его присутствие в низкой концентрации в лимфоидной ткани обеспечивает развитие длительно-го иммунитета (см. раздел 12).

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

Острая фаза инфекционного процесса является противопоказанием к вакцинации против этой инфекции и против других инфекционных заболеваний. Вакцинировать можно только через месяц после затухания острого инфекционного процесса. Сопутствующие хронические инфекции и инфекции, присоединившиеся в поствакцинальный период, замедляют формирование специфического иммунитета. В этом случае происходит более медленное образование антител и клеток, обеспечивающих развитие клеточного иммунитета. Особенно это опасно, когда неспецифический инфекционный процесс поражает входные ворота и подавляет местный иммунитет к тому возбудителю, против которого проводится вакцинация.

Особое положение занимают прионные болезни. Прионы — клеточные белки, которые взаимодействуют с мономерными молекулами и превращаются

в сложные стабильные комплексы с необычной конфигурацией. Инфекционность прионов заключается в их способности вызывать превращение нормальных белков в прионы. Прионы устойчивы к действию протеолитических ферментов, кипячению, рентгеновским лучам, формальдегиду. Обезвреживания прионов можно достичь путем автоклавирования при температуре 138 °С в течение 1—2 часов.

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

В 1996 г. в Англии описаны 10 случаев прионных заболеваний у людей, получивших название нового варианта болезни Крейтцфельдта—Якоба. В 2001 г. количество заболеваний в Англии достигло 107 случаев, единичные случаи болезни зарегистрированы во Франции, Гонконге, Ирландии. Передача заболевания связана с потреблением говядины, зараженной прионами.

К категории прионных болезней относятся также синдром Герстманна—Штрауслера—Шейнкера, фатальная семейная бессонница, болезнь куру.

6. АНТИГЕНЫ

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

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

Вся история развития иммунологии, микробиологии, вирусологии и, естественно, вакцинологии связана с борьбой человека против инфекционных заболеваний. Микроорганизмы подразделяются на патогенные, условно-патогенные и непатогенные (сапрофиты).

Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. После проникновения в клетку хозяина вирусы млекопитающих сбрасывают свою оболочку, а в процессе репликации используют субстрат этой клетки-мишени. В состав простейших вирусов входят нуклеиновые кислоты и несколько белков, составляющих вирусную оболочку (капсид). Более сложные вирусы имеют дополнительные белковые или липопротеиновые оболочки. Липиды и углеводы, входящие в состав оболочек, имеют обычно клеточное происхождение. Схематическая структура вируса состоит из РНК или ДНК, мембраноподобного слоя, гемагглютинина, липидов и нейраминидазы. Вирусные антигены могут входить в состав самого вириона или быть вирусиндуцированными и находиться в зараженной клетке. Антигены вируса могут располагаться на поверхности клетки. Это вирусные гликопротеиды, образующиеся в результате встраивания вируса в клеточную мембрану, репродукции оболочечного вируса или выхода вируса из клетки. Для некоторых вирусов характерна ярко выраженная изменчивость антигенной структуры.

В отличие от вирусов бактерии содержат как ДНК, так и РНК, размножаются путем бинарного деления. Бактерии (прокариоты) отличаются от клеток рас-

тений и животных (эукариотов), они являются одноклеточными организмами размерами преимущественно от 0,2 до 10 микрон. Различают 4 формы бактерий: шаровые (кокки), палочковидные (бактерии, бациллы, клостридиум), извилистые (вибрионы, спирохеты, спириллы), нитевидные (хламидобактерии). Микробы обладают выраженным полиморфизмом и меняют свои свойства под влиянием температуры, питательных сред, лекарственных средств и пр. Бактериальная клетка, в зависимости от вида, содержит: геном, цитоплазму, споры, рибосомы, цитоплазматическую мембрану, жгутики, клеточную стенку, капсулу. В бактериях существуют плазмиды, относящиеся к независимым репликонам. Плазмиды отличаются от фагов, они не обладают внеклеточными формами. Плазмиды опосредуют переносимую резистентность к препаратам. Основой бактериальной клетки является пептидогликан. Наличие капсулы у многих видов бактерий обеспечивает им защиту от воздействия факторов иммунитета.

Бактериальные соматические O-антигены представляют собой термостабильные липопротеиды, выдерживающие нагревание до 80—100 °С. У подвижных бактерий различают жгутиковые H-антигены, термолабильные белки, которые разрушаются при температуре 56—80 °С. У брюшнотифозных сальмонелл выделен термостабильный полисахаридный Vi-антиген. Антигенная специфичность, позволяющая разделить микробы на серовары, обусловлена капсульными антигенами, состоящими из сложных полисахаридов. Антигенными свойствами обладают реснички (пили), мембрана, цитоплазма, ферменты, токсины бактерий.

Возбудители заболеваний могут содержать десятки и даже сотни антигенов разной специфичности, однако не все они обладают протективной активностью (табл. 5).

Таблица 5

Антигены возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний

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

Продолжение табл. 5

Источник	Особенности расположения	Химическая природа	Отношение к патогенности возбудителя	Протективная активность
Вирусы	Поверхностные	Белки, гликопротеины.	Факторы патогенности (прикрепление и проникновение патогена в клетку).	Выражена
	Глубокие (капсидные)	Белки, нуклеопротеины, ферменты.	Факторы репродукции вирусов.	Слабо выражена

Протективные антигены находятся на поверхности микробной клетки, входят в состав пилей, клеточной мембраны или секретируются возбудителем в окружающую среду. Внутриклеточные компоненты нередко оказывают иммуносупрессивное действие. Липидный компонент является носителем токсичности. Химическая природа протективных антигенов различна в зависимости от вида возбудителя, в большинстве случаев протективными антигенами являются белки, гликопротеины и полисахариды.

Каждый антиген содержит детерминанты, представляющие собой минимальные участки молекулы антигена, вызывающие иммунный ответ и определяющие его специфичность. Детерминанты распознаются В- и Т-клетками. Имеются различия в структуре В- и Т- детерминант, которые могут находиться на одной и той же молекуле антигена. В-детерминанты располагаются на поверхности молекулы антигена, состоят из аминокислот, образующих β -структуру пептидной цепи антигена. Т-детерминанты располагаются преимущественно внутри свернутой молекулы антигена в участках, образующих α -спирали.

В состав В-детерминант входят остатки гидрофильных аминокислот, а Т-детерминанты состоят из остатков гидрофильных и гидрофобных аминокислот, которые чередуются друг с другом и образуют спираль, половина которой является гидрофобной.

Не существует инфекций, при которых основу защиты составляет только гуморальный или только клеточный иммунитет. В механизме любой антиинфекционной резистентности участвуют гуморальные и клеточные факторы. Соотношение этих факторов может быть различным. В связи с этим присутствие в вакцине эпитопов только для В-клеток или только для Т-клеток является недостаточным.

6.1. Т-зависимые и Т-независимые антигены

Антигены подразделяются на Т-зависимые и Т-независимые. Антигены, которым для начала образования антител В-клетками требуется участие Т-лимфоцитов, называют Т-зависимыми. Т-независимые антигены могут вызывать

выработку антител В-лимфоцитами без помощи Т-лимфоцитов. К Т-независимым антигенам относятся высокополимерные белки (флаггелин, ферритин), полисахариды, декстран, леван, фиколл, ЛПС, а также некоторые синтетические полимеры, например, поливинилпирролидон.

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

К Т-зависимым антигенам относятся белки и полипептиды (альбумины, глобулины, эритроциты, бактериальные белки, синтетические полипептиды). Как правило, бактериальная клетка содержит Т-зависимые и Т-независимые антигены, вирус — только Т-зависимые антигены.

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

6.2. Полисахаридные антигены

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

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

ЛПС грамотрицательных бактерий обладает широким спектром иммунофармакологического действия, он вызывает обширную вне- и внутрисосудистую коагуляцию и эндотоксиновый шок, который часто заканчивается летальностью. ЛПС обладает выраженными адьювантными свойствами, которые зависят от вида микроба.

6.3. Белковые и полипептидные антигены

Белковые и полипептидные антигены являются Т-зависимыми антигенами, они индуцируют синтез антител и различные формы клеточного иммунитета. Сополимеры, включающие два вида аминокислот, обладают слабой иммуногенностью по сравнению с полимерами из трех и более видов аминокислот. Детерминанты белковых антигенов могут быть линейными, находиться на концах или в середине полипептидной молекулы, и конформационными, обусловленными вторичной или третичной структурой молекулы антигена. Количество аминокислотных остатков, входящих в состав детерминант может быть различным. Линейные детерминанты содержат по 6—9 аминокислотных остатков, конформационные детерминанты по 12—15 аминокислот. Пептиды, полученные путем искусственного синтеза и содержащие не менее 10 аминокислот, обладают выраженными антигенными свойствами. Замена лишь одной аминокислоты в детерминанте может изменить ее специфичность. На одной молекуле белкового антигена могут находиться несколько разных детерминант, поэтому ее иммуногенность зависит от участков с разной серологической активностью.

6.4. Гаптены

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

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

Конъюгаты, содержащие гаптены, применяются в практике для получения антисывороток, используемых в различных диагностических системах для определения гормонов, антибиотиков и др.

6.5. Токсины и анатоксины

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

Экзотоксин связан с цитоплазмой бактерий и представляет собой белок, близкий по своей структуре к ферментам. Молекулярная масса экзотоксинов составляет от нескольких десятков до 1 млн кД. За единицу измерения биологической активности токсинов приняты DLM и LD₅₀.

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

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

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

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

Не существует прямой зависимости между токсигенными и антигенными свойствами токсинов, что свидетельствует о различии в локализации на молекулы токсина двух участков, ответственных за токсические и антигенные свойства токсина. Инактивированные экзотоксины, получившие название анатоксинов (токсоидов), применяются для изготовления вакцин против столбняка, дифтерии, гангрены, ботулизма, стафилококковой и коклюшной инфекций. Эндотоксины не получили широкого применения в вакцинопрофилактике.

6.6. Судьба антигена при его введении в организм

Распределение антигена в организме после его местного введения можно разделить на несколько стадий: присутствие антигена в участке его введения, поступление его в лимфатические сосуды и лимфатические узлы, лимфу груд-

ного протока и кровь, фиксация антигена в различных органах и его элиминация из организма.

Процесс иммунизации при введении вакцин является многоступенчатым. При местном введении антигена он начинается в участках поступления антигена. Антиген подвергается процессингу и презентации с помощью местных вспомогательных клеток (клеток Лангерганса, дендритных клеток, М-клеток кишечника и т.д.).

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

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

Конечно, характер развития иммунитета зависит от способа введения антигена. При внутривенном введении корпускулярного антигена экспериментальным животным он исчезает из кровотока уже через несколько часов, растворимые антигены могут быть обнаружены в крови значительно позже, в течение нескольких суток, хотя это в значительной степени зависит от вводимой дозы антигена, его молекулярной массы и структурных особенностей.

Процесс исчезновения антигена из кровотока сопровождается его появлением в органах, прежде всего в селезенке, печени и костном мозге. После этого наступает фаза равновесия концентрации антигена в крови и органах. Процесс элиминации наблюдается при введении не только гетерологичных субстанций, но и гомологичных, однако для гетерологичных он совершается значительно быстрее. Антиген, поступивший в селезенку или печень, может находиться там в течение недель и даже месяцев.

На характер распределения антигена при вакцинации существенное значение имеет тип вакцины (живая, убитая, химическая и пр.), наличие сорбента и других адъювантов. При введении живых вирусных вакцин происходит приживание вируса в клетках, что обеспечивает длительную персистенцию антигенного материала в организме привитого и формирование стойкого иммунитета.

Вирусные антигены обнаружены в некоторых вирусиндуцированных опухолях, например, папилломах. Данные о их образовании и распределении могут иметь существенное значения для разработки противоопухолевых вакцин.

При многих паразитарных заболеваниях (лейшманиоз, лямблиоз, токсоплазмоз) антигены простейших обнаруживаются в крови заболевших нередко в составе иммунных комплексов.

Некоторые простейшие, например, малярийный плазмодиум, имеют сложный путь развития. На различных его стадиях спектр их антигенов может меняться. Это следует учитывать при разработке профилактических и диагностических препаратов. На основании изучения структуры антигенов малярийного плазмодия и клонирования генов разработано несколько вариантов рекомбинантной вакцины, некоторые из них успешно проходят испытания.

6.7. Конкуренция антигенов

В начале 20-го столетия существовало мнение о жесткой конкуренции антигенов при их совместном введении и невозможности создания сложных комплексных вакцин. Впоследствии это положение было поколеблено. При правильном подборе вакцинных штаммов и концентрации антигенов в комплексных вакцинах можно избежать сильного отрицательного действия компонентов вакцин друг на друга. В организме существует огромное разнообразие субпопуляций лимфоцитов, обладающих разными видами специфичности. Практически каждый антиген (даже синтетический, не существующий в мире антиген) может найти соответствующий клон лимфоидных клеток, способных отвечать выработкой антител или обеспечивать формирование эффекторов клеточного иммунитета.

Существуют следующие формы конкуренции антигенов:

- конкуренция низко- и высокомолекулярных антигенов одной и той же специфичности за рецепторы клеток иммунной системы;
- конкуренция «сильных» и «слабых» антигенов разной специфичности;
- конкуренция антигенов на стадии фагоцитоза и процессинга антигена;
- конкуренция на уровне иммунорегуляторных клеток T_H1 и T_H2;
- интерференция.

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

Реакция иммунной системы на комплексную вакцину в значительной степени отличается от иммунного ответа на моновакцины. «Конкуренция» антигенов возникает на стадии фагоцитоза и переработки антигена во вспомогательных клетках (макрофагах, дендритных клетках и др.) Специфичность реакции вспомогательных клеток по отношению к отдельным видам антигенов слабо выражена, она носит групповой характер и связана с экспрессией антигенов гистосовместимости I и II классов. Способность вспомогательных клеток фагоцити-

ровать (пиноцитировать) антиген и расщеплять их до фрагментов, узнаваемых Т-клетками, влияет на силу иммунного ответа. Скорость такого процессинга неодинакова у разных групп вакцин (живых, убитых, химических) и у антигенов, принадлежащих к одной и той же группе препаратов.

Прямое отношение к иммунорегуляции имеют лимфоциты-хелперы Тх1 и Тх2. Тх1 регулируют клеточный иммунитет, Тх2 — образование антител. Стимуляция одного вида клеток под влиянием какого-либо антигена может сопровождаться угнетением активности другого вида хелперов, регулирующих иммунный ответ к другому антигену. Это влияние неспецифично и осуществляется за счет медиаторов иммунного ответа (интерферонов, интерлейкинов и др.).

Функциональная супрессия иммунного ответа зависит от способности микробных антигенов вызывать выделение неспецифических супрессорных факторов из клеток, секрецию простагландина из макрофагов и т.п. Вакцинация в отдельных случаях может подавлять неспецифическую антиинфекционную резистентность, вследствие этого могут происходить обострения латентно протекающих процессов и хронических инфекций.

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

7. ИММУННАЯ СИСТЕМА

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

7.1. Органы иммунной системы

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

У взрослого человека кроветворный костный мозг находится в губчатом веществе плоских костей и эпифизах трубчатых костей. Стволовая клетка костного мозга является родоначальником всех иммунокомпетентных клеток, расселяющихся по различным органам. Стволовые клетки дифференцируются в Т- и В-лимфоциты, моноциты, эритроциты, мегакариоциты, сегментоядерные лейкоциты (рис. 1).

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

Дифференцировка клеток-предшественников в тимоциты осуществляется под влиянием гормонов тимуса. В тимусе происходит обучение Т-лимфоцитов, находясь в тимусе они приобретают иммунологическую компетентность. Удаление тимуса в раннем возрасте или его гипофункция ведут к ослаблению иммунного ответа.

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

Во вторичных органах иммунной системы (лимфатических узлах, селезенке) существуют специальные участки лимфоидной ткани, ответственные за раз-

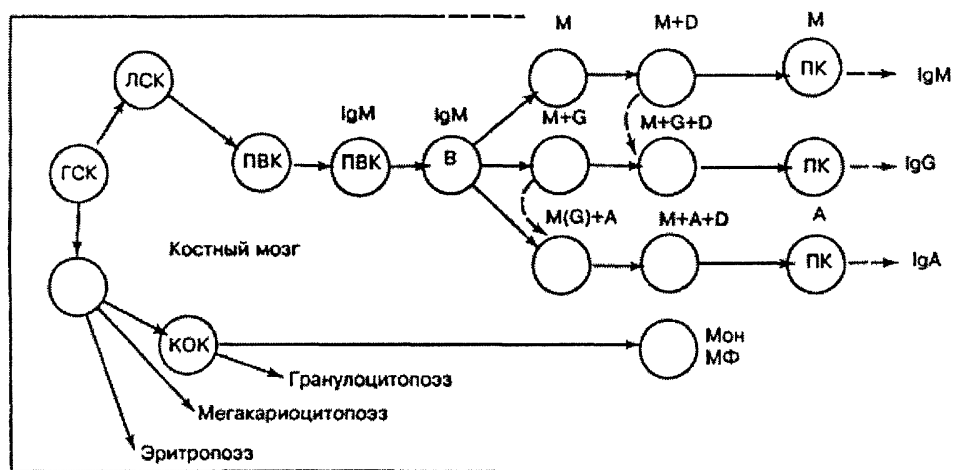
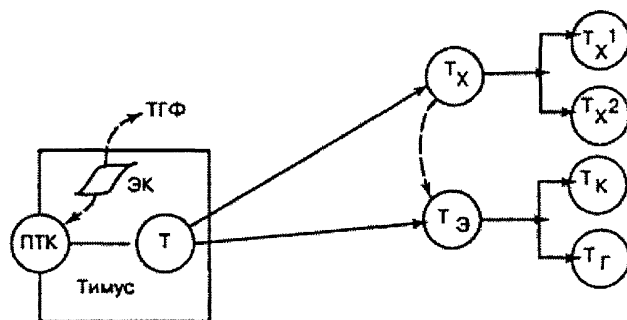


Рис. 1. Развитие иммунной системы человека в онтогенезе.

В — В-лимфоцит, *ГСК* — гемопоэтическая стволовая клетка, *КОК* — колониеобразующая клетка, *ЛСК* — лимфоидная стволовая клетка, *М*, *G*, *D*, *A* — иммуноглобулиновые рецепторы, *Мон* — моноцит, *МФ* — макрофаг, *ПВК* — предшественник В-клеток, *ПК* — плазматическая клетка, *ПТК* — предшественник Т-клеток, *Т-Т* — лимфоцит, *Тэ* — Т-эффектор, *Тк* — Т-киллер, *Тг* — Т-эффектор ГЗТ, *Тх* — Т-хелпер, *Тх1*, *Тх2* — два вида Т-хелперов, *ТГФ* — тимусный гуморальный фактор, *ЭК* — эпителиальная клетка тимуса.

витие клеточного и гуморального иммунитета. С клеточным иммунитетом связаны перифолликулярная область и глубокие слои коры лимфатических узлов и периартериолярные участки селезенки, а при гуморальном иммунитете морфологические изменения появляются прежде всего в зародышевых центрах, субкапсулярной области и мозговом слое лимфатических узлов, в красной пульпе и в периферической белой пульпе селезенки.

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

7.2. Клетки иммунной системы

7.2.1. Вспомогательные клетки

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

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

Макрофаги фагоцитируют и расщепляют инфекционный материал, оказывают цитостатическое действие на возбудитель, вырабатывают медиаторы иммунитета и являются в свою очередь клетками-мишенями для лимфокинов. Макрофаги и другие вспомогательные клетки расщепляют антиген и представляют фрагменты антигена Т-клеткам в контексте с антигенами гистосовместимости класса I и II. Фагоцитоз характерен не только для неспецифической антиинфекционной резистентности, он является неотъемлемой частью приобретенного иммунитета. Различают следующие стадии фагоцитоза: хемотаксис, контакт частиц с поверхностью клетки, погружение частиц в клетку с образованием фагосом, слияние фагосом с лизосомами, переваривание частиц, удаление продуктов расщепления частиц.

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

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

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

Одной из важнейших функций макрофагов является расщепление (процессинг) и представление (презентация) антигена лимфоцитам. Роль таких вспомогательных клеток макрофаги выполняют самостоятельно или в сочетании с другими клетками, несущими на своей поверхности антигены гистосовместимости (дендритными клетками, В-клетками, клетками Лангерганса). Следует однако отметить, что макрофаги могут быть резервуаром для размножения возбудителей многих инфекционных заболеваний. Это способствует инфицированию организма и хронизации инфекционного процесса.

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

Дендритные клетки селезенки находятся в Т-зависимой зоне. Они простирают свои отростки между Т-клетками. Особый вид дендритных клеток, названных вуалевидными, обнаружен в лимфе и в паракортикальной области лимфатических узлов. Предполагается, что такие клетки являются переносчиками антигена из кожи в лимфоидные органы. Вуалевидные клетки человека несут Fc- и C3-рецепторы. В фолликулах лимфатических узлов и зародышевых центрах селезенки находятся дендритные фолликулярные клетки, которые связывают иммунный комплекс и играют ведущую роль в формировании гуморального иммунного ответа.

Дендритные клетки, изолированные из разных органов (лимфатических узлов, перитонеального экссудата, печени, эпидермиса кожи, костного мозга) относятся, очевидно, к одному классу клеток. Однако даже в одной субпопуляции дендритных клеток, полученной из одного источника, можно выделить отдельные фракции клеток. Не все фракции обладают способностью представлять антиген, что, возможно, отражает разные стадии дифференцировки этих клеток.

К дендритным клеткам относятся клетки Лангерганса, которые выполняют роль вспомогательных клеток при иммунологических реакциях, развивающихся

в коже и слизистой. Вероятно, после контакта с антигеном клетки Лангерганса мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где и выполняют свою антиген-представляющую функцию. Предполагается, что дендритные клетки лимфоидных органов происходят из клеток Лангерганса.

Таблица 6

Сравнительные признаки макрофагов, дендритных клеток и клеток Лангерганса

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

В табл. 6 указаны сравнительные признаки макрофагов, дендритных клеток и клеток Лангерганса. Деление клеток на группы, у которых присутствует (+) или отсутствует (–) тот или иной признак, является весьма относительным.

7.2.2. Т-лимфоциты

Иммунная система содержит 2×10^{12} лимфоцитов. Различают 3 основные класса лимфоцитов: Т-клетки, В-клетки и нулевые клетки. Частота встречаемости Т-клеток, специфичных к микробным эпитопам, которые содержат не более 15 аминокислот, составляет около 1×10^{-5} — 1×10^{-6} . Лимфоциты способны к рециркуляции, они поступают не только из ткани через лимфоидную систему в кровь, но и из кровеносных сосудов в ткань. 90% рециркулирующих лимфоцитов проникают из кровеносных сосудов в лимфатические узлы и лишь 10% — из кровеносных капилляров в другую, нелимфоидную ткань.

Таблица 7

Содержание субпопуляций лимфоцитов в крови и органах человека

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

Т-лимфоциты отличаются от В-лимфоцитов и других клеток присутствием на поверхности характерных для Т-лимфоцитов антигенов (маркеров), выявляемых с помощью моноклональных антител. Эти маркеры, как и маркеры других клеток, меняются в течение онтогенеза, физиологического состояния клетки, ее дифференцировки или активации антигеном. Маркер CD4 характерен для индукторов и хелперов, антиген CD8 — для киллеров. Соотношение CD4/CD8 клеток является одним из параметров оценки состояния иммунной системы. У здорового человека это соотношение больше 1, при иммунодефицитных состояниях соотношение клеток в большинстве случаев ниже 1.

Различают два класса Т-хелперов: Тх1 и Тх2. Тх1 направлены против внутриклеточных возбудителей инфекций, они стимулируют развитие ГЗТ, различные цитотоксические реакции, а также выработку IgG 2a. Тх1 образуют ИФ, ИЛ-2, ФНО α , β , ГМ-КСФ.

Тх2 активно участвуют в защите от внеклеточных возбудителей инфекций, они обеспечивают развитие гуморального иммунитета, стимулируют развитие немедленной гиперчувствительности и образование IgE, но слабо действуют на выработку IgG 2a. Тх2 образуют ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ. Существуют и Тх0, из которых образуются Тх1 и Тх2. Далее Т-хелперы подразделяются на подгруппы, каждая из которых усиливает формирование определенной субпопуляции эффекторных клеток: антителообразующих клеток, Т-киллеров, Т-эффекторов ГЗТ и т.п. Т-хелперы действуют на В-клетки двумя способами: путем непосредственного контакта с распознаванием комплекса антигена с Ia-а или с помощью растворимых хелперных факторов.

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

Эффекторные Т-клетки развиваются из предшественников, их пролиферация и дифференцировка происходит под влиянием антигена и растворимых факторов. Предшественники Т-киллеров, активированные антигеном и ИЛ-2, превращаются в зрелые киллеры, несущие соответствующие маркеры (у человека CD8, у мышей Ly 2). Такие цитотоксические Т-лимфоциты распознают клетки-мишени, содержащие антиген, например вирус, в контексте с антигенами гистосовместимости класса 1 и лизируют эти клетки. Важную роль в развитии клеточного иммунитета при вирусных инфекциях играют специфические цитотоксические Т-лимфоциты. Такие Т-киллеры появляются через несколько дней после заболевания и достигают максимума через неделю. На более ранних сроках в процессах киллинга пораженных клеток-мишеней участвуют естественные киллеры (ЕК-клетки), действие которых, в отличие от цитотоксических Т-клеток, неспецифично.

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

Эффекторные клетки иммунного ответа (плазматические клетки, Т-эффекторы повышенной чувствительности замедленного типа, Т-киллеры) имеют сравнительно короткий период жизни. Основу длительного иммунитета, в том числе поствакцинального, составляют клетки иммунологической памяти. Описаны клетки памяти для Т-клеток (хелперов, киллеров, эффекторов ГЗТ) и В-клеток.

Предполагается, что иммунологическую память могут обеспечить образование клонов, состоящих из специфических предшественников Т- или В-клеток; дифференцировка Т- и В-клеток в формы, чувствительные к антигену, или селекция клонов с высоким аффинитетом к антигену.

К клеткам иммунологической памяти относятся CD4 клетки, содержащие кроме того маркеры CD2, CD3, CD29. Клетки существуют в 2-х формах: одна из них с маркером CD45RA требует активации антигеном, другая с маркером CD45RO, возникающая из первой, создает кратковременную фазу гиперреактивности (см. раздел 12).

7.2.3. В-лимфоциты

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

Частота встречаемости В-клеток, специфичных к вирусному или бактериальному эпитопу, состоящему из 8—15 аминокислот, составляет 1×10^{-4} — 1×10^{-5} . В-клетки, специфичные к гаптенам, которые обычно содержат единичные аминокислоты, встречаются в 1000 раз чаще.

Многообразие антител обусловлено наличием в организме нескольких миллионов клонов В-клеток. Незрелые В-клетки синтезируют иммуноглобулины с гидрофобным трансмембранным доменом и антигенсвязывающим участком. Эти иммуноглобулины фиксированы на клеточной мембране и служат рецепторами для взаимодействия с антигеном. После такого взаимодействия происходит пролиферация и созревание В-клеток, превращение В-клеток в плазматические, которые обладают высокой скоростью синтеза и секреции антител, имеющих гидрофильные домены.

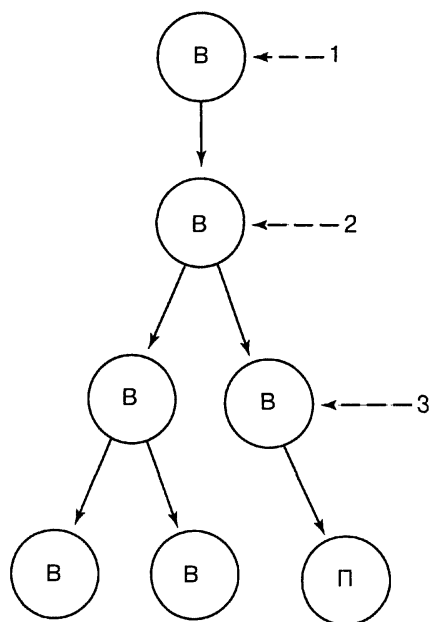
Предполагается, что для превращения В-клетки в плазматическую клетку, секретирующую Ig, требуется 3 сигнала: сигнал активации (антиген, ЛПС, анти-Ig, ИЛ-4), сигнал пролиферации и сигнал дифференцировки (рис. 2). В качестве сигналов могут выступать различные растворимые факторы. Эта система достаточно условна, так как во многих случаях один и тот же фактор способен вызывать пролиферацию и дифференцировку клеток.

Существует два типа В-клеток. В-клетки Lyb 5⁻ отвечают на Т-зависимые белковые антигены при контакте с Т-хелперами, а В-клетки Lb5⁺ ответственны за продукцию антител к полисахаридным Т-независимым антигенам под влиянием неспецифических лимфокинов.

Рис. 2. Трехсигнальная система развития антителообразующих клеток.

1 — сигнал активации, 2 — сигнал пролиферации, 3 — сигнал дифференцировки, В — В-клетки, П — плазматическая клетка.

Пунктир — действие растворимых факторов, линия — клеточные превращения.



При иммунном ответе появляются сначала антитела IgM-класса. У новорожденных первые антитела также относятся к этому классу. На В-клетках IgM находится в виде мономеров, а сыворотке крови — в виде пептомеров с молекулярной массой 950000. Большая часть В-клеток переключается с экспрессии IgM (и IgD) на экспрессию иммуноглобулинов других изотипов (IgG, IgA и IgE). Такие клетки могут экспрессировать до трех изотипов, например IgM, IgD и IgA.

Некоторые В-клетки не дифференцируются в плазматические клетки, а снова превращаются в малые лимфоциты, клетки памяти, которые способны к быстрой активации при повторном контакте с антигеном. Клетки памяти гетерогенны по размерам, изотипам Ig и степени экспрессии антигенов гистосовместимости класса II.

7.2.4. Другие виды лимфоцитов

Существует 2 группы лимфоцитов, отличающихся от типичных Т- и В-лимфоцитов. К первой группе относятся О-, L- и К-лимфоциты, способные вызывать антителозависимый лизис клеток-мишеней, ко второй группе ЕК-лимфоциты, обладающие иным механизмом цитотоксического действия.

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

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

К-лимфоциты отличаются от цитотоксических лимфоцитов тем, что специфичность их действия определяется не свойствами самих клеток, а зависит от специфичности антител, фиксированных на клетке-мишени. К-лимфоциты имеют Fc-рецепторы для IgG. Все субклассы, преимущественно IgG₁, IgG₂ и IgG₃, ин-

дуцируют киллерное действие К-лимфоцитов. Природа К-лимфоцитов недостаточно изучена. Возможно они составляют гетерогенную популяцию клеток с высокой плотностью Fc-рецепторов или являются ранними формами В-клетки, так как способны отвечать на В-клеточные митогены.

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

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

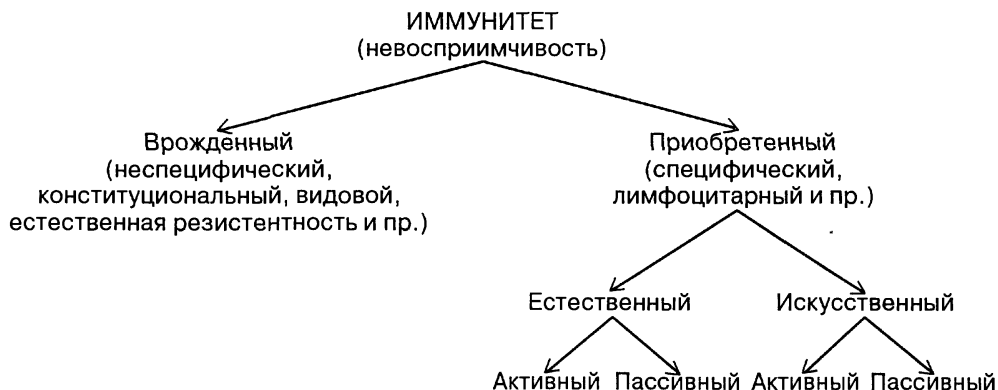
8. ИММУНИТЕТ

Под термином «иммунитет» (от лат. *immunitas* — свобода от податей) первоначально понимали невосприимчивость к инфекционным болезням. По современным представлениям под «иммунитетом» подразумевается защита организма, которая возникает при участии иммунной системы и направлена против проникновения живых существ (микробов, паразитов и пр.) и чужеродных веществ с антигенными свойствами или против образования в организме аутоантигенов или клеток с измененными функциями, опасными для макроорганизма.

На схеме 1 представлена общая классификация видов иммунитета. Врожденная (естественная) резистентность обусловлена механическими барьерами и неспецифическими факторами иммунитета. Приобретенный естественный активный иммунитет возникает при естественной иммунизации циркулирующими в окружающей среде дикими штаммами возбудителя, а пассивный иммунитет — при поступлении в организм антител с молоком матери или трансплацентарным способом. Искусственный приобретенный иммунитет также подразделяется на два типа: активный иммунитет формируется после вакцинации, а пассивный — при введении иммунных сывороток или иммуноглобулинов, содержащих готовые антитела, или адаптивного переноса армированных иммунокомпетентных клеток.

Схема 1

Классификация видов иммунитета



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

8.1. Врожденный иммунитет

Врожденные (конституциональные) факторы, обеспечивающие естественную (неспецифическую) резистентность, являются наиболее древними факторами защиты организма от патогенов. Они многообразны, но их объединяет неспецифичность их действия. Появлением естественной резистентности является видовая невосприимчивость человека к некоторым микроорганизмам, патогенным для животных. Например, человек невосприимчив к возбудителю чумы рогатого скота, а животные не болеют гонореей.

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

Кожа и слизистые представляют собой первую линию защиты организма от возбудителей инфекционных болезней. Удалению патогенов с поверхности кожи способствует слущивание омертвевших эпидермальных клеток и секреты кожных желез, которые оказывают прямое бактерицидное действие или снижают pH кожи до значений, пагубных для многих микроорганизмов. Слизистые оболочки кишечного тракта покрыты гелеобразным гликопротеидным слоем, задерживающим проникновение микробов в глубь кишечной стенки. Реснички мерцательного эпителия, погруженные в слизь, совершают колебательные движения, выталкивающие пленку слизи с заключенными в нее объектами на поверхность эпителия. В нижних отделах воздухоносных путей слизи нет, но поверхность эпителия покрыта сурфактантом (поверхностно-активным веществом), способным фиксировать и убивать многие микроорганизмы. Кожа и слизистые, секреты и клетки, обитающие на их поверхности, обладают широким набором химических и биологических факторов защиты: органические кислоты, соляная кислота, лизоцим, лактоферрин, желчные кислоты, секреторный IgA и др. Любые формы нарушения механических барьеров являются факторами, благоприятными для развития инфекционного процесса.

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

Классический путь активации комплемента представляет собой каскад протеазных реакций, в которых участвуют C1—C9 компоненты комплемента. Такой путь наблюдается чаще всего при образовании комплексов антиген-антитело (табл. 8). Активация системы комплемента приводит к опсонизации клеток-мишеней, которые затем подвергаются действию эффекторных клеток, прежде всего макрофагов и нейтрофилов, которые несут на своей поверхности рецеп-

торы для компонентов комплемента. Вместе с тем активация системы комплемента является причиной возникновения гемолиза при переливании несовместимой крови и появления анемии аутоиммунного генеза.

Альтернативный путь активации комплемента более короткий, возникает на ранних стадиях проникновения микробов в организм.

В конце альтернативного пути образуется тот же мембраноповреждающий комплекс, что и при классическом пути, однако альтернативный путь является менее продуктивным.

Таблица 8

Активаторы системы комплемента

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

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

Различают следующие стадии воспалительной реакции: замедление движения лейкоцитов вдоль эндотелия сосудов, активация лейкоцитов с усилением экспрессии рецепторов адгезии, адгезия лейкоцитов к сосудистому эндотелию, проникновение лейкоцитов в ткань через межклеточные поры.

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

Цитокины воспаления. В развитии воспаления участвует большое количество различных медиаторов (см. раздел 10). Особое место занимают интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и фактор некроза опухоли (ФНО). ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО образуются преимущественно в макрофагах, обладают широким спектром биологического действия, влияя на функцию многочисленных клеток-мишеней.

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

ИЛ-6 образуется в стромальных клетках, макрофагах и активированных лимфоцитах. Действие ИЛ-6 на воспаление не является однозначным. С одной

стороны, ИЛ-6 активирует клетки печени и индуцирует образование белков острой фазы, а, с другой стороны, действуя на макрофаги, подавляет выработку ИЛ-1, ФНО α и простагландина E2, а влияя на нейроэндокринную систему, способствует образованию АКТГ, содействуя тем самым завершению воспаления.

ФНО имеет сходство с ИЛ-1 по источникам образования и формам биологического действия. Кроме того ФНО может вызвать кахексию (благодаря активации липазы в клетках-мишенях), септический шок и апоптоз клеток, особенно опухолевых клеток. Антимикробное действие ФНО объясняется его способностью повышать выработку активных метаболитов азота в клетках-мишенях, на которые он действует. ФНО имеет две формы: α и β (лимфотоксин). ФНО разрушает инфицированные и трансформированные клетки. Цитотоксический эффект ФНО усиливается в присутствии интерферона.

Важную роль в развитии и регуляции воспаления играют также α - и β -хемокины, фактор торможения миграции макрофагов, колониестимулирующие факторы, γ -интерферон, простагландины, лейкотриены, белки острой фазы и пр. Белки острой фазы, в частности С-реактивный белок и маннансвязывающий лектин, являются опсонинами и обладают способностью связывать микробы и одноклеточные грибы и фиксировать их на особых рецепторах фагоцитов (табл. 9)

Таблица 9

Медиаторы воспаления

Название медиаторов	Источник	Действие
Интерлейкин 1 (ИЛ-1)	Макрофаги/моноциты В-лимфоциты	Повышает сосудистую проницаемость, хемотаксическую активность нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов
Интерлейкин 6 (ИЛ-6)	Макрофаги, Т-лимфоциты, стромальные клетки	Активирует клетки печени и образование белков острой фазы
Фактор некроза опухоли (ФНО)	Макрофаги/моноциты, Т-лимфоциты, ЕК-клетки	Активирует макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, разрушает инфицированные и трансформированные клетки
Фактор торможения миграции макрофагов	Лимфоциты	Подавляет миграцию макрофагов
α - и β -хемокины	Макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты, тучные клетки	Вызывают хемотаксис макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, фибробластов и других клеток
Простагландины E2, D2, F2	Тучные клетки, эозинофилы	Вызывают воспаление, подавляют иммунный ответ, снижают активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов, продукцию цитокинов

Продолжение табл. 9

Название медиаторов	Источник	Действие
Белки острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок, маннозосвязывающий белок, сывороточный амилоидный протеин)	Гепатоциты, клетки стромы, Т-лимфоциты	Обеспечивают развитие острой фазы воспаления, активируют комплемент, вызывают положительный хемотаксис клеток, способствуют фагоцитозу.
Гистамин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Усиливает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц
Лейкотриены, «медленно реагирующая субстанция»	Ткань легких, макрофаги, лейкоциты	Вызывают хемотаксис клеток и сокращение гладких мышц
Кинины, брадикинин	Сыворотка крови, эндотелиальные клетки	Усиливают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладких мышц

Существуют антагонисты медиаторов воспаления, например рецепторный антагонист интерлейкина 1 (ИЛ-1ра), который препятствует фиксации ИЛ-1 на клетках и оказывает противовоспалительное действие. При воспалении, вызванном иммунными реакциями, подключаются медиаторы иммунного ответа: γ -интерферон, ИЛ-2,4,5,8, Г-ГСФ, ГМ-КСФ и другие регуляторные медиаторы иммунного ответа. Многие микроорганизмы обладают способностью связывать, разрушать и подавлять синтез регуляторных и противовоспалительных цитокинов. Это ослабляет действие иммунных факторов на возбудителей инфекционных заболеваний.

Фагоцитоз. Обязательным компонентом воспаления является фагоцитоз. К основным эффекторным клеткам фагоцитоза относятся нейтрофилы и макрофагальные клетки. Главными факторами активации фагоцитоза являются микроорганизмы и их продукты (ЛПС, бактериальные пептиды), компоненты комплемента (например С3 и С5), цитокины и антитела. Опсонизация микробов с помощью антител, С3, фибронектина, сурфактанта и пр. способствует фагоцитозу.

Различают следующие стадии фагоцитоза:

1. Хемотаксис, сближение фагоцита с объектом благодаря действию бактериальных и других хемокиновых медиаторов.
2. Прилипание, непосредственный контакт фагоцита с объектом.
3. Активация клеточной поверхности фагоцита.
4. Начало охвата объекта.
5. Образование фагосом.
6. Формирование фаголизосом.
7. Гибель объекта и его переваривание.
8. Выброс продуктов распада объекта из клеток.

Нейтрофилы поступают в очаг воспаления ранее других клеток. Активация клеток воспаления сопровождается усилением метаболизма клеток. Клетки крови (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты) и макрофаги соединительной ткани на-

чинают вырабатывать бактерицидные вещества. Активация фагоцитов, особенно нейтрофилов, приводит к дегрануляции клеток с выделением из гранул комплекса продуктов, обладающих бактериолитическими свойствами. У моноцитов/макрофагов выделение регуляторных белков связано преимущественно не с освобождением гранул, а с типичным секреторным процессом.

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

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

- блокада процесса слияния фагосом с лизосомами, которую могут вызывать вирусы гриппа, микобактерии, токсоплазмы;
- естественная устойчивость к действию лизосомальных ферментов, например у гонококков и стафилококков;
- способность некоторых патогенных микроорганизмов, например риккетсий, быстро покидать фагосомы и длительно находиться в цитоплазме клеток.

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

Нормальная микрофлора. Нормальная микрофлора представляет собой совокупность микроорганизмов, выделяемых от здоровых людей. Такая микрофлора находится на коже и слизистой воздухоносных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Доминирующими микробами являются стрептококки (30—60%), хотя спектр микроорганизмов меняется в зависимости от их локализации. На коже также обитают микрококки, сарцины, дифтероиды, в носоглотке и легочных путях — нейссерии, стафилококки, энтеробактерии,

в желудочно-кишечном тракте — коли-, лакто-, бифидобактерии, представители рода *Bacillus* и др.

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

- они конкурируют с патогенными микроорганизмами за связь с клеточными рецепторами, препятствуя колонизации патогенов,
- стимулируют иммунную систему, особенно выработку иммуноглобулинов класса А,
- являются источником ионов железа, кальция, витаминов В, D и К,
- способствуют перистальтике кишечника.

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

8.2. Приобретенный антиинфекционный иммунитет

Основной функцией иммунной системы является защита генетической целостности организма от проникновения чужеродных веществ. Эта защита обеспечивается сложной системой органов, клеток и растворимых факторов (антител, цитокинов и пр.). В механизмах устойчивости организма к генетически чужеродной информации участвуют два основных феномена: неспецифическая резистентность и приобретенный иммунитет.

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

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

Приобретенный антиинфекционный иммунитет не обособлен от неспецифической резистентности организма. Механизмы естественной резистентности и специфического иммунитета тесно взаимодействуют на всех стадиях поствакцинального иммунитета. Фагоцитоз, система комплемента, медиаторы воспаления, лизоцим и пр. крайне важны для развития и проявления поствакцинального иммунитета.

Факторы иммунитета

Гуморальные факторы

- Антитела
- Лизоцим
- Опсонины
- Комплемент
- Цитокины

Клеточные факторы

- Фагоциты
- Дендритные клетки
- Клетки-хелперы
- Эффекторные клетки
- Клетки памяти

У двух видов резистентности общая функция — инактивация, подавление жизнеспособности и размножения возбудителя и удаление из организма антигенного материала. Естественная резистентность является основой для развития приобретенного иммунитета. Все клеточные и гуморальные факторы неспецифической резистентности участвуют, как эффекторные механизмы, в развитии приобретенного иммунитета. Вместе с тем, в процессе становления приобретенного иммунитета вовлекается новая система иммунокомпетентных клеток, растворимых факторов и антител. Эта система имеет свой генетический контроль, отличный от генетического контроля неспецифической резистентности.

8.2.1. Генетика приобретенного иммунитета

Антиинфекционный иммунитет находится под полигенным контролем, он контролируется генами, расположенными как в главном комплексе гистосовместимости (ГКГ), так и вне его. Существует две системы генетического контроля иммунологической устойчивости организма к инфекциям. Одна из них контролирует неспецифическую резистентность организма к возбудителю. Эта резистентность зависит прежде всего от функционального состояния макрофагов и контролируется генами, не связанными с главным комплексом гистосовместимости. Вторая система контроля обеспечивает развитие приобретенного иммунитета, в нее входят гены ГКГ и их продукты.

Генетический контроль приобретенного иммунитета осуществляется Ir (immune response)-генами, обеспечивающими силу иммунного ответа, регулирующими клеточные взаимодействия, кодирующими первичную структуру иммуноглобулинов и рецепторов лимфоцитов.

Имуноглобулины кодируются тремя не сцепленными группами структурных генов. Одна группа генов контролирует тяжелую цепь иммуноглобулина, вторая — легкую κ-цепь, третья — λ-цепь. В состав каждой группы генов входят наборы генов, кодирующих переменную и константную области иммуноглобулинов (V- и C-гены). В генетических особенностях отдельных групп людей кроется причина неоднородности иммунного ответа, появление слабых и сильных реакций на инфекцию и вакцинацию.

Интенсивность иммунного ответа на антиген, в том числе инфекционный антиген, зависит от генотипа организма. Ir-гены — доминантные гены, они контролируют тимусзависимое антителообразование, развитие ГЗТ, Т-хелперы, рестриктирование по ГКГ, пролиферирующие Т-клетки и эффекторные Т-клетки.

Ir-гены локализируются в ГКГ. Продуктами Ir-генов являются антигены классов I и II. Оба класса антигенов принимают участие практически во всех иммунологических реакциях. При вирусных инфекциях антигены класса I играют главенствующую роль в формировании антигенспецифических цитотоксических лимфоцитов. В других проявлениях антиинфекционного иммунитета в качестве продуктов Ir-генов выступают антигены класса II, названные Ia (I region associated) антигенами (Ia-a).

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

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

У мышей H-2 комплекс расположен в 17-й хромосоме и имеет районы K, I, S и D. Антигены класса I кодируются локусами K и D, антигены класса II — районом I. Последний в свою очередь делится на субрайоны A и E.

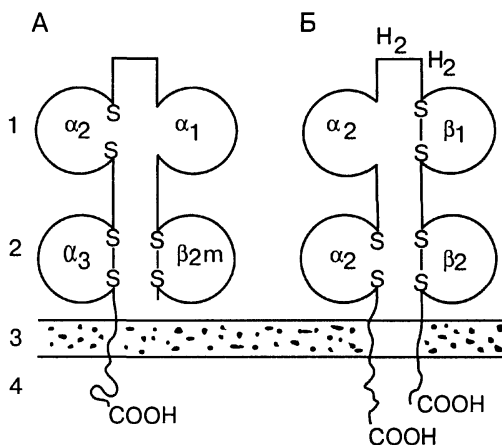
Антигены I класса являются гликопротеинами, включенными в мембрану практически всех клеток организма. Они построены из двух полипептидных цепей: тяжелой цепи с молекулярной массой 45 кД и нековалентно связанной с ней легкой цепи с молекулярной массой 12 кД, представляющей собой β_2 -микроглобулин. Каждая цепь контролируется отдельным геном. У мышей β_2 -микроглобулин кодируется геном, расположенным во 2-й хромосоме. Молекула класса I имеет 3 внеклеточные домена, трансмембранную гидрофобную область и хвостовую часть, погруженную в цитоплазму клетки (рис. 3). До встречи с антигенным пептидом молекула класса I стабилизирована специальным белком — калнексином.

Антигены класса II представляют собой гликопротеиды с мол. массой 60—65 кД. Молекула Ia-a состоит из 2-х цепей (α и β). Третья, инвариантная цепь (Ii) имеет молекулярную массу 31 кД, не участвует непосредственно в клеточном взаимодействии и выполняет роль стабилизатора.

Каждая из цепей, находящихся на мембране клеток, содержит два внешних домена, трансмембранный и COOH-цитоплазматический домен. Внешние

Рис. 3. Антигены гистосовместимости классов I и II.

А — антигены класса I, Б — антигены класса II. 1 — дистальные домены, 2 — проксимальные домены, 3 — трансмембранные домены, 4 — цитоплазматические домены.



домены, за исключением α_1 -домена, имеют дисульфидные связи, Ia-а имеют гомологию в аминокислотной последовательности с антигенами класса I и иммуноглобулинами. Это свидетельствует о возможности существования общего предшественника генов этих гликопротеинов.

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

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

С участием Ia-а происходит активация следующих групп иммунокомпетентных клеток: Т-клеток, пролиферирующих под влиянием антигена; Т-хелперов образования антител; Т-хелперов, обеспечивающих созревание клеток-киллеров; клеток-эффекторов ГЗТ; клеток-мишеней для хелперных лимфокинов и некоторых В-клеток.

Ia-а способны взаимодействовать с антигенами и служат мишенью для антигенреактивных клеток при первичном иммунологическом распознавании. Таким образом, антигены класса I и II являются продуктами Ir-генов, средством клеточного взаимодействия и генетической рестрикции иммунологических реакций.

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

Природа генетической рестрикции остается неизвестной. Предполагается, что у примитивных многоклеточных молекулы ГКГ служат для распознавания других особей того же вида, а в последующем они сохранились как средство клеточного взаимодействия и механизм иммунологического распознавания.

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

9. АНТИТЕЛА

9.1. Строение и синтез антител

Антитела имеют решающее значение в развитии иммунитета при многих инфекциях, при которых уровень циркулирующих антител является показателем защиты. Это прежде всего касается инфекций с ярко выраженным токсическим компонентом. Антитоксические иммуноглобулины являются хорошим средством профилактики и лечения столбняка, бешенства, гангрены, дифтерии, стафилококковых инфекций, клещевого энцефалита. Мономерные антитела состоят из 4 цепей: двух идентичных тяжелых (молекулярная масса 50—70 кД) и двух идентичных легких цепей (молекулярная масса 20 кД), связанных дисульфидными связями. Каждая цепь состоит из вариабельной и константной областей (доменов). Папаин расщепляет молекулу иммуноглобулина на 3 части, два Fab-фрагмента и один Fc-фрагмент. Fab-фрагменты сохраняют вариабельные области и обладают способностью связываться с антигеном, Fc-фрагмент содержит рецепторы для фиксации комплемента и для связывания с рецепторами клеток.

Легкая цепь содержит один вариабельный и один константный домен, в состав тяжелой цепи входит четыре или пять доменов в зависимости от класса тяжелых цепей. Различают 5 классов тяжелых цепей: α , γ , μ , ϵ и σ . Кроме того, у человека имеются 4 подкласса γ -цепей и по 2 подкласса α - и μ -цепей. Существует 2 типа легких цепей (κ и λ). У человека соотношение этих цепей составляет соответственно 70:30. Каждая цепь состоит из 214 аминокислотных остатков и кодируется тремя генами.

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

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

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

9.2. Функции антител

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

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

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

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

Взаимодействие антител с антигеном является активным процессом, возникающая связь обладает достаточной прочностью. Различают avidность (жадность) и аффинитет (сродство) антител. В процессе развития иммунитета аффинитет образующихся антител, как правило, увеличивается. 7S антитела обладают большим аффинитетом, чем 19S антитела. Наоборот, антитела, имеющие больше активных центров, обладают более выраженной avidностью по сравнению с 7S антителами. Одна и та же сыворотка крови может содержать набор антител с различной степенью avidности.

Антитела могут усиливать или ослаблять иммунитет. Комплекс антиген-антитело, содержащий избыток антигена, оказывает стимулирующее действие, а комплекс с избытком антител вызывает супрессивный эффект. IgG1 — антитела усиливают клеточный иммунитет, действуя синергично с иммунными лимфо-

цитами, а IgG2 антитела, наоборот, обладают блокирующими свойствами. Антитела могут быть причиной аллергических и аутоиммунных осложнений.

9.3. Гетерогенность и специфичность антител

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

Гетерогенность антител связана также с тем, что иммуноглобулины содержат 3 вида антигенных детерминант: изотипические, характеризующие принадлежность иммуноглобулина к определенному классу; аллотипические, соответствующие аллельным вариантам иммуноглобулина; идиотипические, отражающие индивидуальные особенности иммуноглобулина.

Система идиотип-антиидиотип составляет основу так называемой сетевой теории Ерне. Конструкция активных центров антител, реагирующих с одним и тем же антигеном, может быть неодинаковой даже в том случае, если эти антитела относятся к одному классу, субклассу и даже аллотипу. Эти отличия в структуре антител названы идиотипом. К каждому идиотипу можно получить антитела, активный центр которых получил название антиидиотипа. В свою очередь антиидиотип может индуцировать образование анти-антиидиотипа и т.д. Система идиотипов и антиидиотипов обнаружена также в структуре рецепторов T- и B- лимфоцитов.

Многочисленные бактериальные и вирусные антигены вызывают стимуляцию клона клеток с рецепторами, несущими соответствующий идиотип. Образующиеся антитела с этим идиотипом вызывают стимуляцию другого клона лимфоцитов с признаками антиидиотипа. Клетки антиидиотипов выполняют функцию клеток-супрессоров и подавляют размножение клеток с идиотипом. В свою очередь, клоны клеток с антиидиотипом могут подавляться клетками 3-го порядка.

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

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

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

Существуют нормальные (естественные) антитела к некоторым возбудителям. Они преимущественно находятся среди IgM, однако могут присутствовать в IgG и IgA. Естественные антитела могут возникать благодаря наличию перекрестных антигенных свойств между патогенными и непатогенными микробами.

Огромное число специфичностей антител зависит от особенностей строения вариабельных участков тяжелых и легких цепей. Число вариантов специфичности с учетом возможных комбинаций цепей составляет свыше 10 млн, при контакте с антигеном происходит усиление митогенного процесса в клетках, в результате которого происходит увеличение числа специфичностей и появление клеток с высокой степенью специфичности. Многообразие специфичностей антител является результатом дупликации и мутации генов, возникающих в процессе эволюции, и интенсивного рекомбинирования ДНК на протяжении жизни индивидуума.

9.4. Классы иммуноглобулинов

IgG по своему строению является мономером. Класс IgG включает 4 субкласса, отличающиеся друг от друга по аминокислотному составу и антигенным свойствам (табл. 10). IgG содержит углеводные компоненты, составляющие по весу около 2,5—3%.

Таблица 10

Основные свойства иммуноглобулинов человека

Свойства и признаки иммуноглобулинов	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Молекулярная масса (кД)	150	900	385, в сыворотке крови — 170	200	185
Тяжелая цепь	γ	μ	α	ϵ	σ
Субклассы и их процентное содержание	IgG ₁ — 77% IgG ₂ — 11% IgG ₃ — 9% IgG ₄ — 3%	IgM ₁ — 65% IgM ₂ — 35%	IgA ₁ — 30% IgA ₂ — 10%		
Константа седиментации	6,7S	19S	7S (мономер)	8S	6,6S
Концентрация в сыворотке крови (мг/мл)	8—16,8	0,5—1,9	1,4—4,2	0,00005 — 0,0003	0,03—0,4

Продолжение табл. 10

Свойства и признаки иммуноглобулинов	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Процент от общего Ig	80	6	13	0,002	0—1
Синтез в день (мг/кг)	13—30	3—17	3—50	0,02	1—5
Скорость катаболизма (% в день)	4—7	14—25	14—34	до 90	18—60
Период полураспада (в днях)	20—28	4—8	4—5	в сыворотке крови — 2—3 дня, в коже — 9—14 дней	2—8
Проникновение через плаценту	+	—	—	—	—
Устойчивость к меркаптоэтанолу, цистеину	+	—	±	+	+
Основное биологическое значение	Основной класс Ig, обеспечивающий развитие иммунитета	Антитела, образующиеся на ранних сроках иммунизации	Основной вид Ig, участвующий в местном иммунитете	Участвует в аллергических реакциях	Участвует в аутоиммунных процессах

Антитела субклассов IgG1 и IgG4 специфически связываются через Fab-фрагменты с возбудителем (иммунное опсонирование), а благодаря Fc-фрагментов антитела взаимодействуют с соответствующими Fc-рецепторами фагоцитов (макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов), способствуя тем самым фагоцитозу возбудителя. IgG4 участвует в аллергических реакциях и не способен фиксировать комплемент. IgG2 в отличие от других субклассов IgG не обладает кожно-сенсibilизирующими свойствами.

Антитела класса IgG играют главенствующую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях. Эти антитела вызывают гибель возбудителя с участием комплемента и опсонизируют фагоцитарные клетки, IgG проникают через плаценту и создают антиинфекционный иммунитет у новорожденных. Важнейшей функцией IgG является нейтрализация бактериального экзотоксина, который благодаря малой мол. массе способен быстро проникать в межсосудистую ткань. Антитела класса IgG участвуют во многих иммунологических реакциях, наиболее активны в реакции преципитации и связывании комплемента (табл. 11).

Антитела класса IgM являются пентамерами, состоят из 5 субъединиц, каждая из которых содержит две легкие и две тяжелые цепи. Пять мономеров связаны радиально J-цепью за Fc-фрагменты.

Таблица 11

Участие антител различных классов в иммунологических реакциях

Реакции	Классы иммуноглобулинов				
	G	M	A	E	D
Преципитация	+	+	±	–	–
Агглютинация	+	+	+	–	–
Нейтрализация токсинов	+	±	+	–	–
Нейтрализация вирусов	+	+	+	–	±
Лизис бактерий	+	+	+	–	–
Опсонизация	+	+	+	–	–
Связывание комплемента	+	+	±	–	±
Аллергические реакции:					
анафилактические	+	–	–	+	–
цитотоксические	+	+	+	–	–
иммунокомплексные	+	+	–	–	–

Примечание: «+» — иммуноглобулин участвует в реакции;

«–» — не участвует.

IgM является наиболее ранним из всех классов. Он появляется у плода и участвует в антиинфекционной защите. Антитела этого класса способны агглютинировать бактерии *in vitro*, вызывают нейтрализацию вирусов и активируют комплемент, играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, в активации фагоцитарной деятельности клеток. Значительное повышение содержания IgM в крови наблюдается при ряда инфекций. Высокий уровень IgM у новорожденных является показателем внутриутробного заражения возбудителями краснухи, сифилиса, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции. IgM-антитела превосходят другие виды антител по активности в реакциях агглютинации и лизиса. В этой фракции антител сосредоточены антитела против эндотоксинов грамотрицательных бактерий.

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

Молекулы IgE и IgD являются мономерами. К классу IgE относится основная масса аллергических антител-реагинов. Уровень IgE значительно повышается у аллергических больных и у людей, зараженных гельминтами. IgE связыва-

ется с Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов. При контакте с антигеном (аллергеном) образуются мостики IgE-антиген- IgE. Вслед за этим происходит активация биохимических процессов в клетке и выделение биологически активных аминов, вызывающих аллергические реакции немедленного типа. Эозинофильный хемотаксический фактор, выделяющийся из тучных клеток, способствует аккумуляции эозинофилов и деструкции гельминтов. Предполагается также, что IgE, покрывая паразит, привлекают макрофаги благодаря Fc-рецепторам этих клеток.

Антитела класса IgD также принимают участие в развитии местного иммунитета, обладают антивирусной активностью, в редких случаях активируют комплемент. Плазматические клетки, секретирующие IgD, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани. IgD нет на моноцитах, нейтрофилах и Т-лимфоцитах, но относительно много на В-клетках. Предполагается, что IgD принимает участие в дифференцировке В-клеток, способствует развитию антиидиотипического ответа, участвует в развитии аутоиммунных процессов.

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

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

Реакция взаимодействия антител с возбудителями, их продуктами или фракциями проявляется в виде многочисленных феноменов (агглютинации, преципитации, нейтрализации, лизиса, цитотоксичности, связывания комплемента, специфической задержки реакции, опсонизации и т. п.). На этих феноменах основаны реакции определения антител к конкретным видам возбудителей.

Нет достаточных доказательств, что многочисленные феномены, возникающие между антителами и возбудителями инфекций *in vitro*, действительно происходят в условиях *in vivo*. Возможно роль многих из них сводится к опсонизации возбудителя и усилению фагоцитоза — основному механизму антиинфекционного иммунитета.

10. МЕДИАТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

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

Период изучения медиаторов имеет сравнительно короткую историю, но уже сейчас описано более ста различных цитокинов, составляющих самостоятельную систему регуляции иммунной системы. Практически все описанные медиаторы участвуют в развитии антиинфекционного иммунитета.

Микроорганизмы вмешиваются в цитокиновую сеть регуляции иммунного ответа. Многие из них способны связывать, разрушать цитокины и подавлять их синтез, обеспечивая благоприятные условия для развития инфекционного процесса (см. раздел 5).

10.1. Природа и классификация цитокинов

Природа и свойства цитокинов

Природа — гетерогенная группа белковых веществ.

Молекулярная масса — преимущественно 15—30 кД.

Действие — неспецифично.

Функции — обеспечение функциональной связи между различными группами клеток. Стимуляция и супрессия пролиферации, миграции, функциональной активности, апоптоза клеток.

Клетки-продуценты и клетки-мишени — любые клетки, преимущественно клетки иммунной системы.

Стимуляторы образования цитокинов — антигены и все факторы, активирующие клетки.

Основные процессы, на которые действуют цитокины — иммунный ответ, гемопоэз, воспаление.

Физиологическое значение — факторы естественной резистентности и приобретенного иммунитета.

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

10.2. Особенности цитокиновой сети

1. Многообразие цитокинов.
2. Взаимозаменяемость (дублирование) цитокинов.
3. Устойчивость цитокиновой сети.
4. Каскадный характер образования цитокинов.
5. Существование «ранних и «поздних» цитокинов.
6. Наличие антагонистов у цитокинов.
7. Одна и та же субпопуляция клеток способна вырабатывать множество цитокинов.
8. Одни и те же клетки-мишени способны связывать множество цитокинов.
9. На клетках-мишенях существуют специальные акцепторы для цитокинов.
10. Неспецифический характер действия цитокинов.
11. Общебиологическое значение цитокинов.

Медиаторы иммунного ответа классифицируются по органам, в которых они образуются, по клеткам-продуцентам и клеткам-мишеням, по характеру своего действия, физико-химическим свойствам, по фазам и видам иммунного ответа, на которые они действуют (табл. 12, 13).

Классификация цитокинов

Интерфероны α , β , γ .

Интерлейкины 1—18.

Факторы некроза опухоли (ФНО- α , - β).

Колониестимулирующие цитокины и гемопоэтины (Г-КСФ, ГМ-КСФ и др.).

Хемокины (хемоаттрактанты для макрофагов и гранулоцитов).

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

Пептиды, обладающие свойствами цитокинов.

Таблица 12

Основные медиаторы иммунного ответа

Название (сокращенное, полное)	Главные клетки- продуценты	Молекулярная масса (кД)	Основные функции
ИЛ-1 α , ИЛ-1 β Интерлейкин-1 α , β	Макрофаги, моноциты, В-клетки	17	Стимулирует Т-, В- и ЕК-клетки
ИЛ-2 Интерлейкин-2	Т-клетки (Тх0, Тх1)	15—17	Стимулирует рост и дифференцировку Т-, В-клеток
ИЛ-3 Интерлейкин-3	Т-клетки (Тх2), тучные клетки	15—17	Стимулирует гемо- поэтические клетки- предшественники
ИЛ-4 Интерлейкин-4	Т-клетки (Тх2), базофилы и тучные клетки	18—19	Стимулирует рост Т-, В-клеток, инги- бирует ИЛ-1 α и ИЛ-1 β
ИЛ-5 Интерлейкин-5	Т-клетки (Тх2), тучные клетки	18	Стимулирует дифференцировку В-клеток и хемотак- сис эозинофилов

Продолжение табл. 12

Название (сокращенное, полное)	Главные клетки- продуценты	Молекулярная масса (кД)	Основные функции
ИЛ-6 Интерлейкин-6	Т-клетки, моноциты, макрофаги, фибробласты	21—26	Индуктирует созревание мегакариоцитов, стимулирует гепатоциты
ИЛ-7 Интерлейкин-7	Костно-мозговые стромальные клетки	25	Стимулирует рост пре-В- и пре-Т-клетки
ИЛ-8 Интерлейкин-8	Моноциты, макрофаги, Т-клетки, фибробласты	37—40	Усиливает хемотаксис нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов
ИЛ-9 Интерлейкин-9	Т-клетки	32—39	Стимулирует Т-клетки, тучные клетки, мегакариоциты
ИЛ-10 Интерлейкин-10	Моноциты, макрофаги, Т-клетки (Тх0, Тх2), В-клетки	17—19	Стимулирует В-клетки, тучные клетки, подавляет функцию макрофагов и пролиферацию Т-клеток
ИЛ-11 Интерлейкин-11	Фибробласты	20—23	Стимулирует образование мегакариоцитов
ИЛ-12 Интерлейкин-12	В-клетки, моноциты, макрофаги	75 (димер)	Стимулирует индукцию и созревание Т-клеток (Тх1), активирует ЕК-клетки
ИЛ-13 Интерлейкин-13	Т-клетки (CD4, CD8)	12	Стимулирует рост В-клеток
ИЛ-14 Интерлейкин-14	Т-клетки	25	Индуктирует дифференцировку активированных В-клеток
ИЛ-15 Интерлейкин-15	Моноциты, фибробласты	14—15	Стимулирует Т-клетки, ЕК-клетки
ИЛ-16 Интерлейкин-16	Т-лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы	15	Хемоаттрактант для CD4-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов
ИЛ-17 Интерлейкин-17	CD4 Т-клетки памяти	15	Индуктирует выработку цитокинов клетками эпителия, эндотелия и фибробластами
ИЛ-18 Интерлейкин-18	Активированные макрофаги	17,5	Индуктируют продукцию γ -интерферона Т-лимфоцитами и ЕК-клетками, усиливают дифференцировку Тх1

Продолжение табл. 12

Название (сокращенное, полное)	Главные клетки- продуценты	Молекулярная масса (кД)	Основные функции
ИФ-α Интерферон-α	Моноциты, макрофаги, Т-, В-клетки	16—27	Стимулирует ЕК-клетки, макрофаги, В-клетки и экспрессию антигенов ГКГ
ИФ-β Интерферон-β	Фибробласты, моноциты, макрофаги	20	То же
ИФ-γ Интерферон-γ	Т-клетки (Тх0, Тх1)	17	Стимулирует моноциты, макрофаги, В-клетки и экспрессию антигенов ГКГ, ингибирует клеточную пролиферацию
ФНОα Фактор некроза опухоли α	Моноциты, макрофаги, Т-клетки (Тх1), нейтрофилы ЕК-клетки	17	Стимулирует лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, разрушает инфицированные и трансформированные клетки
ФНОβ Фактор некроза опухоли β Он же — ЛТα лимфотоксин α	Т-клетки (Тх1)	20	То же
ЛТβ лимфотоксин β	Т-клетки	33	То же
МИФ Фактор торможения миграции макрофагов	Т-клетки	12	Ингибирует миграцию макрофагов, моноцитов
ГМ-КСФ Гранулоцит, макрофаг колониестимулирующий фактор	Т-клетки, фибробласты, макрофаги, нейтрофилы	22	Усиливает дифференцировку мультипотентных клеток-предшественников, стимулирует Т-клетки, моноциты, нейтрофилы
Г-КСФ Гранулоцит колониестимулирующий фактор	Моноциты, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы	18—22	Усиливает дифференцировку предшественников макрофагов и нейтрофилов, стимулирует нейтрофилы
М-КСФ Макрофаг колониестимулирующий фактор	Моноциты, макрофаги, фибробласты	45	Усиливает дифференцировку предшественников моноцитов

Окончание табл. 12

Название (сокращенное, полное)	Главные клетки- продуценты	Молекулярная масса (кД)	Основные функции
ТРФР Тромбоцитарный фактор роста	Тромбоциты, моно- циты, макрофаги	30—32	Стимулирует фиб- робласты, глиаль- ные клетки, осво- бождает гранулы из нейтрофилов и мо- ноцитов, ингибирует ЕК-клетки, вызывает хемотаксис фибро- бластов
ТФР Трансформирующий фактор роста	Моноциты, макро- фаги, кератиноциты, мегакариоциты, фибробласты	5—12,5	Стимулирует фиб- робласты, остео- бласты, ингибирует пролиферацию Т- и В-клеток

На клетках-мишенях, на которые действуют медиаторы, существуют специальные рецепторы. Благодаря высокому аффинитету этих рецепторов медиаторы работают в низких концентрациях. В зависимости от природы клеток-мишеней цитокины могут стимулировать или супрессировать функции клеток, их пролиферацию и дифференцировку. Знание природы таких рецепторов имеет значение для разработки препаратов, блокирующих эти рецепторы.

Таблица 13

Клетки-мишени, на которые действуют цитокины

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

Основные классы цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, факторов некроза опухоли, колониестимулирующих факторов) достаточно хорошо изучены, клонированы их структурные гены, получены рекомбинантные образцы цитокинов, определена их аминокислотная последовательность.

Цитокины участвуют на всех стадиях становления иммунитета. На первой стадии первостепенное значение имеют медиаторы, образующиеся в макрофагальной системе. В иммунорегуляторной стадии важную роль играют хелперные и супрессорные факторы, определяющие развитие двух основных видов иммунитета (клеточного и гуморального). В эффекторную стадию действуют эффекторные цитокины (ФНО, МИФ и др.).

Предполагается, что действие большинства цитокинов неспецифично. Существование антигенспецифических хелперных и супрессорных факторов, как и существование супрессорных цитокинов вообще, в настоящее время ставится под сомнение.

Для системы цитокинов характерно взаимозаменяемость ее компонентов. Медиаторы, образующиеся в разных типах клеток, могут обладать сходными физико-химическими и биологическими свойствами. Они могут действовать на одни и те же клетки-мишени, вызывая один и тот же биологический эффект. С другой стороны, одни и те же виды клеток (макрофаги, Т-, В-лимфоциты и пр.) могут вырабатывать разные цитокины. Такое дублирование делает систему цитокинов (да и всю иммунную систему) более устойчивой, недостаточность одного вида медиаторов компенсируется активностью другого цитокина. Во многих случаях синтез цитокинов носит каскадный характер: одни медиаторы вызывают образование других цитокинов. Кроме того, почти для всех цитокинов есть свои антагонисты, что еще более усложняет сеть регуляции клеточного взаимодействия.

Антагонисты цитокинов

Цитокины с антагонистическими свойствами.

Вещества, способные взаимодействовать с рецепторами цитокинов и блокировать действие цитокинов:

- низкомолекулярные небелковые вещества,
- синтетические пептиды,
- вирусные частицы,
- мутантные цитокины (замена аминокислотных остатков).

Вещества, способные взаимодействовать с цитокинами и блокировать их действие:

- растворимые клеточные рецепторы цитокинов,
- антитела к цитокинам.

Эндогенные внутриклеточные антагонисты рецепторов цитокинов.

Большинство медиаторов (цитокинов) клеточного взаимодействия образуется в лимфоцитах (лимфокины) и клетках моноцитарно-макрофагального ряда (монокины). Они образуются также в клетках, не относящихся к классу иммунокомпетентных, например, в фибробластах или эндотелиальных клетках.

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

Цитокины являются мощными факторами естественной резистентности. Секреция цитокинов усиливается при контакте клеток с антигенами в течение короткого периода времени, цитокины оказывают локальное действие и быстро выводятся. При сильной антигенной стимуляции, например, в результате инфекции или вакцинации, медиаторы могут появляться в общей циркуляции.

10.3. Интерлейкины

В стадию становления антиинфекционного иммунитета решающее значение имеют иммунорегуляторные интерлейкины. Один из них, ИЛ-1, образуется преимущественно в моноцитах и макрофагах, стимулирует Т-хелперы к образованию ИЛ-2 и усиливает функцию многих видов клеток (Т-, В-лимфоцитов, ЕК-клеток, макрофагов, нейтрофилов). ИЛ-1 существует в 2-х формах: ИЛ-1а (высокомолекулярный связанный с мембраной предшественник ИЛ-1) и ИЛ-1b (растворимая форма ИЛ-1). Кроме того, в макрофагах, нейтрофилах, фибробластах и других клетках образуется уникальный естественный антагонист рецептора ИЛ-1, который подавляет все эффекты, вызываемые ИЛ-1. Другой медиатор — ИЛ-2 стимулирует антителообразование к Т-зависимым антигенам, усиливает пролиферацию цитотоксических Т-клеток, тимоцитов, стимулирует продукцию различных видов медиаторов Т-клетками.

При многих вирусных инфекциях (герпес, грипп, краснуха, паротит, СПИД) наблюдается супрессия иммунной системы вследствие слабого синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2 или неответственности на интерлейкины из-за уменьшения экспрессии рецепторов к этим медиаторам. Дефекты в системе интерлейкинов возникают также при невирусных инфекциях (лепте, сальмонеллезе, трипаномозе и пр.).

10.4. Интерфероны

Существенную роль в развитии антиинфекционного иммунитета играют интерфероны, представляющие собой гетерогенную группу цитокинов. Известно около 20 разновидностей интерферона, объединенных в 3 вида и 2 типа. Ин-

терфероны отличаются по физико-химическим и биологическим свойствам (табл. 14). Мол. масса интерферона в различных его образцах колеблется от 12 до 160 кД, что является, вероятно, результатом образования сложных молекул интерферона из мономерных форм.

Таблица 14

Характеристика видов интерферона

Виды	Типы	Молекулярная масса (кД)	Индукторы	Клетки-продуценты	Устойчивость к нагреванию при 56 °С 30 мин.	Устойчивость к pH 2	Анти-вирусная активность
α (лейкоцитарный)	I	18,5	Вирусы, РНК, синтетические полирибонуклеотиды, некоторые химические вещества	Лейкоциты	Устойчив	Устойчив	+++
β (фибробластный)	I	20	Те же	Фибробласты	Устойчив	Устойчив	+++
γ (иммунный)	II	20—25	Антигены, митогены	Т-лимфоциты, ЕК-клетки	Менее устойчив	Инактивируется	+

Интерферон секретируется клетками под влиянием разнообразных индукторов. Сильными интерферогенными свойствами обладают вирусы, бактерии, бактериальные эндотоксины, бактериофаги, хламидии, риккетсии, микоплазмы, простейшие. Практически любое антигенное воздействие сопровождается выделением γ-интерферона.

Интерфероны обладают противовирусной, противоопухолевой, иммуномодулирующей и радиопротекторной активностью. Интерфероны разного происхождения (человек, животные) имеют сходство по структуре и свойствам, однако они обладают видовой специфичностью. Активность интерферона частично сохраняется при его использовании по нисходящей линии, например человек-мышь, но не наоборот.

Интерферон появляется в сыворотке крови людей и животных при вирусных инфекциях и введении интерферогена. Образование интерферона идет параллельно размножению вируса. Практически все вирусы чувствительны к действию интерферона, однако степень чувствительности зависит от вида и даже штамма вируса.

Действие интерферона на вирус не является прямым, оно проявляется на стадии внутриклеточной репликации вируса, на этапе трансляции. Интерферон не влияет на адсорбцию и внедрение вируса в клетку, его действие проявляется через несколько часов после введения или индукции в организме. Интерферон не проникает в клетки, а взаимодействует с мембранными рецепторами клетки. Через внутриклеточный сигнал 3'5' — цАМФ информация передается от мемб-

раны к ДНК. Происходит активация генов, которые кодируют ферменты с прямым противовирусным действием (протеинкиназа, 2'5'-олигонуклеотидсинтетаза), вызывающие блокаду синтеза белков и деградацию вирусной мРНК. У интерферона II типа (γ -интерферон) антивирусный эффект связан с повышением внутриклеточного содержания окиси азота, а общемодулирующее действие обусловлено усилением экспрессии антигенов гистосовместимости классов I и II, активаций Т-лимфоцитов и макрофагов, а также клеток, не связанных непосредственно с иммунными механизмами (ЕК-клеток, гранулоцитов и пр.).

Синтез интерферона у теплокровных происходит в ответ на проникновение вирусов, бактерий, простейших, а также под влиянием некоторых химических веществ (альбумина, гормонов, витаминов, антибиотиков и пр.). Кроме того, существует большое количество высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, объединенных по их способности вызывать синтез эндогенного интерферона. В группу синтетических индукторов интерферона входят низкомолекулярные ароматические углеводороды и высокомолекулярные полимеры (поли А : поли У, поли Г : поли Ц, поли И : поли Ц), а в группу природных индукторов — низкомолекулярные полифенолы (производные госсипола) и высокомолекулярные полимеры (двухспиральная РНК).

Интерферон подавляет размножение не только вирусов, но и других возбудителей с внутриклеточным паразитированием (некоторых видов бактерий, малярийного плазмодия, токсоплазм, риккетсий и пр.). Интерферон обладает также антитоксическими свойствами по отношению к экзо- и эндотоксину.

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

Интерферон усиливает антиинфекционный иммунитет, стимулирует или подавляет (в зависимости от дозы и времени введения) образование антител, формирование ГЗТ и активирует эффекторное звено клеточного иммунитета. Это действие интерферона обеспечивается разнообразием биологических свойств, которыми он обладает. Интерферон подавляет внутриклеточное размножение многих видов вирусов, бактерий и простейших, активирует В-, Т-клетки, макрофаги, ЕК-клетки, К-клетки, усиливает интерферогенез (прайминг-эффект), усиливает синтез и действие других цитокинов, изменяет (преимущественно усиливает) экспрессию клеточных рецепторов и оказывает антипролиферативное действие на клетки.

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

Многообразие биологических эффектов, которые вызывает интерферон, зависит от его гетерогенности. Отдельные разновидности интерферона обладают противоположными иммунобиологическими свойствами.

В практике здравоохранения появляются все новые виды интерферона, в том числе препараты, полученные генно-инженерным способом. Рекомбинантный интерферон отличается от интерферона природного происхождения. Более широкий спектр иммуномодулирующего действия естественного интерферона частично зависит от присутствия в препаратах сопутствующих цитокинов, которые образуются из моноцитов, лимфоцитов и других клеток крови в процессе их культивирования с интерферогеном. Возможно, терапевтический эффект, который наблюдается при использовании естественного интерферона для лечения инфекций, в том числе и вирусных, во многом зависит от свойств сопутствующих цитокинов. Лечебное действие интерферона при бактериальных инфекциях зависит от вида инфекции, локализации инфекционного процесса и пути введения препарата.

10.5. Эффекторные медиаторы

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

Для других групп патологических состояний также существуют свои характерные цитокины: при онкологических нарушениях — ФНО α - β , ЛТ β , при гематологических — МГ-КСФ, М-КСФ, Г-КСФ и пр. Следует однако отметить, что при любом виде патологии могут происходить изменения в системе других цитокинов.

Эффекторные медиаторы имеют физико-химическое сходство, но отличаются по биологическим свойствам. Образование эффекторных медиаторов клетками является активным процессом. При взаимодействии специфического антигена с рецепторами Т-эффекторов происходит образование комплекса, ферментная переработка этого комплекса, синтез РНК и перемещение клетки по стадиям жизненного цикла $G_0 \rightarrow G_1 \rightarrow S$ (синтез ДНК). Лимфокины синтезируются преимущественно в G_1 периоде и в начале S-периода. Для образования большинства медиаторов необходимо присутствие вспомогательных клеток, представляющих антиген Т-клеткам. Вероятно, для каждого медиатора существует своя стадия активации клетки-продуцента. Вместе с тем, неизвестно, может ли одна и та же клетка вырабатывать несколько видов эффекторных медиаторов или для каждого лимфокина существует своя субпопуляция клеток. Эффекторные лимфокины не являются антигенспецифическими. Они образуются под влиянием специфического антигена, но для их биологического действия не требуется присутствия этого антигена. Медиаторы обладают антигенными свойствами. Участки молекулы медиатора, определяющие ее способность взаимодействовать с клеткой-мишенью, отличаются от участков, характеризующих ее антигенность.

Эффекторные медиаторы имеют преимущественно гликопротеидную природу. Клетки-мишени, на которые действует медиатор, имеют особые рецепторы

(акцепторы). Биологическая активность макрофагальных акцепторов зависит от их углеводных групп: активность акцепторов для МИФ — от L-фукозы, для фактора агрегации — от L-фукозы и D-галактозы, для хемотаксического фактора — от L-фукозы и L-рамнозы. Медиаторы вызывают глубокие изменения в клетках-мишенях: увеличивается активность мембранной аденилатциклазы, усиливается окисление глюкозы через гексозомонофосфатный шунт, уменьшается активность β -глюкуронидазы и кислой фосфатазы.

Вероятно, медиаторы не проникают внутрь клетки, их механизм действия связан с изменениями уровня цАМФ, соотношения цАМФ и цГМФ и активности вторичного посредника — аденилатциклазы, связанной с клеточной мембраной.

Одним из основных представителей этой группы лимфокинов является фактор торможения миграции макрофагов (МИФ). Предполагается, что биологическое значение этого медиатора заключается в ограничении распространения макрофагов, концентрации этих клеток в участках проникновения антигена.

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

10.6. Содержание цитокинов в норме и патологии. Цитокиноterapia

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

Цитокины в нормальных условиях действуют локально, в сыворотке крови и других биологических жидкостях (слезах, слюне, спинномозговой жидкости и пр.) появляются в незначительных количествах (пг/мл). Недостаточное образование цитокинов наблюдается у недоношенных детей, часто и длительно страдающих вирусными заболеваниями. Глубокие нарушения синтеза цитокинов приводят к возникновению иммунодефицитов. Снижение активности цитокинов происходит с появлением ингибиторов клеточных рецепторов и аутоантител к цитокинам.

При многих видах патологии секреция цитокинов увеличивается, они могут появляться в общей циркуляции. Высокий уровень некоторых цитокинов, прежде всего провоспалительных, является неблагоприятным признаком. Вероятно, чрезмерная продукция отдельных цитокинов может быть причиной появления сопутствующей патологии или прогрессирования основного заболевания. В некоторых случаях имеется прямая зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов, тяжестью и длительностью заболевания.

Показано, что при некоторых заболеваниях высокий уровень цитокинов связан с появлением патологических форм медиаторов, например, кислотолабильного интерферона. Вероятно, этим частично можно объяснить положительный терапевтический эффект от введения интерферона больным с аллергией или интерлейкина-1 инфекционным больным, несмотря на то, что предшествующий уровень таких цитокинов у больных может быть высоким.

При инфекционном процессе концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) в крови может достигать сотни и даже тысячи пг/мл. Повышенное содержание цитокинов зарегистрировано при вирусных гепатитах, менингококковой инфекции, ВИЧ-инфекции и других инфекциях, а также при неинфекционных заболеваниях (онкологических, аллергических и др.). Важную роль в дисбалансе содержания цитокинов играет активность двух видов Т-хелперов (Тх1 и Тх2), которые образуют разные цитокины, обладающие антагонистическими свойствами.

Ярким примером высокой эффективности цитокинотерапии является многолетнее успешное применение различных видов интерферона. Разрабатываются и применяются препараты на основе других цитокинов (см. раздел 29.5). С успехом применяются разные лекарственные формы цитокинов: капли, мази, свечи и пр.

Одновременно развивается экстракорпоральная цитокинотерапия с использованием лимфокин-активированных клеток (ЛАК-клеток). Клетки, полученные у больного методом лейкофореza, культивируют с ИЛ-2, а затем вводят тому же пациенту внутривенно. В некоторых случаях, например при раке почки и меланоме, применяют сочетанное лечение, когда вместе с ЛАК-клетками вводят небольшие дозы ИЛ-2.

При культивировании клеток крови с моноклональными антителами к CD3 и цитокинами (γИФ, ИЛ-1, ИЛ-2) можно получать цитокин-индуцированные клетки-киллеры. Такие клетки, а также лимфоциты, выделенные из опухоли больного и активированные рекомбинантным ИЛ-2, обладают цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам.

11. СТАДИИ И ФАЗЫ РАЗВИТИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

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

Таблица 15

Стадии иммунного ответа	Клетки, участвующие в развитии стадии	Иммунологические процессы
Стадия индукции (афферентная стадия)	Макрофаги Дендритные клетки Клетки Лангерганса Антигенреактивные лимфоциты	Процессинг и презентация антигена
Иммунорегуляторная стадия (пролиферативная стадия)	Т-хелперы, Т- и В-клетки	Активация и взаимодействие иммунорегуляторных клеток. Пролиферация и дифференцировка клеток.
Эффекторная стадия (продуктивная стадия)	Т-киллеры, Т-эффекторы ГЗТ Плазматические клетки	Накопление и активация эффекторных клеток. Антителообразование
Иммунологическая память	Т- и В-клетки памяти	Накопление клеток памяти

11.1. Стадия индукции.

Процессинг и презентация антигена

Стадия индукции (афферентная стадия) включает момент поступления антигена в организм, процессинг антигена и его презентацию Т-клетками. В первые дни этой стадии наблюдается так называемая отрицательная селекция антигенспецифических Т-клеток, исчезновение из циркуляции таких клеток; в последующие сроки происходит положительная селекция клеток и их появление в общей циркуляции.

Любой инфекционный возбудитель представляет собой сложный антигенный комплекс, в состав которого может входить множество антигенных компонентов, каждый из которых вызывает «свой» иммунный ответ. Сравнительно простые бактериальные антигены, например, анатоксины, можно разделить на отдельные фракции, обладающие различной иммуногенностью и сенсибилизирующей активностью. Даже полипептидный антиген содержит отдельные доминантные пептиды, определяющие иммунный ответ к данному полипептиду. Таким образом, по существу иммунный ответ развивается не на микроб или микробный полипептид, а на отдельные пептиды, низкомолекулярные эпитопы возбудителя. Образование таких пептидов в организме происходит во вспомогательных клетках, способных к процессингу антигена.

Для развития иммунного ответа необходимо участие вспомогательных клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки и клетки Лангерганса. Вспомогательные клетки обеспечивают процессинг и презентацию антигена. Сущность процессинга заключается в ферментативной переработке антигена, пептидные детерминанты которого становятся доступными для распознавания их Т-клетками. В течение процессинга происходит восстановление дисульфидных связей, что позволяет развернуть белковую молекулу антигена.

Начальную стадию иммунного ответа, в течение которой происходит обработка антигенного материала, можно условно разделить на 3 этапа: эндоцитоз антигена (фагоцитоз, пиноцитоз), его расщепление (процессинг) и представление (презентация) антигена Т-клеткам.

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

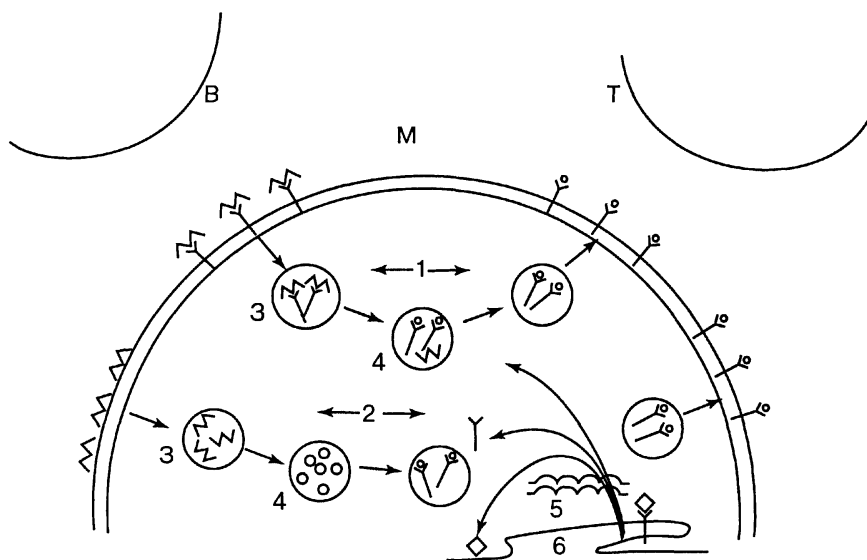


Рис. 4. Процессинг антигена.

В — В-клетка, Т — Т-клетка, М — макрофаг, дендритная клетка, $\leftarrow 1 \rightarrow$ — альтернативный путь процессинга, $\leftarrow 2 \rightarrow$ — классический путь процессинга, 3 — фагосомы, 4 — фаголизосома, 5 — аппарат Гольджи, 6 — эндоплазматический ретикулум, $\Lambda\Lambda$ — нативный антиген, о — процессированный антиген (пептид), Y — антиген гистосовместимости класса II, ◇ — его инвариантная цепь.

Вероятно, существует альтернативный путь процессинга антигена. Нами показано, что не только пептиды, но и нативный непротессированный антиген способен связываться с Ia-a, расположенными на поверхности вспомогательной клетки. Вероятно, такое связывание происходит за счет поверхностных детерминант молекулы антигена. После интернализации комплекса участки антигена, не связанные с Ia-a, подвергаются расщеплению. Одновременно может происходить образование комплексов из «глубоких» пептидов и Ia-a. Образовавшиеся комплексы экспрессируются на поверхности вспомогательной клетки.

Переработка антигена в макрофагах и экспрессия Ia-a на клетках являются процессами относительно независимыми. Макрофаги, содержащие Ia-a, и фагоцитирующие макрофаги не обязательно должны быть одними и теми же клетками. Расщепление антигена может происходить в одной клетке, а фрагменты антигена могут быть презентированы Ia-a другой клетки. Например, дендритные клетки могут представлять фрагменты антигена, образующиеся в макрофагах.

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

Вопрос строгой необходимости переработки антигена перед его представлением Т-клетками окончательно не решен. Имеются косвенные данные, что вспомогательные клетки способны представлять не только растворимый, но и корпускулярный антиген.

Молекулы класса II связывают пептиды, образующиеся из экзогенных антигенов в фаголизосоме, а молекулы класса I взаимодействуют с пептидами эндогенных антигенов на ретикулуме цитоплазмы клеток. Молекулы класса I и II имеют сходную структуру для связывания антигенных пептидов. Связывающая структура на молекуле гистосовместимости представлена в виде глубокой борозды с рядом карманов для взаимодействия с различными частями пептидной молекулы. У продуктов генов класса I пептид взаимодействует с двумя гипервариабельными доменами тяжелой цепи, а у антигенов класса II — с желобом, образованным α -спиралями двух цепей. Основное структурное различие между молекулами класса I и класса II заключается в строении карманов. У молекул класса I они закрыты с обоих концов, а у молекул класса II — открыты, при этом презентируемые пептиды имеют наружные участки, выступающие с двух сторон карманов. До взаимодействия антигена гистосовместимости с образующимися в клетке пептидами его желоб защищен инвариантной цепью.

Комплекс пептида с антигенами класса II получил название суперантигена. Антигенность такого комплекса во много раз выше по сравнению с активностью пептида и непротессированного нативного антигена. Весьма заманчива идея использовать такой суперантиген в качестве вакцины.

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

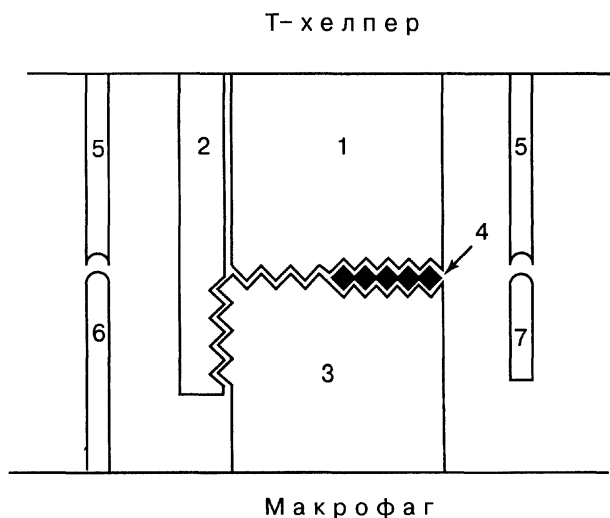


Рис. 5. Представление антигена Т-хелперам.

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

В презентации антигена могут участвовать основные группы вспомогательных клеток (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса), В-, Т-клетки, а также клетки, не относящиеся к разряду иммунокомпетентных клеток, например, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, тучные клетки и пр. Около 90% В-клеток и не более 12% неактивированных Т-клеток несут Ia-a. Ia-a на поверхности В-клеток распределены неравномерно, а на поверхности Т-клеток — диффузно. В течение иммунного ответа содержание Ia-a на В-клетках изменяется не столь значительно, как на Т-клетках.

Антигенное распознавание при непосредственном контакте вспомогательной клетки с Т-хелпером человека изображено на рис. 5. Кроме взаимодействия антигенспецифического рецептора Т-клетки с фрагментом антигена и HLA-DR антигеном необходимо, чтобы маркер CD4 клетки-хелпера связался с HLA-DR антигеном вспомогательной клетки, а ИЛ-1 (в свободном или в связанном состоянии) подействовал на Т-хелпер. Необходима также дополнительная костимуляция Т-хелперов, которая происходит через молекулы CD28 этих клеток и CD80/CD86 молекул вспомогательных клеток.

Дефект в презентации антигена может быть связан с усечением цитоплазматических доменов молекул класса II, отсутствием 10—12 аминокислот на С-конце α -цепи цитоплазматического домена. В-клетки способны узнавать непротессированный антиген. Роль рецепторов в этом случае могут выполнять низкоаффинные антитела, расположенные на поверхности В-клетки.

11.2. Стадия иммунорегуляции

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

Таблица 16

Участие Т-хелперов и их продуктов в антиинфекционном иммунитете

Т-хелперы	Цитокины	Участие в развитии иммунитета
Тх1	γИФ, ИЛ-2, 3, ФНОα, ГМ-КСФ	Внутриклеточные инфекции (вирусные инфекции, туберкулез, бруцеллез, проказа, листериоз и др.), лейшманиоз, кандидоз, риккетсиоз и др.
Тх2	ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ	Внеклеточные инфекции, вызванные стафилококками, нейссериями, микоплазмами, кишечными бактериями и др. Гельминтозы, боррелиозы.

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

11.3. Эффекторная стадия

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

Имеются существенные различия в характере иммунного ответа (гуморального или клеточного) при первичном и повторном контакте с антигеном. При первичном ответе на 3—6 день появляются антитела класса IgM, затем IgG -антитела, а на 15—21 день — антитела класса IgA. При вторичном ответе подъем уровня IgM незаметен, антителообразование начинается практически с резкого повышения концентрации IgG.

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

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

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

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

11.4. Фазы развития поствакцинального иммунитета

Иммунная реакция на введение вакцины развивается в три фазы. Эти фазы характерны как для образования антител, так и для формирования клеточного иммунитета. Первая, латентная фаза — интервал между введением антигена и появлением антител, цитотоксических клеток и эффекторов ГЗТ. Фаза продолжается в течение нескольких суток.

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

Фаза снижения иммунитета происходит сначала быстро, а затем медленно в течение нескольких лет или десятилетий. Уровень антител классов IgM и IgA падает быстрее, чем титры антител класса IgG. Чем быстрее снижается иммунитет, тем чаще необходимо вводить бустерные дозы вакцины для поддержания напряженного иммунитета.

12. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ

Приобретенный иммунитет имеет два уникальных признака: специфичность и иммунологическую память. Иммунологическая память отражает способность организма отвечать на повторный контакт с антигеном быстрой, сильней и длительней по сравнению с первичным ответом.

Вся вакцинопрофилактика основана на существовании феномена иммунологической памяти. Благодаря иммунологической памяти удастся искусственно формировать длительный, иногда пожизненный, антиинфекционный иммунитет. Знания о клеточных и молекулярных механизмах развития иммунологической памяти способствуют созданию наиболее эффективных вакцин.

К сожалению, достижения в изучении феномена иммунологической памяти крайне скромны, а круг исследователей, занимающихся изучением ее природы, очень мал. Считается, что главным элементом иммунологической памяти, являются клетки памяти, которые представляют собой длительно живущую популяцию антигенспецифических покоящихся клеток, готовых реагировать на повторное введение антигена. Клетки памяти образуются из так называемых наивных клеток. Это клетки, которые еще не встречались с антигеном и не обладают антигенной специфичностью. Различают В-клетки памяти и Т-клетки памяти. Иммунологическая память, особенно память Т-лимфоцитов, очень стойкая.

В-клетки памяти образуются в зародышевых центрах лимфатических узлов, селезенки и лимфоидных бляшках кишечника (рис. 6). Наивные В-клетки при встрече с антигеном, расположенным на фолликулярных дендритных клетках, превращаются в антителообразующие клетки или в В-клетки памяти. Презентация антигена может происходить без предварительной внутриклеточной его переработки. Для В-клеток памяти характерным является наличие IgG или IgA и высокая экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2. В популяции В-клеток, несущих IgM, клеток памяти практически нет. При поступлении в кровь В-клетки памяти рециркулируют и накапливаются в костном мозге.

Природа Т-клеток памяти менее изучена. Неизвестно, являются ли Т-клеток памяти долгоживущей популяцией антигенспецифических эффекторных клеток или это особая популяция клеток, обладающих высокоаффинными антиген-распознающими рецепторами. Возможно наивные клетки превращаются в Т-клетки памяти разными путями.

Существует две субпопуляции наивных Т-клеток: Т CD4⁺ и CD8⁺ клетки. Наивные CD4⁺ могут трансформироваться в Тх1 и Тх2. В процессе перехода наивных клеток в Т-клетки памяти наиболее сильные изменения происходят в клеточном маркере CD45, который обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки при формировании антигенраспознающего комплекса. Наивные клетки, несущие CD45RA (мол. м. 220 кД), превращаются в клетки памяти с низкомолекулярной изоформой CD45RO (мол. м. 180 кД). Эти изменения происходят под влиянием антигена. Не исключается возможность обратной реверсии, перехода CD45RO⁺ клеток в

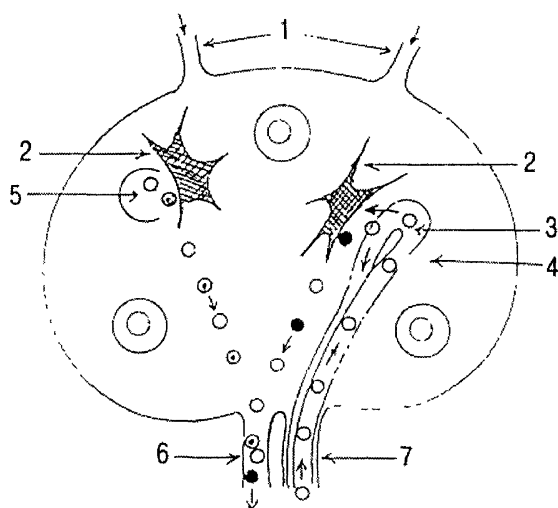


Рис. 6. Образование клеток иммунологической памяти в лимфатическом узле.

1 — афферентный лимфатический сосуд, 2 — дендритная клетка, 3 — венулы с высоким эндотелием, 4 — паракортикальная зона, 5 — зародышевый центр, 6 — эфферентный лимфатический сосуд, 7 — кровеносный сосуд, о — наивная клетка, ⊙ — В-клетка памяти, ● — Т-клетка памяти.

CD45RA⁺ клетки, сохраняющие свойства клеток памяти, без участия антигена. В клетках памяти по сравнению с наивными клетками содержится больше ингибитора апоптоза Bcl-2 и антигенов ГКГ класса II.

Различия между наивными клетками и клетками памяти преимущественно функциональные. В отличие от наивных клеток клетки памяти активируются при более низких концентрациях антигена, наивные клетки хорошо отвечают на неспецифические митогены, аутологичные и аллогенные клетки. Клетки памяти вырабатывают более широкий спектр цитокинов, обладают выраженной способностью прикрепляться к сосудистому эндотелию при взаимодействии с антигеном. Основные различия между наивными Т-клетками и Т-клетками памяти представлены в табл. 17.

Таблица 17

Основные различия между наивными Т-клетками и Т-клетками памяти

Признаки	Наивные Т-клетки	Т-клетки памяти
CD 45 RA	+++	—
CD 45 R0	—	+++
CD 44	+	+++
CD 2	++	+++
LFA-1	++	+++
LFA-2	+	++
L-селектин	+++	+
Bcl-2	+	+++
Антигены гистосовместимости класса II	—	+

Окончание табл. 17

Признаки	Наивные Т-клетки	Т-клетки памяти
Клеточный цикл	G_0	G_1
Частота встречаемости	10^{-5}	10^{-3}
Пролиферация под влиянием антигена	—	+++
Пролиферация под влиянием неспецифических митогенов	++++	+
Способность прикрепляться к эндотелию	+	++++
Способность к образованию цитокинов под влиянием митогенов:		
ИЛ-2	++++	++
ИЛ-3	+	++++
ИЛ-4	+	++++
ИЛ-6	—	++++
γИФ	+	++++

Антиген, введенный местно, фагоцитируется, расщепляется и презентруется вспомогательными клетками. Среди вспомогательных клеток существует определенная специализация, функцию антигенпрезентирующих клеток в коже выполняют клетки Лангерганса, в лимфатических узлах и селезенке — дендритные клетки, в кишечнике — М-клетки и т.д.

На модели контактной аллергии показано, что клетки Лангерганса после попадания аллергена в кожу могут мигрировать в регионарные лимфатические узлы и превращаться в дендритные клетки. У животных иммунологическая память появляется только в том случае, если участок кожи, куда был введен аллерген, остается интактным в течение 5—12 ч. Более раннее удаление ткани с аллергеном препятствует развитию иммунологической памяти.

Для проникновения наивных клеток в лимфоидные органы имеют значение L-селектин и LFA-1, а для контакта с антигенпрезентирующими клетками — LFA-2 и CD2. Наивные Т-клетки попадают в тимусзависимые зоны лимфоидных органов (паракортикальная зона лимфатических узлов и параартериолярная ткань селезенки) не через лимфатические сосуды, а через вены с высокими эндотелиальными клетками. Здесь они контактируют с дендритными клетками, представляющими им пептиды антигена в комплексе с антигенами гистосовместимости классов I и II. Костимулятором на поверхности вспомогательных клеток является маркер B7 из суперсемейства иммуноглобулинов, а на поверхности наивных клеток — CD 28.

Процент клеток, которые становятся клетками памяти, крайне мал. Их частота встречаемости составляет 10^{-3} из числа Т-клеток. В лимфатических узлах клетки памяти остаются в течение 18—20 часов, а затем покидают их через эфферентные лимфатические сосуды. Если наивная клетка не находит на поверхности дендритных клеток соответствующий пептид, она уносится в общую циркуляцию с током оттекающей лимфы. Факторы, влияющие на формирование клеток памяти, точно не установлены. На мышах «knockout» показано, что для накопления клеток памяти не требуется присутствия ИЛ-2, ИЛ-4 или γИФ,

которые, как известно, необходимы для активации и пролиферации наивных Т-клеток.

Клетки памяти находятся на стадии G1 клеточного цикла, т.е. они вышли из стадии покоя G0 и готовы к быстрому превращению в эффекторные клетки при очередном контакте с антигеном. Вероятно, переход клеток памяти в состояние длительной иммунологической памяти происходит из-за прекращения активации антигенспецифических рецепторов клеток. Без антигенной стимуляции клетки памяти существуют как неделяющаяся субпопуляция клеток. Слабая пролиферация хотя и возможна, но происходит, вероятно, под влиянием неспецифических раздражителей.

Клетки памяти способны рециркулировать в кровеносной и лимфатической системах, обеспечивая эндогенный надзор и защиту организма от проникновения чужеродных веществ. Клетки памяти постоянно присутствуют в лимфоидных органах и костном мозге (последнее характерно для В-клеток памяти). Они редко оседают в других тканях, так как содержат незначительное количество L-селектина, который обеспечивает адгезию клеток в ткани.

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

Вопрос о необходимости постоянного присутствия антигена в организме для формирования длительной иммунологической памяти не решен. Иммунные В-клетки в условиях адаптивного переноса быстро исчезают из организма животных, в присутствии антигена они сохраняются более года. Для увеличения срока жизни клеток и поддержания экспрессии ингибитора апоптоза Bcl необходим повторный контакт клеток с антигеном.

Некоторые возбудители инфекционных болезней длительно персистируют в организме. Меченый антиген присутствует в течение нескольких месяцев на вспомогательных клетках. Предполагается, что дендритные клетки могут быть своеобразным складом, где антиген сохраняется в виде комплекса антиген-антитело и расходуется по мере необходимости. Вместе с тем, при наличии длительной иммунологической памяти антиген в организме не обнаруживается обычными методами.

По нашему мнению, антигены гистосовместимости классов I и II являются универсальными рецепторами для нативных антигенов и выполняют роль хранилищ антигенной информации в организме.

После фагоцитоза и расщепления экзогенного антигена образующиеся пептиды взаимодействуют с антигенами гистосовместимости классов I и II. Связывание антигенного пептида происходит в антигенсвязывающей щели, которая образована α -спиральными структурами доменов, β -слой образует дно щели (рис. 7). Комплекс антигенов гистосовместимости с пептидом очень стойкий, он

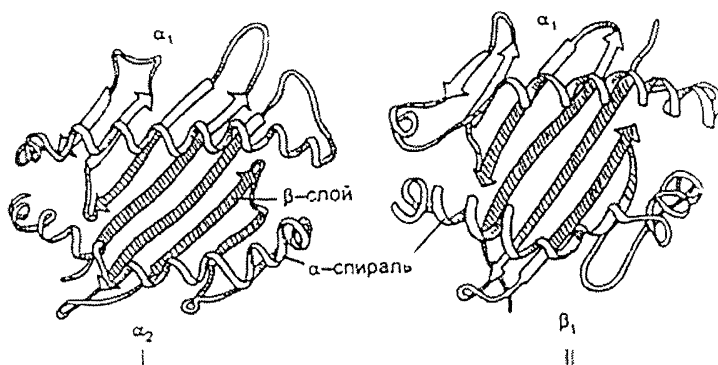


Рис. 7. Антигенсвязывающая щель молекул ГКГ I и II классов.

I — щель у молекул ГКГ класса I, II — щель у молекул ГКГ класса II.

Темные плоские полосы — β -слой, образующий дно щели, спиралевидные структуры — α -спирали, формирующие стенки щели, домены — α_1 , α_2 и β_1 .

расположен в узкой щели и защищен от действия ферментов. Пептид антигена нельзя обнаружить с помощью антител, он распознается лишь единичными наивными клетками.

Антигенраспознающие щели находятся в гипервариабельных участках молекул гистосовместимости. Продукты генов ГКГ обладают выраженным полиморфизмом, обусловленным мутацией, рекомбинацией и конверсией этих генов. Благодаря этому существует множество аллельных форм молекул гистосовместимости, отличающихся по конфигурации и структуре антигенсвязывающих щелей.

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

Таким образом, иммунологическая память связана с клетками памяти, которые рециркулируют во всех тканях организма, где есть кровеносные сосуды, и выполняют по существу функцию эффекторных клеток. Они не исчерпывают полностью понятие иммунологической памяти. Иммунологическая память находится не только в клетках памяти, но и в антигенпредставляющих клетках, несущих комплекс пептида с антигенами гистосовместимости. Такой комплекс, по нашему мнению, является главным инструментом создания иммунологической памяти. Он концентрируется преимущественно на дендритных клетках в участках лимфоидной ткани, где происходит превращение наивных клеток в клетки памяти. Именно здесь находится информация об антигене и здесь формируется иммунологическая память. Значение комплексов как носителей антигенной информации не ограничивается территорией вспомогательных клеток. Вероятно, комплексы могут слущиваться с поверхности вспомогательных клеток и циркулировать в организме, поддерживая процесс формирования иммунологической памяти.

13. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУНИТЕТА

13.1. Особенности развития иммунитета у плода

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

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

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

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

Такая передача антител является активным процессом, связанным со способностью плацентарных клеток поглощать и транспортировать белковые молекулы без их деградации. Механизм переноса IgG носит селективный характер, так как IgA, IgD, IgE не передаются от матери плоду. Полупериод катаболизма материнских антител составляет 21 день.

13.2. Формирование иммунитета в постнатальном периоде

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

Таблица 18

**Свойства и содержание основных классов иммуноглобулинов
в крови детей и взрослых**

Тип иммуноглобулина	Молекулярная масса (кД)	Способность проникать через плаценту	Количество Ig в крови (г/л)			
			при рождении	7–10 недель	1–3 года	у взрослых
IgM	900	—	0,2	0,2	1,0	0,5—1,9
IgG	150	+	11,7	11,5	8,4	8—16,8
IgA	170	—	0	0,1	0,7	1,4—4,2
IgE	200	—	0	0,1	0,15	1,2

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

Образование IgA у новорожденного начинается в двухнедельном возрасте, а продукция IgG — в одномесечном возрасте. IgG материнского происхождения подвергается расщеплению. Его уровень снижается в 3—6 месячном возрасте ребенка, что приводит к физиологической гипогаммаглобулинемии (табл. 18).

Активный синтез IgE начинается в раннем грудном возрасте, слабое повышение уровня IgE продолжается до десятилетнего возраста.

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

Антитела матери, способные вызывать болезни новорожденных

Антитела	Болезни новорожденных
Анти-иммуноглобулины	Неонатальная гипоглобулинемия
Антилейкоцитарные антитела	Неонатальная нейтрофилопения
Волчаночный фактор	Неонатальная волчанка
Антитромбоцитарные антитела	Неонатальная тромбоцитопения
Стимулятор щитовидной железы	Неонатальный гипертиреозидизм
Антирезусные антитела	Гемолитическая болезнь новорожденных
Антитиреоидные антитела	Кретинизм

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

При прохождении плода по родовым путям бактерии впервые проникают в его ротовую полость, первоначальная микрофлора представлена лактобацил-

лами, энтеробактериями, коринебактериями, стафилококками и микрококками, через 2—7 дней она замещается на бактерии, обитающие в ротовой полости матери и персонала родильного отделения. Дыхательные пути у новорожденного обычно стерильны и колонизируются в течение 2—3 суток жизни.

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

В желудке здорового человека бактерий практически нет, верхние отделы тонкой кишки слабо заселены микроорганизмами, мощный резервуар бактерий находится в нижних отделах тонкой кишки и в толстой кишке.

Нормальная микрофлора, особенно бифидобактерии и лактобациллы, проявляют выраженный антагонизм, направленный против патогенных видов бактерий. Кроме того, резидентная микрофлора играет большую роль в различных метаболических процессах, в обеспечении организма человека ионами Fe^{2+} , Ca^{2+} , витаминами К, Д и многими витаминами группы В.

В онтогенезе человека для иммунной системы существует 5 критических периодов. Наиболее опасные две первые стадии. Первая стадия совпадает с периодом рождения, когда на организм обрушивается огромное количество антигенов. Для этой стадии характерна сниженная резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре и некоторым вирусам, например, вирусу герпеса, цитомегаловирусу и пр. У новорожденных IgA в крови отсутствует, что обусловлено, вероятно, слабым развитием местного иммунитета. В пятидневном возрасте происходит первый перекрест в содержании форменных элементов крови с увеличением процентного содержания лимфоцитов.

Вторая стадия соответствует 3—6 месяцам жизни ребенка, когда происходит ослабление иммунитета в связи с падением концентрации материнских антител. При большинстве инфекций происходит преимущественно синтез антител класса IgM, у которого нет надежной иммунологической памяти.

У детей раннего возраста сохраняется дефицит секреторных IgA. Количество естественных киллеров в крови значительно ниже, чем у взрослых. Имеется недостаток интерферона и других цитокинов. Наиболее частой причиной легочных заболеваний в раннем детском возрасте являются респираторный синцитиальный вирус и вирус парагриппа.

Третий критический период соответствует второму году жизни ребенка. Синтез антител переключается с IgM на IgG. Появляются В-клетки, синтезирующие субклассы IgG1 и IgG3, а затем IgG2 и IgG4. Увеличивается уровень IgA. Дети по-прежнему чувствительны к респираторным вирусным инфекциям, появляются иммунокомплексные, аутоиммунные и атопические заболевания.

В четвертом периоде (4—6-й годы жизни) происходит второй перекрест в содержании форменных элементов крови, уменьшается относительное число лимфоцитов. Уровень IgG и IgM соответствует содержанию этих иммуноглобулинов у взрослых, концентрация IgA увеличивается почти в 2 раза. У отдельных детей появляются хронические пневмонии, пиелонефрит, гломерулонефрит.

Пятый критический период (подростковый) наступает у девочек в 12—13 лет, у мальчиков — в 14—15 лет. Увеличивается число аллергических болезней, обостряются хронические воспалительные заболевания. В этот период можно достичь максимальных титров антител на вакцинацию.

Присутствие антител у новорожденных затрудняет проведение ранней вакцинации. Антитела снижают иммуногенную активность антигенов, специфический IgG нейтрализует живой вакцинный вирус и препятствует его репликации, которая необходима для развития иммунитета. В связи с этим коревая и паротитная вакцины вводятся детям не ранее годовалого возраста. Механизм действия материнских антител на формирование поствакцинального иммунитета заключается не только в инаktivации вводимых антигенов, но и в подавлении образования антител у плода по принципу «обратной связи». Кроме того, новорожденные получают материнские антитела, преимущественно секреторные IgA, с грудным молоком, которые способны создавать местный иммунитет в кишечном тракте ко многим возбудителям кишечных инфекций.

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

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

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

Кроме выраженных иммунодефицитных состояний существует множество переходных форм иммуносупрессии. Иммунодепрессия может быть результатом иммунодефицита или усиления супрессорных механизмов иммунного процесса. Такого рода супрессия возникает при индукции некоторых видов толерантности, конкуренции антигенов и т. п.

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

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

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

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

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

13.3. Иммуитет у пожилых лиц

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

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

Инволюция тимуса начинается уже в период полового созревания. Недостаточность тимуса отражается на дифференцировке Т-клеток и их способности заселять лимфоидные органы, пролиферировать под влиянием специфических и неспецифических стимулов, выполнять иммунорегуляторные и эффекторные функции. Все это создает предрасположенность к инфекционным и онкологическим заболеваниям. Следует однако отметить, что даже в стареющем организме сохраняется определенная степень влияния тимуса на функции иммунокомпетентных клеток. Возрастные изменения касаются прежде всего клеточного иммунитета. После 70 лет уровень предшествующей ГЗТ к туберкулину, кандину, трихофитину и другим антигенам, к которым у большинства людей имеет-ся ГЗТ, уменьшается в 2—3 раза. К 80-ти годам появляется прямая зависимость

между спектром специфичностей такой ГЗТ и продолжительностью жизни. Смертность выше у стариков, не дающих реакций ГЗТ на эти виды антигенов.

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

На фоне подавления клеточного иммунитета и умеренного снижения гуморального иммунитета при старении происходит усиленное образование аутоантител. С возрастом расширяется спектр аутоантител, появляются аутоантитела новых специфичностей и различного рода аутоиммунные расстройства (ревматоидный артрит, тиреоидит и др.).

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

14. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунологическая толерантность — индуцированное антигеном специфическое подавление иммунного ответа. Толерантность может быть полной или частичной, может приобретать форму иммунного отклонения, когда происходит супрессия повышенной чувствительности замедленного типа и образования антител класса IgG₂ без значительного нарушения синтеза антител класса IgG₁. Одной из разновидностей расщепленной толерантности является толерантность, вызванная только одним эпитопом антигенной молекулы с сохранением иммунного ответа к другим эпитопам. При толерантности синтез IgG подавляется сильнее, чем образование IgM. Высокоаффинные антитела более чувствительны к толерогенному действию антигена.

Толерогенные свойства у антигена усиливаются по мере уменьшения его молекулярного веса. Толерогенную фракцию антигена можно получить с помощью ультрацентрифугирования. Толерантность легче возникает в раннем возрасте, этому способствует недостаточная функциональная активность и незрелость клеток основных классов: макрофагов, Т- и В-клеток. Примером этого является иммунологическая толерантность, возникающая при трансплацентарном заражении плода вирусом гепатита В. Происходит негативная селекция (элиминация) незрелых Т-лимфоцитов, чувствительных к антигенам вируса гепатита В. В 90% случаев наблюдается персистенция вируса в организме хозяина и хроническое носительство. У взрослых персистенция вируса регистрируется в 10% случаев. Носительство представляет собой латентную форму заболевания, вирус не способен поддерживать инфекционный процесс, а макроорганизм не в состоянии его элиминировать.

Толерантность можно получать у иммунизированного организма, для этого требуются более высокие дозы антигена. Любые способы неспецифической иммунодепрессии способствуют возникновению толерантности. Даже антитела, образующиеся при введении толерогенной дозы антигена, облегчают развитие толерантности. Это, вероятно, связано с тем, что образующиеся комплексы антиген-антитело обладают выраженной способностью подавлять иммунный ответ. Толерантность возникает быстро (от нескольких часов до нескольких дней) и может продолжаться длительное время, особенно у взрослых особей.

Возникновение толерантности зависит от дозы антигена, способа его введения, свойств самого антигена и физиологического состояния организма. Для белковых антигенов в зависимости от вводимой дозы существует два вида толерантности (высоко- и низкозонная толерантность), которые реализуются на уровне Т-хелперов и В-клеток. У Т-независимых антигенов нет низкозонной толерантности. Способствует возникновению толерантности внутривенное введение антигена. Стойкая толерантность появляется при введении больших доз антигена, особенно гаптена, через рот, что необходимо учитывать при разработке пероральных вакцин.

Механизмы возникновения иммунологической толерантности достаточно разнообразны: делеция отдельных клонов иммунокомпетентных клеток, блокада клеточных рецепторов, нарушение конечной дифференцировки клеток без образования клеток памяти, блокада эффекторных клеток, усиленный синтез антиидиотипических антител и пр. Механизмы развития толерантности зависят от свойств антигена и формы возникающей толерантности. Возможность появления иммунологической толерантности необходимо учитывать при разработке новых вакцин и подборе оптимальных доз препарата. Любая белковая и полисахаридная вакцина способна индуцировать определенную степень иммунологической толерантности при условии антигенной перегрузки, при введении больших доз антигена и частого его введения. Это в меньшей степени относится к вирусным вакцинам.

Иммунодефициты и инфицирование тимуса способствуют возникновению иммунологической толерантности. Развитие толерантности можно ослабить или предупредить своевременной иммунотерапией, иммунизацией перекрестно реагирующими антигенами или применением адъювантов.

Иммунная система толерантна к собственным антигенам тканей и органов за исключением антигенов, физиологически изолированных от действия гуморальных и клеточных факторов иммунного ответа. При нарушении физиологического барьера развиваются аутоиммунные расстройства.

15. АЛЛЕРГИЯ

Аллергия — иммунологический способ повышенного реагирования, которое сопровождается повреждением ткани и воспалением. Степень сенсибилизации зависит от многих внешних и внутренних факторов организма. Одним из основных внутренних факторов является наследственность. Ее значение особенно велико для атопических форм аллергии. Усиление функции коры надпочечников снижает степень сенсибилизации, недостаточность — увеличивает. У неврастеников аллергия течет вяло и атипично. Проявления аллергии в раннем и старческом возрасте менее выражены по сравнению с остальным периодом жизни человека. На проявления аллергии влияют сезон года, климат, питание. Авитаминоз, особенно недостаточность аскорбиновой кислоты, ослабляет аллергическую реактивность.

Способностью вызывать аллергию обладают все виды микробов, вирусы, грибы, простейшие, гельминты. Живые возбудители заболеваний вызывают более выраженную сенсибилизацию по сравнению с убитыми возбудителями. Среди фракций микроорганизмов особое место занимают белки, хотя аллергию вызывают также полисахариды, липополисахариды и вещества, обладающие свойствами гаптенів. Следует подчеркнуть, что можно получить фракции, которые не обладают протективной активностью, но способны вызывать сенсибилизацию.

15.1. Стадии и виды аллергических реакций

Любую аллергическую реакцию независимо от механизмов ее развития можно разделить на 3 стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую. В иммунологической стадии происходит взаимодействие аллергена с антителами (свободно циркулирующими или фиксированными на клетках) или специфическими эффекторными Т-клетками. В патохимической стадии из клеток выделяются медиаторы аллергии и возникают биохимические изменения, которые сопровождаются угнетением дегидрогенеза, гипоксией и изменением показателей гликолиза. В патофизиологической стадии происходит изменение функций органов и тканей (нарушение кровообращения, падение артериального давления вплоть до коллапса, изменение физико-химических свойств крови, спазм гладкой мускулатуры бронхов и кишечной стенки с развитием приступов удушья и кишечной колики). Таким образом, аллергическая реакция проявляется в неспецифическом повреждении в результате вторичного ответа на специфический аллерген.

Все виды аллергии можно разделить условно на две основные группы (табл. 19): аллергия, вызванная антителами — повышенная чувствительность немедленного типа (ПЧНТ) и аллергия, возникновение которой зависит от присутст-

Таблица 19

**Характеристика повышенной чувствительности
немедленного и замедленного типов**

Признаки повышенной чувствительности	Типы повышенной чувствительности	
	немедленный	замедленный
Сроки развития местной аллергической реакции	В течение часа	Не ранее 5—6 ч
Макро- и микроскопическая картина местной реакции	Гиперемия, отек, полиморфноядерная инфильтрация	Гиперемия, уплотнение, мононуклеарная инфильтрация
Основные инфекционные аллергены	Белковые и полисахаридные аллергены, гельминты	Микробы, вирусы, грибы и их белковые фракции
Механизм эффекторной иммунологической реакции	Реакция аллергена с антителами	Реакция аллергена с сенсибилизированными Т-лимфоцитами
Антитела в сыворотке крови и их роль в механизмах развития реакции	Как правило, присутствуют и играют первостепенную роль	Могут присутствовать, но не играют существенной роли
Пассивный перенос	С помощью сыворотки крови	С помощью Т-клеток
Характерные реакции <i>in vitro</i> при действии аллергена	Дегрануляция базофилов, тучных клеток и альтерация нейтрофилов, агглютинация тромбоцитов, сокращение гладкомышечных и миокардиальных клеток	Торможение миграции макрофагов и лейкоцитов, бласттрансформация лимфоцитов, положительный хемотаксис клеток, цитотоксические реакции
Характерные реакции <i>in vivo</i> на введение аллергена	Немедленные реакции кожи и слизистой, анафилактический шок, феномен Артюса, реакция Овери, отек Квинке	Замедленные реакции кожи и слизистой, туберкулиновый шок, феномен Коха
Эффекторные медиаторы	Гистамин, серотонин, гепарин, ацетилхолин, медленнореагирующая субстанция и пр.	Кожно-реактивный фактор, фактор проницаемости, факторы торможения миграции макрофагов и лейкоцитов, митогенный и хемотаксический факторы, лимфотоксин и пр.
Специфическая гипосенсибилизация	Эффективна	Менее эффективна

вия в организме сенсибилизированных эффекторных лимфоцитов — повышенная чувствительность замедленного типа или гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Свойства антигена оказывают влияние на формирование вида аллергии. Корпускулярные аллергены (вирусы, бактерии, грибы) способствуют возникновению ГЗТ, в то время как растворимые аллергены вызывают преимущественно ПЧНТ. Микробные белки легче индуцируют ГЗТ, а полисахариды ПЧНТ. Дозы аллергена не играют существенной роли, однако отмечено, что малые дозы аллергена способны вызывать ГЗТ, а для возникновения ПЧНТ необходимы более высокие дозы аллергена. Между двумя видами аллергии существуют все-

ма сложные взаимоотношения. Сенсибилизация смесью живых микробов, вызывающих ГЗТ, и растворимых аллергенов, индуцирующих ПЧНТ, подавляет развитие ПЧНТ и почти не отражается на развитии ГЗТ. Вместе с тем, на фоне развившейся ПЧНТ значительно слабее проявляются признаки ГЗТ и, наоборот, сформировавшаяся ГЗТ препятствует развитию ПЧНТ.

Более подробная классификация аллергических реакций основана на иммунологических механизмах их возникновения (классификация по Кунсу). Она включает 4 типа аллергических реакций: анафилактические реакции, цитотоксические реакции, реакции, вызываемые иммунными комплексами и аллергические реакции замедленного типа.

15.2. Анафилактические (IgE-опосредованные) реакции

IgE-опосредованные аллергические реакции являются типичными реакциями немедленного типа, которые начинаются с взаимодействия аллергена с антителами, фиксированными на поверхности клеток (тучных клеток, базофилов). В результате такого взаимодействия происходит выделение из клеток целого ряда медиаторов, которые и вызывают признаки аллергической реакции.

Антитела, обеспечивающие развитие этого типа чувствительности, получили название реагинов, или кожно-сенсибилизирующих антител, относящихся к классу IgE. Молекула IgE построена по тому же принципу, как и молекулы других иммуноглобулинов. Она имеет две легкие и две тяжелые цепи, константную и переменную часть. Главной особенностью IgE является его способность фиксироваться на поверхности клетки с помощью Fc-фрагмента. IgE термолабилен, более чувствителен к действию редуцирующих факторов по сравнению с другими иммуноглобулинами. В развитии немедленной анафилактической аллергии принимают участие не только IgE, но и IgG, прежде всего субкласс IgG₄.

IgE — опосредованная аллергия наблюдается при заболеваниях, вызванных многоклеточными паразитами, при инвазии простейшими паразитами, при вирусных и бактериальных инфекциях. Признаки такой аллергии иногда появляются при дифтерии, крупозной пневмонии, кори, амебиазе, лямблиозе. В большинстве случаев наблюдается сочетание двух основных типов чувствительности с преобладанием ГЗТ. При гельминтозах развивается одна из разновидностей аллергии реагинового типа — кожная базофильная повышенная чувствительность. Высокий уровень IgE, выявляемый в некоторых случаях инфекционных заболеваний, нередко свидетельствует о сопутствующей аллергии к другим аллергенам, и в первую очередь, к лекарственным препаратам.

ПЧНТ иногда развивается при введении растворимых вакцин, например, анатоксинов. Подъем IgE нередко наблюдается при иммунизации АКДС-вакциной. Примерно у 40% детей с атопическими заболеваниями после введения АКДС-вакцины происходит повышение уровня специфических IgE к столбнячному и дифтерийному анатоксинам. Отмечено также, что АКДС-вакцина усиливает сенсибилизацию к другим немикробным аллергенам, например, к пыльце растений.

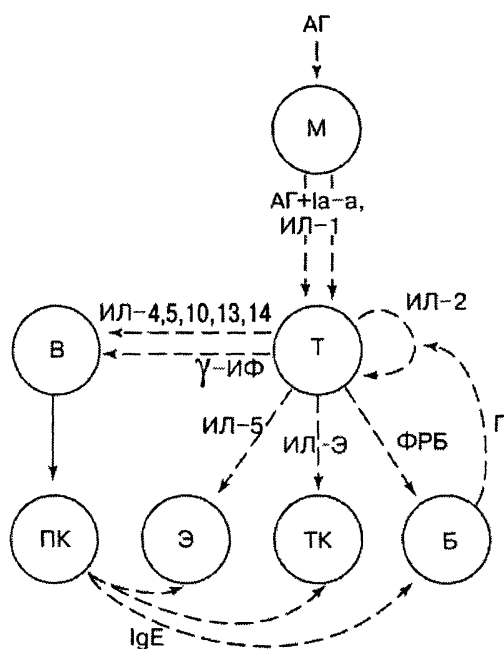


Рис. 8. Цитокиновая регуляция синтеза IgE.

АГ — антиген, АГ + Ia-a — комплекс фрагмента АГ с Ia-a, ИЛ — интерлейкин, ФРБ — фактор роста базофилов, Г — гистамин, М — макрофаг, В — В-клетка, Т — Т-клетка. ПК — плазматическая клетка, Э — эозинофил, ТК — тучная клетка, Б — базофил. Пунктир — действие растворимых факторов, ломаный пунктир — супрессия, линия — клеточное превращение.

Механизмы развития IgE-опосредованной аллергии недостаточно ясны. В ее основе лежит атопия, наследственная предрасположенность к усиленному образованию антител класса IgE, которое находится под сложным контролем клеток-хелперов и многочисленных цитокинов (рис. 8).

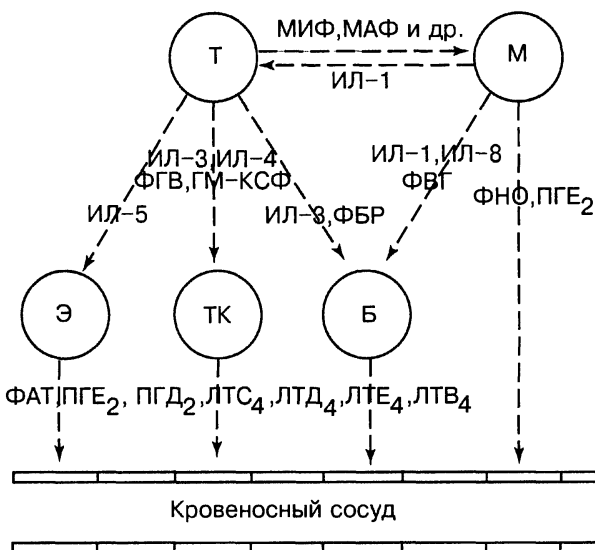
Таблица 20

Основные медиаторы аллергии немедленного типа

Название медиаторов	Основные источники	Действие
Медиаторы иммунного взаимодействия (ИЛ-1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 и др.)	Макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, фибробласты, нейтрофилы	Регуляция функции, дифференцировки и пролиферации клеток
Гистамин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Сокращение гладких мышц, усиление проницаемости сосудов
Серотонин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Сокращение гладких мышц
Простагландин E2	Макрофаги, тучные клетки, базофилы	Стимуляция выделения гистамина, усиление проницаемости сосудов, индукция гиперемии, отека, лихорадка
Лейкотриены C4, D4, E4	Эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги	Вазодилатация, усиление сосудистой проницаемости
Лейкотриен B4	Нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги	Хемотаксис нейтрофилов
Фактор активации тромбоцитов	Эозинофилы, базофилы, тучные клетки, макрофаги, эндотелиальные клетки	Эозинофильная инфильтрация, стимуляция выделения гистамина из базофилов
Эозинофильный хемотаксический фактор	Тучные клетки	Положительный хемотаксис эозинофилов
Кинины, брадикинин	Сыворотка крови, эндотелиальные клетки	Сокращение гладких мышц, усиление проницаемости сосудов

Рис. 9. Участие цитокинов в развитии аллергических реакций.

Т — Т-клетка, М — макрофаг, Э — эозинофил, ТК — тучная клетка, Б — базофил, ПГЕ₂, ПГД₂ — простагландины, LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTB₄ — лейкотриены, ФВГ — фактор выделения гистамина, ФАТ — фактор агрегации тромбоцитов, ФРБ — фактор роста базофилов, МИФ — фактор торможения миграции макрофагов, МАФ — фактор активации макрофагов, ГМ-КСФ — гранулоцит, макрофаг — колоние-стимулирующий фактор.



При этом нарушается регуляция продукции IgE и снижается способность к образованию антител типа IgM и IgG.

IgE, образуясь в избыточном количестве, фиксируется на поверхности клеток с помощью Fc-фрагмента. Основными клетками, взаимодействующими с IgE, являются тучные клетки, базофилы, эозинофилы, хотя макрофаги и даже лимфоциты также обладают такой способностью.

При контакте клеток-носителей реагинов с аллергеном происходит выделение медиаторов немедленной аллергии, обеспечивающих развитие аллергических реакций (табл. 20).

В эффекторной стадии немедленной аллергической реакции важную роль играют белки острой фазы, простагландины и лейкотриены (рис. 9).

Для диагностики немедленной аллергии применяют кожные пробы, реакцию высвобождения гистамина из лейкоцитов крови (реакция Шелли), перенос гиперчувствительности с помощью сыворотки крови (проба Прауснитца—Кюстнера), радиоиммунный и иммуноферментный методы определения уровня общего IgE и специфических антител.

При внутрикожном введении аллергена в объеме 0,02 мл, скарификационной пробе или пробе уколом местная реакция появляется быстро, достигает максимума через 10—20 мин после инъекции аллергена. На месте инъекций появляются зудящие уртикарии и эритема. Реакция исчезает через 30—60 мин.

Общая анафилактическая реакция сопровождается понижением артериального давления, лейкопенией, замедленным свертыванием крови, сокращением гладких мышц.

IgE-опосредованная аллергия хорошо поддается иммунотерапии. Считается, что в механизме гипосенсибилизации при такой аллергии основную роль играют блокирующие антитела класса IgG, которые конкурируют с IgE за связывание аллергена.

15.3. Цитотоксические аллергические реакции

Цитотоксические реакции зависят от антител класса IgG или IgM. Антитела фиксируются на различных клетках, а при встрече с аллергеном и при участии комплемента возникает повреждение этих клеток. При другом виде цитотоксической реакции происходит предварительная фиксация на клетках не антител, а антигена. Многие бактериальные продукты обладают способностью взаимодействовать с поверхностью клетки. Действия соответствующих антител и комплемента ведут к гибели клеток. Таков механизм развития стрептококкового гломерулонефрита. Цитотоксический тип реакции наблюдается также при некоторых видах аутоиммунной патологии, когда микроб, имеющий общие антигены с тканью человека, вызывает образование антител, которые реагируют с соматической клеткой, вызывая ее гибель.

15.4. Реакции, вызываемые иммунными комплексами

Третий тип аллергических реакций связан с образованием иммунных комплексов. Комплексы из микробных или вирусных антигенов и циркулирующих антител типа IgG и реже IgM способны вызывать аллергические и аутоаллергические поражения. При этом происходит активация системы комплемента, стимуляция протеолитических процессов, выделение гистамина. Мелкие комплексы способны проникать в ткань, откладываться вокруг сосудов, на синовиальной оболочке суставов, базальной мембране почечного эпителия и т.п. Это приводит к развитию аллергического воспаления, выходу белков из крови, появлению кровоизлияний. Комплексы образуются при многих видах вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний (гепатите В, туберкулезе, лепре, бруцеллезе, стрептококковой и пневмококковой инфекциях, малярии, трипаносомозе, гельминтозах). Поражения носят местный (типа реакции Артюса) или общий (типа сывороточной болезни) характер.

Местная аллергическая реакция типа феномена Артюса развивается при избыточном содержании антител и большой концентрации антигена. Образующиеся микрокомплексы вызывают воспаление, а в отдельных случаях — кровоизлияния и некроз ткани.

Типичным примером болезни иммунных комплексов является сывороточная болезнь. Она развивается через 7—12 дней после введения антигена. Основными симптомами сывороточной болезни являются повышение температуры, кожные высыпания, появление припухлости и болезненности в суставах, иногда поражения сердца, почек, легких. В механизме развития сывороточной болезни основную роль играют преципитирующие антитела, относящиеся к классу IgG, особенно IgG₃, хотя не исключается возможность участия других видов антител, в том числе антител класса IgE.

15.5. Гиперчувствительность замедленного типа

ГЗТ развивается ко всем видам возбудителей независимо от их патогенности. Живые возбудители вызывают более выраженную ГЗТ. ГЗТ характерна прежде всего для хронических инфекций и инфекций с внутриклеточным паразитированием возбудителя. Особое значение она имеет при туберкулезе, бруцеллезе, лепре, сальмонеллезе, вирусных инфекциях, токсоплазмозе, листериозе, гистоплазмозе, лейшманиозе, кандидамикозе и гельминтозе. ГЗТ вызывают преимущественно белки и гликопротеины. Клеточная стенка микроба обладает более сильной сенсибилизирующей активностью по сравнению с внутриклеточными компонентами.

ГЗТ появляется через 3—5 дней после инфицирования или вакцинации. Она может длиться десятки лет, хотя во многих случаях носит кратковременный характер и протекает по типу транзиторной аллергии, когда с исчезновением ГЗТ появляются признаки немедленной аллергии.

При инфицировании или вакцинации любой антигенный материал, если его молекулярный вес не ниже 3000 Д, проникает через лимфатические сосуды в регионарные лимфатические узлы. Помимо воспалительной реакции, связанной с присутствием возбудителя, в регионарных узлах возникают изменения ткани и клеток, характерные для формирования иммунитета и повышенной чувствительности.

Процессы пролиферации и дифференцировки клеток, участвующих в развитии ГЗТ, находятся под контролем тимуса. Этот контроль осуществляется непосредственно во время внутритимусного прохождения клеток, а затем с помощью медиаторов. Гипофункция тимуса ослабляет развитие ГЗТ. У новорожденных детей с аплазией тимуса нарушено формирование ГЗТ, хотя сохраняется способность вырабатывать антитела к отдельным видам антигенов. Такие новорожденные подвержены частым инфекционным заболеваниям.

В развитии ГЗТ участвует весь набор клеток, характерных для иммунного ответа: макрофаги, клетки памяти, хелперы, эффекторы (табл. 21).

Макрофаги участвуют в процессах фагоцитоза, переработки антигенного материала и представления фрагментов антигена регуляторным и эффекторным Т-клеткам. В качестве вспомогательных клеток, представляющих антиген Т-клетки, могут выступать дендритные клетки, клетки Лангерганса, В-клетки и даже клетки, не относящиеся к классу иммунокомпетентных клеток. К последним относятся эндотелиальные клетки сосудов. Их способность представлять антиген играет существенную роль при местных реакциях ГЗТ и зависит от присутствия на поверхности клеток антигенов гистосовместимости I и II классов.

Таблица 21

Характеристика иммунокомпетентных клеток при ГЗТ

Признаки	Клетки памяти	Т-эффекторы
Продолжительность жизни	Долгоживущие	Долгоживущие
Место скопления	Кровь, грудной проток, лимфоузлы	Лимфоузлы, селезенка

Окончание табл. 21

Признаки	Клетки памяти	Т-эффекторы
Размеры лимфоцитов	Малые лимфоциты	Средние и малые лимфоциты
Способность к циркуляции	Ярко выражена	Слабо выражена
Способность к пролиферации	Выражена	Слабо выражена
Чувствительность к облучению	Высокая	Низкая

К регуляторным клеткам ГЗТ относятся Т-хелперы 1-го типа (Тх1), контролирующие клеточный иммунитет (рис. 10). Стимуляция ГЗТ и клеточного иммунитета происходит через активацию CD4 Тх1, которые секретируют γ ИФ, ИЛ-2, ФНО α , - β , ГМ-КСФ, в то время как образование антител и гуморальный иммунитет зависят от Тх2, вырабатывающих ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ.

К клеткам-эффекторам ГЗТ относятся преимущественно Т-лимфоциты, обладающие способностью вырабатывать растворимые медиаторы. Клетки-эффекторы образуются в ранние сроки сенсибилизации и способны реагировать на антиген при вторичном его попадании в организм. Для представления антигена клеткам-эффекторам необходимы вспомогательные клетки, несущие антигены гистосовместимости. Клетками-эффекторам ГЗТ могут быть не только Т-клетки. В-клетки и макрофаги, вырабатывающие медиаторы воспаления, также участвуют в проявлениях ГЗТ. Эффекторные медиаторы относятся к группе неспецифических факторов. Типичным представителем эффекторных медиаторов ГЗТ является МИФ (фактор торможения миграции макрофагов).

Цитокины обладают местным действием, они редко поступают в общий кровоток, лишь при большой антигенной нагрузке и выраженной патологии некоторые цитокины, на-

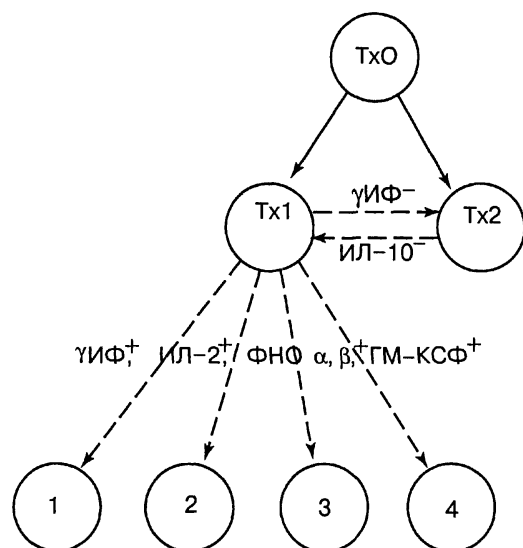


Рис. 10. Регуляция ПЧЗТ и клеточного иммунитета с помощью Тх1. Непрерывная линия — клеточные превращения, прерывистая линия — действие цитокинов. Знак «минус» означает ингибирующее действие, знак «плюс» — стимулирующее действие. 1 — макрофаг, 2 — лимфоцит, 3 — гранулоцит, 4 — гемопоэтическая клетка.

пример ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др., могут появляться в крови. При искусственном введении цитокинов они быстро элиминируются из организма.

ГЗТ является одним из признаков клеточного иммунитета, она участвует в формировании антиинфекционного, противоопухолевого, трансплантационного иммунитета и в развитии контактной гиперчувствительности (контактного дерматита).

ГЗТ направлена на инактивацию и удаление из организма собственных клеток, измененных под влиянием микробов, мутагенных факторов и других химических или биологических веществ.

Экстракты, приготовленные из участков кожи с реакциями ГЗТ или регионарных лимфатических узлов, обладают способностью вызывать типичные признаки ГЗТ при их местном введении несенсибилизированным реципиентам, что зависит, вероятно, от присутствия в экстрактах смеси различных цитокинов.

Низкомолекулярная фракция (мол. масса меньше 10 кД) экстракта лейкоцитов крови лиц с ГЗТ к туберкулину, кандидину, стафилококку и другим микробным антигенам обладает иммуностимулирующим эффектом. Такой препарат, названный Н. Lawrence (1955) «фактором переноса», выгодно отличается от других лечебных биологических препаратов, он не обладает антигенными свойствами, не вызывает воспалительных реакций, аллергию или образование антител.

Имеется большой опыт применения таких препаратов для иммунотерапии инфекционных заболеваний. Хороший лечебный эффект наблюдается при грибковых заболеваниях, бактериальных инфекциях (лепра, туберкулез) и вирусных заболеваниях (герпес, вирусный гепатит, опоясывающий лишай, склерозирующий панэнцефалит, цитомегаловирусная инфекция и др.). Несмотря на то, что способность «фактора переноса» индуцировать ГЗТ не доказана, препараты такого типа применяются в ряде стран (Россия, Чехия, Германия, Китай) для иммунотерапии многих патологических состояний (хронические инфекции, онкологические заболевания, иммунодефициты и пр.), при которых наблюдается ослабление ГЗТ и клеточного иммунитета.

Основным методом диагностики ГЗТ в клинике являются внутрикожные пробы. Аллерген в объеме 0,1 мл вводят строго внутрикожно. Объем аллергена следует уменьшить до 0,05 мл и даже 0,02 мл в тех случаях, где предполагается наличие немедленной аллергии, или использовать аллерген, выявляющий преимущественно этот вид аллергии.

Реакция ГЗТ на внутрикожное введение аллергена начинается не ранее 6 ч после инъекции и достигает максимума через 24—48 ч. Реакция сопровождается гиперемией, уплотнением, а иногда кровоизлияниями и некрозом кожи. Клеточные изменения носят двухфазный характер. Через 2—3 ч после инъекции наблюдается небольшая инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами. Это ранняя неспецифическая реакция. Через 5—6 ч количество полиморфноядерных лейкоцитов уменьшается, а в периваскулярной области появляются мононуклеарные клетки. Через 8 ч начинается вторая волна полиморфноядерной инфильтрации, более интенсивная, чем первая. Через 24 ч полиморфноядерная инфильтрация уменьшается, гранулоциты уходят из периваскулярной области, а вокруг сосудов остаются преимущественно мононуклеары, которые продол-

жают увеличиваться в количестве до 48 ч. Через 24—48 ч гистологическая картина приобретает характерный вид с периваскулярной муфтообразной инфильтрацией мононуклеарными клетками. При умеренных реакциях количество таких клеток достигает 90% по отношению к общему числу клеток инфильтрата.

Большинство клеток инфильтрата при местных реакциях ГЗТ имеют гематогенное происхождение. Мононуклеарный инфильтрат образуется за счет моноцитов и лимфоцитов. Количество моноцитов в инфильтрате может достигать 2/3 всех инфильтрировавших клеток. Через 72 ч инфильтрат состоит из макрофагов, базофилов и Т-лимфоцитов. В-клеток и плазматических клеток в эту стадию очень мало.

Большую роль в механизмах повреждения ткани имеют нарушения кровообращения и проницаемости сосудистой стенки. Проницаемость сосудов увеличивается сразу же после инъекции аллергена (неспецифическая реакция), но через 30 мин возвращается к норме. Через 5 ч появляется вторая волна усиления проницаемости, которая исчезает лишь к 72 ч.

Два пика нарушения проницаемости сосудов предшествуют двум фазам полиморфноядерной инфильтрации при туберкулиновой реакции. При местных реакциях ГЗТ может наблюдаться небольшой отек ткани, хотя он и не является характерным признаком ГЗТ. Более выраженный отек в ранние сроки развития замедленной реакции может быть проявлением немедленного компонента аллергии, который накладывается на ГЗТ.

При реакциях ГЗТ происходит экстра- и интраваскулярное отложение фибриногена и превращение его в фибрин. Возникновение некроза при реакциях ГЗТ можно объяснить нарушением кровообращения вследствие сдавления кровеносных сосудов околососудистым инфильтратом и цитотоксическим действием иммунных лимфоцитов на клетки, фиксировавшие на своей поверхности антиген.

При поступлении большого количества антигена в общий кровоток возникает общая реакция, так называемый туберкулиновый шок. Реакция появляется через несколько часов и продолжается не более суток. Реакция сопровождается частым поверхностным дыханием, головной болью, ознобом. Появляется тошнота, рвота, иногда крапивница. В печени, селезенке, надпочечниках, кишечнике возникают застой и кровоизлияния, в некоторых случаях наблюдается поражение суставов. Изменение температуры тела зависит от тяжести шока. При шоке средней тяжести температура повышается на 2—3°C и остается на таком уровне в течение нескольких часов. В некоторых случаях температура сначала поднимается, затем падает. При тяжелых шоках происходит только падение температуры (на несколько градусов), появляются осложнения со стороны почек и центральной нервной системы.

Процесс мононуклеарной инфильтрации складывается из неспецифического прилипания клеток к сосудистому эндотелию, контакта антигена с sensibilizированными клетками, проникновения клеток через эндотелий в ткань, новой волны образования лимфокинов и притока в очаг воспаления лимфоцитов и макрофагов.

Через 48 ч после инъекции антигена количество лимфоцитов от общего числа клеток инфильтрата колеблется в пределах от 55 до 90% в зависимости от

вида антигена. Несмотря на сравнительно высокое число лимфоидных клеток, участвующих в местной реакции, лишь 1—4% из них являются специфически сенсibilизированными к антигену. Этого количества сенсibilизированных клеток, однако, достаточно для запуска местной реакции. При контакте клеток с антигеном происходит активная секреция растворимых медиаторов, которые и обуславливают появление макро- и микроскопических признаков реакции ГЗТ. Хемотаксические факторы вызывают приток новых порций мононуклеарных клеток из кровеносных сосудов, митогенные факторы индуцируют пролиферацию лимфоцитов, факторы торможения миграции клеток, факторы адгезии и агрегации фиксируют клетки в очаге воспалений, лимфотоксин вызывает гибель клеток, несущих на поверхности антигенные детерминанты, кожно-реактивный фактор и факторы проницаемости обеспечивают развитие многих этапов воспалительного процесса.

При местных реакциях ГЗТ моноциты крови и макрофаги местного происхождения составляют 10% от общего числа клеток инфильтрата. Макрофаги инактивируют, перерабатывают корпускулярный антиген и передают его клеткам-эффекторам. Макрофаги являются основными клетками-мишенями для лимфокинов и сами способны продуцировать медиаторы.

Кроме лимфоцитов и макрофагов, в состав клеточного инфильтрата входят базофилы, эозинофилы и нейтрофилы. Полиморфноядерные лейкоциты составляют 5—20% всех клеток инфильтрата 48-часовой реакции, количество базофилов — около 3%. При базофильной ГЗТ наблюдается интенсивная инфильтрация базофилами поверхностных слоев кожи, в более глубоких слоях преобладают мононуклеарные клетки. Предполагается, что механизм миграции базофилов в очаг местной реакции связан с выделением из лимфоцитов специального лимфокина, вызывающего направленный хемотаксис базофилов. Инфильтрат местной реакции приобретает эозинофильный характер при введении паразитарных антигенов.

Мастоциты, располагающиеся в участках местных реакций ГЗТ, существенно не влияют на развитие воспаления. В некоторых случаях при местных реакциях ГЗТ появляются плазматические клетки, что, вероятно, свидетельствует о присоединении немедленного компонента реакции с образованием циркулирующих антител к вводимому антигену. Система антител и комплемента не играет существенной роли в развитии местных реакций ГЗТ.

Для лабораторной диагностики ГЗТ очень часто используют клеточные реакции *in vitro*, в частности, реакцию бласттрансформации лимфоцитов и реакцию торможения миграции лейкоцитов. Реакции возникают под влиянием специфических антигенов (аллергенов), которые могут иметь не только растворимую, но и корпускулярную форму.

Бласттрансформацию лимфоцитов вызывают митогенные факторы, выделяющиеся из эффекторных лимфоцитов при действии аллергена. Реакция носит каскадный характер и зависит от последовательного действия аллергена и митогенных факторов. Следует иметь в виду, что многие микробные продукты (эндотоксины, лизаты микробов) могут быть естественными митогенами для лимфоцитов и вызывают реакцию бласттрансформации клеток без предшествующей их сенсibilизации.

Для диагностики ГЗТ в клинике часто используют реакцию торможения миграции лейкоцитов, в эксперименте — реакцию торможения миграции макрофагов. В первом случае из крови получают взвесь лейкоцитов, к которой добавляют специфический аллерген. При ГЗТ лейкоциты в присутствии аллергена замедляют свое движение. Эффект подавления этого движения возникает под влиянием растворимого фактора торможения миграции лейкоцитов, который, как предполагается, является эстеразой. В качестве клеточных реакций, характеризующих ГЗТ, используются также реакции хемотаксиса различных клеток (фибробластов, нейтрофилов, эозинофилов) и цитотоксические реакции.

Для диагностики аллергии *in vivo* или *in vitro* применяют аллергены, сырьем которых являются одноклеточные и многоклеточные организмы и продукты их метаболизма. К группе инфекционных аллергенов относятся препараты, приготовленные не только из возбудителей инфекционных заболеваний, но и из непатогенной микрофлоры. В качестве коммерческих бактериальных аллергенов используются инактивированные корпускулярные взвеси возбудителя, лизаты культур, отдельные фракции, выделенные из бактерий, супернатанты 5—6 сутокочного выращивания микроорганизмов.

Гипосенсибилизация специфическим антигеном на фоне развившейся ГЗТ недостаточно эффективна и вызывает лишь временное ослабление ГЗТ. Основные механизмы развития различных видов толерантности при ГЗТ связаны с подавлением клонов Т-клеток, принимающих участие в формировании или проявлениях ГЗТ.

ГЗТ значительно труднее поддается супрессии по сравнению с немедленной аллергией. Несмотря на длинный список биологических препаратов и химических веществ, подавляющих в той или иной мере развитие ГЗТ, достаточно эффективных средств супрессии этого вида чувствительности не существует.

Влияние биологических, химических и физических агентов на развитие ГЗТ

Обеспечивают, усиливают или ускоряют развитие ГЗТ	Подавляют или замедляют развитие ГЗТ
Клетки памяти, хелперы, эффекторы и их медиаторы	Антисыворотки к медиаторам воспаления
Антигены гистосовместимости	Антиидиотипические антитела
Тироксин	Антисыворотки к антигенам гистосовместимости
Инсулин	Антилимфоцитарная сыворотка
Адьюванты	Алкилирующие агенты (циклофосфан и др.) Аналоги пурина и пиримидина (6-меркаптопурин, азотиоприн и пр.) Аналоги фолиевой кислоты (аминоптерин, метотрексат и пр.) Ингибиторы протеаз (Σ-аминокапроновая кислота и др.) Гормоны, ферменты, медиаторы (кортизон, АКТГ, гонадотропин, прогестерон, гормон роста, эстроген, протеазы, гистамин) Облучение, онкологические заболевания, тимэктомия и др.

Специфичность ГЗТ и специфичность ПЧНТ могут быть различными. Т-клетки при ГЗТ и В-клетки при образовании антител распознают не одни и те же антигенные детерминанты. Предполагается, что специфичность ПЧЗТ шире, чем специфичность процесса образования антител. Денатурированный белок сохраняет способность вызывать ГЗТ, но теряет способность соединяться с антителами. Такой белок не вызывает продукцию антител, но стимулирует развитие ГЗТ к нативному и денатурированному антигену. Во многих случаях причиной возникающей ГЗТ является не чистый аллерген, а конъюгат, содержащий гаптен и носитель. Специфичность такой ГЗТ тройная, она направлена против гаптена, его носителя и участка соединения гаптена с носителем.

Генетическая регуляция ГЗТ может осуществляться на уровне отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток (Т-эффекторов, Т-амплифайеров, клеток памяти, макрофагов). В связи с этим генетический дефект развития ГЗТ может проявляться на любой стадии иммунного ответа (стадии антигенного распознавания, стадии образования регуляторных факторов и их действия на клетки-мишени, эффекторной стадии и др.). Конкретным материалом, обеспечивающим генетическую рестрикцию клеточного взаимодействия при ГЗТ, являются продукты генов гистосовместимости I и II классов.

В заключение следует отметить, что аллергия в своей общебиологической основе — явление защитного характера, однако во многих случаях гиперергические реакции сопровождаются значительным повреждением ткани и являются крайне нежелательными для организма. Аллергия является одной из основных причин возникновения поствакцинальных осложнений, в механизмах развития которых принимают участие все типы повышенной чувствительности. При первом типе наблюдаются анафилактические реакции, отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь и распространенная эритема. При третьем типе возникают сильные местные аллергические реакции на введение вакцин, синдром сывороточной болезни, рецидивирующая крапивница, мультиформная эритема, системный васкулит, тромбопеническая пурпура.

При смешанных типах наблюдаются различные нозологические формы аллергических осложнений, включая аллергосепсис Висслера—Фанкони, инфекционный неспецифический полиартрит, острый миокардит, гломерулонефрит.

16. ВИДЫ АНТИИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

16.1. Антибактериальный иммунитет

Для антибактериального иммунитета имеет значение уровень циркулирующих антител, комплемента и функциональное состояние лейкоцитов. Дефекты синтеза антител класса IgG, особенно IgG1 и IgG3, C3 компонента комплемента и способности лейкоцитов к завершённому фагоцитозу значительно усиливают риск заболевания бактериальными инфекциями. Антитела в сочетании с комплементом могут оказывать прямое повреждающее действие на бактерии. Особенно чувствительна к литическому действию антител внешняя липидная оболочка грамотрицательных бактерий. Доля участия гуморальных и клеточных факторов в развитии антибактериального иммунитета зависит от конкретного вида инфекции.

Специфический иммунитет против инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями (пневмококками, стрептококками группы А, инкапсулированными менингококками, *Klebsiellae*, *E. coli*), зависит прежде всего от титра антител против макромолекул клеточной капсулы, преимущественно против капсулярного полисахарида. У грамотрицательных бактерий хорошим иммуногеном является соматический полисахарид.

Усиление фагоцитоза в процессе формирования антибактериального иммунитета возникает благодаря:

- 1) опсонизации бактерий антителами с последующим взаимодействием антител с Fc-рецепторами макрофагов,
- 2) нейтрализации антифагоцитарных веществ возбудителя, например, М-белка стрептококка или капсулярных субстанций многих видов бактерий,
- 3) нейтрализации веществ, которые секретируются некоторыми видами бактерий и предотвращают скопление макрофагов в местах проникновения возбудителя,
- 4) опсонизации самого фагоцита.

Первостепенную роль в иммунитете к бактериям, образующим экзотоксин, играют антитоксины, нейтрализующие токсин и препятствующие повреждению ткани. Антитоксический иммунитет развивается при столбняке, ботулизме, газовой гангрене, дифтерии и других инфекциях. О высокой эффективности антитоксинов в антиинфекционной защите свидетельствует большая практика использования антитоксических сывороток для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Вместе с тем напряжённый антитоксический иммунитет сам по себе не всегда обеспечивает полную защиту и не предотвращает бактерионосительство.

Описано 3 способа действия антитоксина:

1. Прямая реакция антител с группами, ответственными за токсичность бактериального продукта.

2. Взаимодействие антитоксина с рецепторными участками токсина, что препятствует фиксации токсина на специальных рецепторах клеток-мишеней.
3. Образование иммунного комплекса, ограничение проникновения токсина в ткань и активный фагоцитоз комплекса.

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

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

Многие возбудители и бактериальные препараты оказывают сильное неспецифическое действие на развитие специфического иммунитета к неродственным возбудителям. Коклюшные бактерии, БЦЖ, ППД, белок А, М-протеин, бактериальные пептидогликаны, липополисахариды и пр. действуют непосредственно на нормальные макрофаги, изменяя их функциональную активность (подвижность, фагоцитоз, адгезивные свойства и пр.). Многие возбудители инфекций и вакцины (*Myc. tuberculosis*, *B. pertussis*, *Cor. parvum*, БЦЖ, АКДС-вакцина и пр.) способны неспецифически стимулировать антителообразование, фагоцитоз, цитотоксические и другие реакции клеточного иммунитета. В некоторых случаях в зависимости от дозы и сроков поступления таких антигенов в организм может возникать супрессия иммунного ответа.

Некоторые бактериальные антигены неспецифически индуцируют выделение из нормальных макрофагов веществ, подобных медиаторам. Природа этого феномена изучена недостаточно. Возможно, в механизме его возникновения играет роль предварительная естественная сенсibilизация бактериальными антигенами. Вероятно, неспецифическое действие на макрофаги является общим биологическим свойством бактериальных гликопротеидов, хотя это не исключает возможность получения специфической иммунологической реакции к этим антигенам. С другой стороны, некоторые микроорганизмы способны подавлять синтез и активность цитокинов. Механизм этого явления изучен слабо. Предполагается, что микробы связывают цитокины и тем самым ослабляют стимулирующее действие цитокинов на клетки иммунной системы.

16.2. Противовирусный иммунитет

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

В развитии противовирусного иммунитета участвуют гуморальные и клеточные факторы (рис. 11). Особенности противовирусного иммунитета обусловлены своеобразием строения и биологии вирусов. Иммунитет направлен на нейтрализацию и удаление из организма вируса, его антигенов и зараженных вирусом клеток.

В гуморальном противовирусном иммунитете первостепенное значение имеют вируснейтрализующие антитела, образующиеся на поверхностные антигены вируса. Антитела, направленные против внутренних структур вируса, менее эффективны. Кроме вируснейтрализующих антител в противовирусном иммунитете участвуют: антитела (преимущественно IgA), блокирующие взаимодействия вируса с клеточными рецепторами; комплемент-связывающие антитела; антитела, участвующие в антителозависимой цитотоксичности. К основным клеточным факторам противовирусного иммунитета относятся: специфические ци-

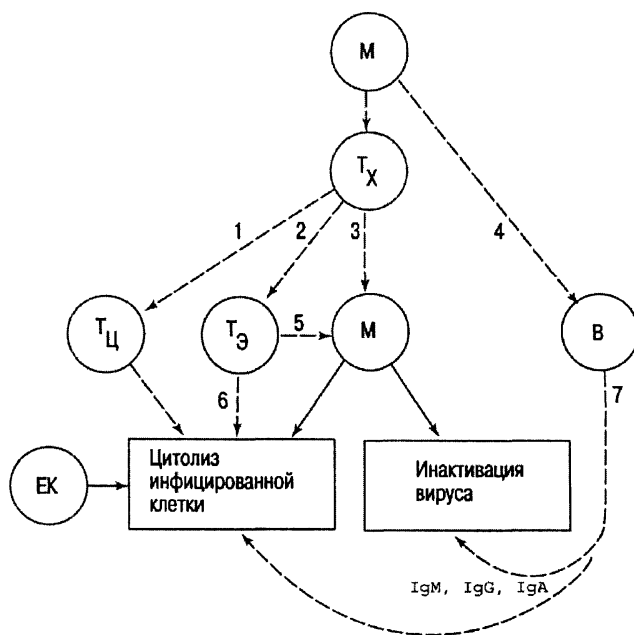


Рис. 11. Основные гуморальные и клеточные факторы в развитии противовирусного иммунитета.

T_H — Т-хелпер, T_C — цитотоксический Т-лимфоцит, T_E — Т-эффектор ГЗТ, M — макрофаг, B — В-клетка, EK — естественный киллер, 1, 2, 3 — хелперные факторы, 4 — презентация антигена, 5, 6 — эффекторные медиаторы, 7 — антитела.

Пунктир — действие растворимых факторов, линия — непосредственное действие клеток.

тотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы, ЕК-клетки, Т-эфффекторы замедленной гиперчувствительности, макрофаги.

Приобретенный противовирусный иммунитет, как и другие виды антиинфекционного иммунитета, начинает развиваться со стадии представления антигена Т-хелперам. Макрофаг или другая вспомогательная клетка представляет Т-хелперу комплекс, состоящий из фрагмента вирусного антигена и продукта гистосовместимости класса I или II. Напряженность противовирусного иммунитета зависит от уровня циркулирующих антител и образования цитотоксических лимфоцитов. Цитотоксические лимфоциты вызывают лизис инфицированных вирусом клеток после их активации комплексом вирусного антигена с продуктами ГКГ класса I.

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

Одна из них — нейтрализация вируса антителами. Такая нейтрализация препятствует рецепции вируса на клетке и проникновению его в клетку. Эффект нейтрализации усиливается в присутствии кофактора или комплемента, а также антиидиотипических антител, которые появляются на поздних сроках инфекции и связывают иммуноглобулиновые эпитопы комплекса, состоящего из вирусных частиц и антител. Опсонизация вирионов с помощью антител способствует фагоцитозу. Комплекс, состоящий из вирусных частиц и иммуноглобулина, связывается с поверхностью макрофага за счет его Fc-рецепторов. Интернализация комплекса в фагоцитарной вакуоле ведет обычно к гибели возбудителя.

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

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

Гуморальный иммунитет участвует в развитии противовирусной устойчивости при инфекциях, вызванных арбо-, энтеро-, риновирусами, которые обладают цитопатогенными свойствами. Антитела нейтрализуют вирус после гибели клеток-мишеней. Доказана обратная зависимость между заболеваемостью некоторыми инфекциями и титрами соответствующих противовирусных антител. О значении циркулирующих антител в противовирусном иммунитете свидетельст-

вует большой практический опыт применения иммуноглобулинов для пассивной иммунизации людей против кори, краснухи, клещевого энцефалита, бешенства, гепатита А и В.

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

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

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

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

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

Существенную роль в противовирусном приобретенном иммунитете играют Т-эффекторы ГЗТ. Эти клетки распознает вирусный антиген в ассоциации с антигенами гистосовместимости преимущественно класса II и выделяют медиаторы клеточного иммунитета. Среди медиаторов особое значение имеет лим-

фотоксин, вызывающий гибель инфицированных клеток-мишеней, и медиаторы, активирующие функцию макрофагов. Роль специфических клеточных факторов особенно важна при инфекциях, при которых вирус недоступен действию антител. Вирусы, поступившие в межклеточную жидкость, подвергаются нейтрализации с помощью антител, β -ингибиторов и температурной денатурации. Макрофаги фагоцитируют инфицированные вирусом живые и распадающиеся клетки. Одним из факторов противовирусного иммунитета является интерферон, который образуется в большом количестве в местах размножения вируса. Интерферон не оказывает прямого действия на вирус, он усиливает экспрессию антигенов гистосовместимости, вызывает специфическое торможение транскрипции вирусного генома и специфическое подавление трансляции вирусной мРНК, что препятствует накоплению вируса в клетке-мишени.

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

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

1. ДНК-содержащие вирусы и ретровирусы включаются в геном клеток и приобретают способность распространяться не только от клетки к клетке, но и по вертикали через потомство инфицированных клеток. Во многих случаях генетические изменения в клетках не столь значительны, чтобы вызвать экспрессию вирусного антигена в количестве, достаточном для индукции сильного иммунного ответа.
2. У некоторых видов вирусов (герпесвирусы, парамиксовирусы и др.) преобладает феномен межклеточной передачи возбудителя в монослое, когда вирус непосредственно переходит от клетки к клетке без появления выраженной вирусемии. В этом случае происходит слияние инфицированных клеток с образованием гигантских многоядерных клеток.
3. Вирусы могут размножаться в клетках, которые в норме находятся в условиях физиологической изоляции от действия иммунной системы.
4. Слабый иммунный ответ возникает в случаях недостаточности образования комплекса между протеинами вируса и антигенами гистосовместимости класса 1 или торможения транспорта этого комплекса на поверхностную мембрану клеток.
5. Вирусы могут выделять белки, имеющие сходство с рецепторами к цитокинам (интерферону, фактору некроза опухоли и др.) и блокирующие активность медиаторов иммунного ответа.

6. Некоторые растворимые вирусные молекулы блокируют активность антител, цитокинов и компонентов комплемента, предохраняя вирионы от разрушения.
7. Вследствие ошибок в синтезе вирусной ДНК могут появляться новые варианты антигенов, входящих в состав вириона. Например, изменения в структуре gp 120 ВИЧ ослабляет способность ранее синтезированных антител взаимодействовать с вирусом иммунодефицита.

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

16.3. Иммуитет при микозах

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

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

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

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

16.4. Иммуитет при протозойных инфекциях

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

Интенсивность иммунного ответа при протозойных инфекциях очень слабая, уровень циркулирующих антител поднимается медленно, эффективность антител, относящихся к классам IgM и IgG, недостаточна. В некоторых случаях антитела действуют на возбудитель лишь на определенной стадии его развития. Вследствие стадийности развития протозойных инфекций развивающийся иммунитет характеризуется сменой специфичности. Кроме антител, вызывающих гибель возбудителя, образуются антитела, индуцирующие его изменчивость. В результате этого иммунитет при протозойных инфекциях часто бывает нестерильным.

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

16.5. Иммунитет при гельминтозах

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

Антитела не оказывают прямого токсического влияния на паразит, их действие опосредованно через опсонизацию фагоцитов и активацию комплемента. Основным инструментом специфической защиты при гельминтозах является антителоопосредованная и комплементзависимая цитотоксичность. Антитела, преимущественно IgE и IgG₂, специфически взаимодействуют с антигенами поверхности паразита, а благодаря Fc-фрагментам вызывают адгезию клеток-киллеров, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, обладающих Fc-рецепторами. Ферменты активированных клеток, супероксид O₂ и фосфолипаза B вызывают разрушение паразита, а гистаминаза и фосфолипаза D нейтрализуют амины тучных клеток, подавляя развитие аллергических реакций.

Несмотря на развитие иммунных реакций, паразит способен длительное время сохраняться в организме. Это объясняется наличием у паразита антигенов, общих с антигенами хозяина, утратой паразитами рецепторов, обеспечивающих развитие эффекторных иммунных механизмов и сильными иммуносупрессивными свойствами гельминта. Это ведет к хронизации инфекции, создает риск возникновения других инфекций и онкологических заболеваний. Некоторые паразиты, например, шистосомы покрываются антигенами хозяина и тем самым избегают повреждений, вызываемых иммунными реакциями.

17. ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ИММУНИТЕТА

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

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

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

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

17.1. Неспецифическая резистентность и приобретенный иммунитет

Многообразие проявлений приобретенного противоиногозного иммунитета обусловлено с одной стороны полиморфизмом биологических свойств и антигенного состава возбудителя, а с другой стороны — сложными механизмами развития самого иммунитета. С точки зрения эволюции постоянно происходит совершенствование и усложнение взаимоотношений организма с возбудителями инфекционных заболеваний, постоянное «приспособление» возбудителя, направленное на то, чтобы избежать влияния многочисленных факторов иммунологической защиты хозяина.

Приобретенный противоиногозный иммунитет тесно связан с неспецифической резистентностью, основные механизмы которой являются эффекторными механизмами приобретенного иммунитета. Для формирования приобретенного иммунитета подключается сложная система иммунокомпетентных клеток, их растворимых факторов и циркулирующих антител. Эта система со-

здает высокую степень специфической резистентности. Она обеспечивает не только выздоровление, но и защиту против повторного заражения.

17.2. Естественный и искусственный иммунитет

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

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

При естественной иммунизации или введении живых и убитых вакцин организм отвечает на все виды антигенов, входящих в состав микроорганизмов. При иммунизации субъединичными или химическими вакцинами иммунитет менее полноценен, так как формируется под влиянием только отдельных антигенов, например столбнячного, дифтерийного анатоксинов, Ви-антигена, HBsAg и т.д. Таким образом, отличия поствакцинального иммунитета от постинфекционного зависят от особенностей вакцин. В идеале вакцина должна содержать все протективные антигены, которые входят в состав микроорганизмов, вызывающих заболевание. Такая вакцина активирует большое количество иммунокомпетентных клеток с различными видами специфичности, что обеспечивает формирование стойкого иммунитета.

17.3. Местный и общий иммунитет

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

Слизистые поверхности, включая поверхность желудочно-кишечного, респираторного и генитального трактов, являются основными воротами для внедрения возбудителей инфекционных болезней. Концепция формирования местного иммунитета и его влияния на общий иммунитет стимулировала разработку но-

вых вариантов вакцин, рассчитанных на их введение через нос, рот, прямую кишку. Появились новые понятия: «мукозальная система», «мукозальный иммунитет», «мукозальные вакцины» (см. разд. 34.3).

Мукозальная лимфоидная ткань (слизисто-ассоциированная лимфоидная ткань) существует в организованной и дисперсной форме. К первой форме относятся Пейеровы бляшки кишечника, бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань и отдельные мелкие лимфоидные образования слизистой различных органов (кишечника, легких, влагалища и др.)

В состав лимфоидных фолликулов входят клетки иммунной системы: В-, Т-клетки, макрофаги, эпителиальные клетки фолликулов (М-клетки). Последние наряду с макрофагами выполняют антигенпрезентирующую функцию. В lamina propria слизистой находятся отдельные В-, Т-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки и эозинофилы. Плазматические клетки содержат преимущественно IgA, а также IgG, IgM и IgE. Транспорт полимерных иммуноглобулинов IgA и IgM через эпителий слизистой происходит с помощью секреторного компонента. Особое значение в иммунитете слизистой играет IgA, он защищает слизистую путем: агглютинации бактерий, нейтрализации токсинов и вирусов, подавления адгезии и абсорбции антигена из просвета кишечника.

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

Оральное введение антигена в некоторых случаях сопровождается возникновением системной толерантности к данному антигену. Механизмы такой неответственности, которая касается как гуморальных, так и клеточных реакций, остаются слабо изученными (см. раздел 14).

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

В последнее время проводится интенсивное изучение особенностей иммунных реакций в отдельных участках кишечника, в мочевом пузыре, влагалище, матке. Многие лекарственные препараты, в том числе иммунобиологические (интерфероны, кипферон и пр.), вводятся в прямую кишку и влагалище. Показано, что слизистая влагалища содержит лимфоидные фолликулы и диффузно расположенные лимфоциты и макрофаги. В содержимом влагалища присутствуют

иммуноглобулины G и A и различные цитокины, поступающие из крови или образующиеся местно. Важную роль в поддержании постоянства среды играет микрофлора влагалища (стрептококки, стафилококки, некоторые грамотрицательные бактерии). Иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины и цитокины появляются в цервикальном канале и в полости матки при развитии в них воспалительных реакций.

17.4. Гуморальный и клеточный иммунитет

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

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

В механизмах развития противоинфекционного иммунитета участвуют многочисленные субпопуляции иммунокомпетентных клеток; связь между ними и их действие на другие клетки осуществляется с помощью растворимых медиаторов. Медиаторы иммунного ответа образуются не только в Т-, В-клетках и макрофагах, но и в клетках, не относящихся к группе иммунокомпетентных клеток. Медиаторы, секретируемые разными клетками, могут обладать сходными биологическими свойствами. Такое дублирование делает систему медиаторов более стабильной, недостаточность функции одного вида клеток может компенсироваться другими видами клеток. Медиаторы имеют широкое биологическое значение, влияя на пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток, которые не участвуют непосредственно в развитии иммунитета.

Особая роль в регуляции возникающего иммунитета принадлежит субпопуляциям лимфоцитам-хелперам 1 и 2. Первая группа клеток (Тх1) обеспечивает развитие клеточного иммунитета, вторая группа (Тх2) — гуморального иммунитета. Обе группы клеток функционируют одновременно, однако между ними существуют антагонистические отношения за счет медиаторов, которых они вы-

деляют. Примеры влияния некоторых цитокинов на развитие двух типов иммунитета указаны в таблице 22.

Таблица 22

Влияние цитокинов на развитие гуморального и клеточного иммунитета

Цитокины	И иммунитет	
	Гуморальный	Клеточный
ИЛ-1	+	+
ИЛ-2	+	+
ИЛ-3	–	+
ИЛ-4	+	–
ИЛ-6	+	+
ИЛ-10	+	–
ФНО	–	+
γИФ	+	+

Примечание. «+» — стимуляция; «–» — подавление или отсутствие эффекта.

В эффекторной стадии приобретенного клеточного иммунитета участвуют преимущественно два вида клеток:

- специфические Т-киллеры, вызывающие цитотоксические реакции,
- Т-лимфоциты — эффекторы ГЗТ, образующие многочисленные цитокины (интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли и пр.).

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

Для клеточного противоинфекционного иммунитета характерны такие признаки, как возможность переноса такого иммунитета с помощью лимфоидных клеток и невозможность его переноса с помощью сыворотки крови, увеличение антимикробной активности макрофагов и тесная связь с ГЗТ. ГЗТ, как правило, сопутствует клеточному иммунитету и играет существенную роль в его становлении. Местные реакции ГЗТ могут усиливать клеточный иммунитет, они ограничивают распространение и размножение возбудителей с помощью специфических и неспецифических механизмов.

Иные взаимоотношения складываются между антиинфекционным иммунитетом и немедленной аллергией. Последняя чаще всего выступает в качестве неблагоприятного фактора течения инфекционного заболевания.

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

В табл. 23 сделана попытка оценить участие клеточного и гуморального иммунитета в развитии защиты при некоторых инфекционных и паразитарных заболеваниях (максимальный удельный вес участия каждого вида иммунитета в общей защите оценен в таблице как +++). Конечно, такая оценка сложного анти-инфекционного иммунитета весьма относительна.

Таблица 23

**Участие двух типов иммунитета в развитии защиты
при инфекционных и паразитарных заболеваниях**

Инфекции	Клеточный иммунитет	Гуморальный иммунитет
Герпес	+	+
Краснуха	±	+++
Бешенство	±	++
Ветряная оспа	±	+++
Натуральная оспа	+	+++
Клещевой энцефалит	±	+++
Полиомиелит	±	+++
Гепатит А	±	++
Гепатит В	+	++
Грипп	+	+
Паротит	+	+++
Корь	+	+++
Столбняк	+	++
Дифтерия	+	++
Коклюш	++	+
Ботулизм	±	+
Газовая гангрена	±	+
Клебсиеллез	±	±
Стафилококковая инфекция	+	+
Стрептококковая инфекция	±	+
Пневмококковая инфекция	+	+
Менингококковая инфекция	±	++
Холера	±	++
Дизентерия	±	++
Сальмонеллез	+	++
Сифилис	+	+
Туберкулез	+++	±
Листериоз	++	+
Туляремия	+++	+
Бруцеллез	+++	±

Окончание табл. 23

Инфекции	Клеточный иммунитет	Гуморальный иммунитет
Лепра	+++	–
Чума	++	++
Криптококкоз	+	±
Бластомикоз	+	±
Гистоплазмоз	+	±
Кокцидиоидомикоз	++	±
Кандидоз	++	±
Малярия	±	+
Амебиаз	±	±
Лейшманиоз	+	±
Трипаносомоз	±	+
Токсоплазмоз	+	±
Аскаридоз	±	+
Эхинококкоз	±	+
Шистосомоз	±	+
Трихинеллез	+	±
Филяриатоз	+	±
Риккетсиоз	±	+
Коксиеллез	+	±

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

17.5. Иммунитет и гиперчувствительность замедленного типа

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

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

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

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

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

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

Об участии ГЗТ в противоинфекционном иммунитете свидетельствуют следующие данные:

1. У экспериментальных животных во многих случаях прослеживается прямая зависимость между степенью ГЗТ и их выживаемостью при заражении. Интенсивность кожных проб замедленного типа падает перед гибелью животного.
2. Недостаточность функции вилочковой железы и многие иммунодепрессивные препараты угнетают одновременно иммунитет и ГЗТ.
3. Сенсibilизация организма, протекающая по замедленному типу, как правило, облегчает течение инфекционного заболевания, за исключением случаев гиперергических реакций. Ареактивные формы туберкулеза и бруцеллеза, протекающие без сенсibilизации, отличаются хроническим течением и плохо поддаются лечению.

4. Способность вызывать иммунитет у некоторых видов вакцин, например, живой бруцеллезной вакцины, находится в прямой зависимости от их алергизирующего действия.
5. При ГЗТ происходит значительное усиление фагоцитарной активности лейкоцитов, а в участках реакции ГЗТ происходит задержка распространения возбудителя и его усиленная элиминация из организма.

Несмотря на тесную связь ГЗТ с противоинфекционным иммунитетом существуют доказательства относительной самостоятельности этих процессов.

1. Нет абсолютной зависимости противоинфекционной резистентности от ГЗТ при многих инфекциях.
2. После перенесенной инфекции происходит постепенное исчезновение ГЗТ при одновременном формировании противоинфекционной резистентности. Возможно существование клеточного иммунитета без ГЗТ и ГЗТ без иммунитета.
3. Десенсибилизация микробными антигенами может подавлять аллергию, не оказывая влияния на иммунитет.
4. Некоторые бактериальные препараты, вызывая противоинфекционный иммунитет, обладают слабой способностью индуцировать реакции ГЗТ.
5. Перенос животному ГЗТ к бактериальным антигенам с помощью клеток не всегда сопровождается усилением устойчивости реципиентов к заражению.
6. В проявлениях ГЗТ и клеточного иммунитета могут участвовать разные субпопуляции Т-лимфоцитов.
7. Туберкулин, широко применяемый для определения ГЗТ, не обладает способностью вызывать стойкий противотуберкулезный иммунитет. Следует, однако, отметить, что для получения или тестирования иммунитета и ГЗТ с целью изучения их взаимозависимости необходимо использовать идентичный антиген. Только в этом случае можно получить сопоставимые данные.
8. ГЗТ обладает более строгой специфичностью по сравнению с клеточно-опосредованным иммунитетом, при котором происходит усиление устойчивости ко многим неродственным возбудителям.

Эффлекторные механизмы развития ГЗТ и клеточного иммунитета также могут быть различными. Основным отличительным признаком ГЗТ является своеобразная кожная повышенная чувствительность к возбудителю или его продуктам, а основным признаком клеточного противоинфекционного иммунитета — наличие клеточной защиты против заражения. Можно предположить, что при ГЗТ из лимфоцитов под влиянием антигенов выделяются преимущественно медиаторы воспаления, а при клеточном иммунитете — лимфокины, активирующие макрофаги. Клеточный иммунитет может проявляться без признаков воспаления.

Следует отметить относительность таких понятий как клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, повышенная чувствительность замедленного и немедленного типов. В каждом из этих процессов участвуют клетки основных

Схема 2

Взаимоотношение аллергии с иммунитетом

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

типов: Т-, В-клетки и макрофаги. Вероятно, следует говорить об иммунологической функции этих клеток, а деление иммунологических реакций на различные типы — лишь удобная, но весьма относительная классификация этих реакций. На схеме 2 указана связь повышенной чувствительности с иммунитетом. Все 4 феномена, как видно, могут перекрывать друг друга и существовать одновременно. Возможны любые сочетания феноменов, поскольку они имеют общие свойства и каждый из них обладает своими характерными чертами, связанными с особенностями отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и их продуктов.

18. МЕТОДЫ ВАКЦИНАЦИИ

18.1. Внутрикожный, подкожный и внутримышечный методы введения вакцин

Основными воротами инфицирования и естественной иммунизации организма являются кожа, слизистая дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Иммунитет к любому возбудителю инфекционных заболеваний можно получить практически при любом способе вакцинации. При выборе метода введения вакцины учитываются такие факторы как ее безопасность, эффективность, экономичность, производительность, простота применения вакцины и психологический фактор (отсутствие неприятных ощущений и боли у пациента).

К парентеральным методам вакцинации относятся все способы введения антигена, минуя желудочно-кишечный тракт (накожный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный, аэрозольный). Методы с нарушением целостности кожи получили название деструктивных или чрезкожных методов. Процесс иммунизации начинается в местах инъекции антигена, который фагоцитируется и перерабатывается вспомогательными клетками (макрофагами, дендритными клетками и пр.), а затем представляется лимфоцитами. Антиген и клетки, примированные антигеном, могут проникать через лимфатические сосуды в грудной проток, а оттуда — в кровь. Они могут оседать в других лимфоидных и нелимфоидных органах, обеспечивая развитие общего иммунитета.

Большинство вакцин вводится подкожно, а сорбированные препараты — внутримышечно. При этих способах вакцинации создаются благоприятные условия для создания депо и проникновения антигена в регионарные и отдаленные лимфатические узлы. Объем вакцины при внутримышечном введении может превышать в 2—3 раза количество вакцины, вводимой подкожно.

Внутримышечное введение вакцин (верхний наружный квадрант ягодичной мышцы, передне-наружная область бедра) является основным способом иммунизации сорбированными препаратами. В этом случае местная реакция слабо выражена. У больных гемофилией из-за возможности кровотечения следует применять подкожный метод введения вакцин.

Подкожная вакцинация обычно используется для несорбированных вакцин. Вакцину вводят в подлопаточную область или в участок наружной поверхности плеча на уровне границы верхней и средней третей плеча. Реакции на вакцину при подкожном введении под лопатку менее выражены по сравнению с подкожным введением в другие участки тела. Растворимые вакцины сохраняются в подкожной клетчатке до 5 дней, а сорбированные препараты — до 1 мес и более.

Несмотря на широкое применение подкожного и внутримышечного методов они имеют ряд недостатков: возможность нарушения правил асептики, необходимость использования разовых шприцов, малая производительность и пр.

Внутрикожный метод применяется для введения БЦЖ вакцины. Вакцину вводят в область наружной поверхности плеча. Этот способ требует определенного навыка, вакцину вводят под давлением до появления «лимонной корочки». При неправильном введении БЦЖ вакцины существует опасность образования холодного абсцесса.

Накожный способ вакцинации, широко применяемый в свое время для профилактики оспы, используется главным образом для иммунизации живыми вакцинами против особо опасных инфекций (чума, туляремия, сибирская язва, бруцеллез, лихорадка Ку). Накожный метод позволяет максимально снизить реактогенность вакцины, однако нестандартность дозирования препарата и техники скарификации, а также малая производительность ограничивают сферу применения этого метода.

18.2. Безыгольный метод вакцинации

В 50-е годы в практике здравоохранения появился новый метод вакцинации — безыгольный. Метод используется для массовой иммунизации населения и вакцинации в войсковых частях. Преимуществом этого метода является высокая производительность, сниженная опасность переноса инфекций, экономичность, отсутствие болезненности и неприятных ощущений при инъекциях. Недостатки: возможность появления точечного кровотечения, более выраженные реакции на введение сорбированных препаратов за счет их задержки в верхних слоях кожи. Частота местных и общих реакций при таком введении препаратов не превышает частоту возникновения реакций при инъекции вакцины шприцем.

Инъекторы выпускаются различной конструкции, приспособленной для массовых прививочных компаний (1000—1500 инъекций в час) или для вакцинации ограниченных групп людей (50—100 инъекций в час). Инъекторы постоянно совершенствуются с целью повышения надежности, точности и удобства проведения вакцинации. Вместе с тем использование безыгольного инъектора не исключает полностью возможность передачи инъекций. В России широко применяется безыгольный инъектор БИ-ЗМ с протектором противoinфекционным ППН-2 до 0,5 см³.

18.3. Аэрозольный метод вакцинации

Методы вакцинации, не нарушающие естественные барьеры человека, лишены многих недостатков подкожного и внутримышечного способов введения вакцин. Проблема вакцинации аэрозольным методом стала интенсивно разрабатываться после публикации работ А.М. Безредки (1925), который выдвинул теорию местного иммунитета и считал, что вакцины необходимо вводить тем же путем, каким возбудители инфекционных заболеваний проникают в организм.

Местный иммунитет следует рассматривать в контексте с общим иммунитетом, местный иммунитет не может обеспечить достаточную степень защиты организма от инфекций. Для такой защиты необходимо формирование общей резистентности, хотя роль местного иммунитета в этой резистентности может быть значительной.

Аэрозольная (ингаляционная) иммунизация происходит при введении вакцин в виде аэрозолей, хотя закапывание вакцины в нос также сопровождается проникновением частиц вакцины в дыхательные пути. В научных целях иногда применяют конъюнктивальный метод, при котором антиген быстро поступает в носовую полость и с током воздуха — в легкие. При введении в нос убитых или химических вакцин приходится использовать концентрированные вакцины. Интраназальный метод применяется преимущественно с целью ревакцинации.

Слизистая дыхательного тракта в верхних частях покрыта многослойным цилиндрическим мерцательным эпителием, в нижних частях — двуслойным, однослойным цилиндрическим, а затем кубическим мерцательным эпителием. Бронхиолы выстланы плоскими клетками, лишенными ресничек. Общая площадь поверхности дыхания легких составляет у человека около 100 м². В межальвеолярных перегородках находятся лейкоциты и септальные клетки, которые обладают фагоцитарными свойствами и способностью проникать в альвеолы, превращаясь в альвеолярные макрофаги.

Кроме альвеолярных макрофагов иммунная система легких представлена клетками интерстициальной, соединительной ткани, бронхо-ассоциированными лимфоидными образованиями и многочисленными регионарными лимфатическими узлами. Макрофаги и дендритные клетки бронхо-ассоциированных образований расщепляют введенный антиген и представляют образовавшиеся пептиды в комплексе с антигенами гистосовместимости лимфоцитам. Вспомогательные клетки, контактировавшие с антигеном, могут мигрировать в лимфатические узлы, где продолжают выполнять антигенпрезентирующую функцию. Свободный антиген всасывается через лимфоидную систему в общую циркуляцию крови и, оседая в органах, запускает иммунизаторный процесс. При аэрозольной вакцинации развивается гуморальный и клеточный иммунитет. В секретах слизистой обнаруживается иммуноглобулин различных классов, прежде всего секреторный IgA, который имеет местное происхождение.

Величина частиц вакцины, вводимой аэрозолью, имеет существенное значение для развития иммунитета. Антиген действует на всем протяжении дыхательного пути, хотя высокодисперсные вакцины обладают более сильными иммуногенными свойствами. Основная масса вакцины оседает в дыхательных путях, лишь частицы диаметром не более 10 мкм проникают в альвеолы. Следует отметить, что с увеличением дисперсности аэрозольных вакцин увеличивается их реактогенность.

При аэрозольном введении вакцин начинают действовать механизмы механической защиты, препятствующие поступлению чужеродного материала в легкие: ускоренное оседание частиц на поверхность слизистой, действие мерцательного эпителия, выталкивающего частицы вакцин вместе со слизью, чихание и пр. Наряду с механической очисткой легких происходит инаktivация введенного материала и его ферментативное расщепление.

Аэрозольная вакцинация позволяет достичь повышенной устойчивости легких через короткий промежуток времени, что имеет немаловажное значение для профилактики респираторных инфекций. Аэрозольная вакцина попадает не только в легкие, но и частично в желудочно-кишечный тракт, это усиливает напряженность развивающегося иммунитета.

По эффективности аэрозольная иммунизация не уступает другим способам введения антигена, а в некоторых случаях даже превосходит их. Примечательно, что уровень сенсибилизации организма, достигаемый аэрозольной вакцинацией, не превышает степень повышенной чувствительности при других способах иммунизации. Поствакцинальные реакции развиваются вскоре после ингаляции или через 3—6 суток и носят преимущественно общий характер (повышение температуры, головная боль, общая слабость, боли в мышцах и суставах, тошнота, потеря аппетита).

При аэрозольной иммунизации можно получить иммунный ответ на любую вакцину (живую, убитую, химическую, жидкую, сухую). Более удобными являются вакцины сухие концентрированные с определенным фракционно-дисперсным составом. Для некоторых вакцин необходим наполнитель, который способствует диспергированию вакцин при их распылении.

Большой вклад в развитие проблем аэрозольной вакцинации внесли П.Н. Бургасов, Н.И. Александров, А.А. Воробьев, В.А. Лебединский, К.Г. Гапченко. В испытаниях на людях была показана эффективность аэрозольных вакцин, которые могут быть использованы для профилактики самых разнообразных инфекций: гриппа, дифтерии, кори, коклюша, краснухи, туберкулеза, брюшного тифа, паротита В, дизентерии, ботулизма, столбняка, газовой гангрены, чумы, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза.

Недостатками аэрозольной вакцинации являются небольшой процент усвояемости распыленной вакцины при групповом способе вакцинации, сложность технологии изготовления вакцин, использование наполнителей, стабилизирующих добавок, необходимость использования специального оборудования и приспособлений для распыления вакцин при их индивидуальном или групповом способе применения.

В практике здравоохранения применяются сложные аэрозольные препараты, в состав которых входят антигены возбудителей, облигатно обитающие в верхних дыхательных путях человека, для профилактики и лечения хронических инфекций легких.

18.4. Энтеральный метод вакцинации

Энтеральный (пероральный) метод вакцинации разрабатывается с времен Л. Пастера, который в 1880 г. высказал точку зрения о возможности пероральной вакцинации против сибирской язвы. В истории разработки этого метода было два подъема. Первый из них связан с именем А.М. Безредки, с его концепцией о роли местного иммунитета при энтеральной иммунизации. Второй подъем исследований на животных и людях произошел в 60-е годы, когда успешно прошли

испытания энтеральных вакцин против туляремии, гриппа, кори, паротита, клещевого энцефалита, брюшного тифа, коклюша, ботулизма, столбняка, стафилококковой и аденовирусной инфекций и пр. Массовая пероральная вакцинация против полиомиелита является прекрасным доказательством правомерности самой идеи энтеральной иммунизации.

Многие русские исследователи внесли большой вклад в разработку энтеральных вакцин для профилактики различных инфекций: М.П. Чумаков, С.Г. Дроздов (полиомиелит), А.А. Воробьев, В.А. Лебединский (чума, оспа, ВЭЛ), А.Н. Мешалова (брюшной тиф), В.В. Сергеев (дизентерия), Б.Б. Першин (паратиф В). Д.К. Заболотный, И.Г. Савченко заразили себя холерной культурой для доказательства эффективности энтеральной вакцинации.

В кишечнике имеются благоприятные условия для проникновения растворимых антигенов и микроорганизмов (слабощелочная среда, интенсивное всасывание, хорошо развитый лимфоидный аппарат и пр.). Хорошему всасыванию способствует большая площадь слизистой, имеющей ворсинки, которые в свою очередь покрыты нитевидными отростками (микроворсинками), что увеличивает поверхность слизистой. Общая площадь слизистой достигает 500 м². Наиболее сильное всасывание происходит в тощей и подвздошной кишках. В толстой кишке всасывание слабее, в прямой кишке благодаря хорошо развитой венозной системе всасывание происходит быстро и непосредственно в большой круг кровообращения.

Желудочно-кишечный тракт является важным органом иммунитета. Лимфоидную структуру органа составляют пейеровы бляшки, лимфоидная ткань аппендикса, миндалины, регионарные лимфатические узлы. Лимфатические узлы располагаются по наружной поверхности кишечника, в брыжейке и в корне брыжейки.

Иммунизаторный процесс при пероральном способе введения антигена начинается в верхних частях пищеварительного тракта. Слюна оказывает слабое влияние на антигенные свойства антигенов, которые проявляют свою активность уже в полости рта и пищеводе.

До контакта с иммунной системой вакцина должна преодолеть ряд механических и химических барьеров, включая механические свойства слизистой, действие ферментов и кислой среды желудочного сока. В связи с этим доза антигена, введенного через рот, должна превышать в 100 и более раз дозу, достаточную для парентерального введения.

Слюна оказывает слабое ингибирующее действие на вакцину, желудочный сок вызывает гибель возбудителей некоторых инфекций, хотя живые штаммы полиовируса, энтеровируса и кишечной группы бактерий достаточно устойчивы к действию желудочного сока. Желудочный и кишечный соки вызывают распад убитых микроорганизмов и расщепление белковых и полисахаридных антигенов. Токсические свойства белков более устойчивы к действию ферментов по сравнению с их антигенными свойствами. В свою очередь, вакцины, введенные энтерально, могут менять состав, количество и свойства пищеварительных соков.

При пероральной вакцинации развивается местный и общий иммунитет, организм становится устойчивым к заражению через рот, кожу, аэрозольно и пр.

В механизме развития иммунитета при энтеральной вакцинации играют роль, как и при других способах введения вакцин, гуморальные и клеточные факторы. Уровень антител в сыворотке крови при энтеральной иммунизации нередко бывает ниже, а развитие общего иммунитета происходит медленнее, чем при подкожном и внутримышечном введении антигена, хотя конечная степень устойчивости к заражению при всех способах вакцинации может быть одинаковой. Более того, местный иммунитет при энтеральном введении вакцин развивается быстрее, поэтому этот способ вакцинации может использоваться в практической медицине в случае необходимости быстрого достижения специфической устойчивости при опасности возможного заражения через рот.

История создания энтеральных вакцин исчисляется десятилетиями, однако в практике используются лишь единичные энтеральные вакцины. Среди них живая полиомиелитная вакцина, рекомбинантная антирабическая вакцина, широко применяемая для профилактики бешенства у диких животных.

Разрабатываются оральные вакцины против кори, брюшного тифа, аденовирусной и менингококковой инфекций, гриппа, приобретенного иммунодефицита. Немаловажное значение для внедрения оральных вакцин имеет значение их рентабельность. Для энтеральной иммунизации необходимы высокие дозы вакцин, во многих случаях антиген должен быть защищен от разрушения желудочным соком с помощью кислотоустойчивого покрытия, что естественно увеличивает стоимость вакцин. Формы выпуска энтеральных вакцин могут быть разными, они могут быть жидкими или сухими, иметь вид драже, таблеток, капсул, пилюль и пр.

Таким образом, нет универсального метода вакцинации. В практике здравоохранения используются несколько способов введения вакцин: подкожный, внутримышечный, энтеральный, аэрозольный, безыгольный. Надо признать, что энтеральный способ вакцинации кажется самым перспективным. При введении вакцин через рот можно получить иммунитет к любой инфекции. Энтеральные вакцины обладают низкой реактогенностью и слабой аллергенностью. Они хорошо переносятся, их иммунологическая и эпидемиологическая эффективность не уступает аналогичным вакцинам, вводимым другим способом. Пероральный метод безопасен и прост, не требует специальных условий, оборудования и аппаратуры. Вакцинацию можно проводить в любых условиях, она лишена недостатков шприцевого и аэрозольного методов, при ней отсутствует опасность передачи инфекций, она не вызывает отрицательных эмоций у прививаемых.

Иммунизация человека через кишечник и дыхательные пути является физиологическим способом приобретения специфической устойчивости к инфекционным заболеваниям. Контакт возбудителя со слизистой имеет важное значение для начальной стадии развития инфекции и процесса естественной иммунизации.

В связи с этим разрабатываются два направления создания новых вакцин. Одно из них связано с белком адгезином, который находится на концах пилей-волосков, расположенных на поверхности бактерий. С помощью пилей бактерии прикрепляются к слизистой, это обеспечивает колонизацию бактерий на слизистой.

Иммунизация вакциной, приготовленной на основе адгезина или введение готовых антител против этого белка препятствуют колонизации бактерий на слизистой и развитию инфекционного процесса.

Другое направление связано с использованием нетоксичной части холерного токсина (СТ-В) или термолабильного токсина *E. Coli* (LT-В) в качестве носителей и средств доставки других антигенов, конъюгированных с этими носителями. СТ-В и LT-В обладают способностью взаимодействовать с рецепторами слизистой оболочки и тем самым обеспечивают длительное присутствие антигенов на слизистой, способствуют переносу антигенов через слизистую и развитию иммунного ответа. Такие экспериментальные «мукозальные» вакцины получены ко многим видам возбудителей инфекционных заболеваний.

В последние годы сформировались такие понятия, как мукозальный иммунитет, мукозальные вакцины (см. раздел 34.3), мукозальная система. К мукозальной системе относятся желудочно-кишечный, респираторный и урогенитальный тракты, а также слезные, слюнные и грудные железы.

Антигены поступают в лимфоидную ткань кишечника преимущественно через эпителий пейеровых бляшек. Механизмы проникновения антигенного материала через слизистую кишечника могут быть различными: межклеточный путь самого антигена, тот же путь при помощи фагоцитов, содержащих антиген, проникновение через цитоплазму клетки или через дефекты слизистой. Эпителиальные М-клетки обладающие выраженными пиноцитарными свойствами, перерабатывают антигенный материал и передают его лимфоцитам. Антителообразующие клетки расположены в собственной пластинке слизистой кишечника. Соотношение плазматических клеток, секретирующих IgA, IgM и IgG, составляет 20:3:1. В эпителии концентрируются Т-клетки с цитотоксическими маркерами.

1—5% белка, вводимого с пищей, не расщепляется ферментами желудочно-кишечного тракта. Часть нерасщепленного белка (яичный белок, белок молока, гетерологичный глобулин и пр.) всасывается в лимфатическую систему. В основе всасывания лежат не только механизмы фильтрации, диффузии и осмоса. Через слизистую кишечника проникают убитые и живые микроорганизмы (вирусы, бактерии, риккетсии), относящиеся к группе энтеропатогенных или другим, отличным по механизму передачи и локализации инфекций, группам возбудителей. Прикрепление микробов к эпителиальным клеткам и последующая их инвазия зависят от адгезивных антигенов микробов и наличия на эпителиальных клетках соответствующих рецепторных зон. Сильными инвазивными свойствами обладают *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolytica*. В кишечнике наблюдается персистенция живого вируса. Ротавирусы и другие кишечные вирусы прикрепляются к ворсинкам эпителия, рецепторы которых состоят из β -галактозидаз. Вирус размножается в эпителиальных клетках, затем клетки разрушаются и вирус выходит в просвет кишечника. При введении живой гриппозной вакцины вирус размножается не только в кишечнике, он диссеминирует в организме и обнаруживается в носоглоточных смывах, в крови и моче. Полиовирус также выявляется во внутренних органах и крови.

Образующийся IgA проходит в просвет кишки через эпителиальные клетки в виде двухмерной формы. Его α -цепи связаны γ -цепью, имеющей сродство

к гликопротеину, который образуется в эпителиальных клетках. Этот секреторный компонент комплекса предохраняет IgA от действия ферментов, а сам секреторный IgA препятствует адгезии бактерий и вирусов к поверхности слизистой, нейтрализует токсины и активирует фагоцитарную деятельность клеток. В секреторной жидкости соотношение IgA:IgG составляет 1:1, в то время как в сыроворотке крови оно соответствует 1:6.

Антигены и сенсibilизированные лимфоциты могут проникать через регионарные лимфатические узлы в грудной поток и кровеносные сосуды, оседать в лимфоидных органах и индуцировать образование антител разных классов. Клетки, синтезирующие IgA, возвращаются в слизистую кишечника, усиливая местный иммунитет.

Важным механизмом антиинфекционного иммунитета является поступление IgA в кишечник через печень. Гепатоциты захватывают IgA (его дву- и полимерные формы) из циркулирующей крови и экскретируют его в желчь. Это в значительной степени повышает устойчивость организма к поступающим с пищей микробам.

К непарентеральным способам вакцинации, кроме перорального и ингаляционного, относится интраназальный, конъюнктивальный, а также перректальный и интравагинальный пути. В двух последних случаях вакцины вводятся в виде свечей. Большое будущее у «съедобных» вакцин, которые создаются на основе трансгенных растений (см. раздел 34.10).

19. АДЬЮВАНТЫ

19.1. Классификация адьювантов

Известно, что при высокой степени очистки антигена его иммуногенная активность уменьшается. Стремление создать вакцины из высоко очищенных гомогенных антигенов привело к необходимости применения адьювантов. Адьювант — вещество, неспецифически усиливающее иммунный ответ на антигены.

Классификация адьювантов по их происхождению

1. Минеральные адьюванты: минеральные коллоиды, растворимые соединения, кристаллоиды;
2. Растительные адьюванты: сапонины;
4. Микробные адьюванты: корпускулярные и субъединичные структуры, белки, нуклеиновые кислоты, липиды, углеводы, липополисахаридобелковые комплексы;
4. Цитокины и пептиды со свойствами цитокинов: естественные цитокины, пептиды;
5. Синтетические вещества: полинуклеотиды (поли-А:У, поли-И:Ц и пр.), пептиды, гликопептиды (мурамилдипептид и его производные), липопептиды, полиэлектролиты (полианионы, поликатионы);
6. Препараты тимусного происхождения (Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин, вилозен);
7. Препараты костномозгового происхождения: миелопид и его пептиды.
8. Сложные искусственные адьювантные системы (липосомы, микрокапсулы и пр.).

Стимулирующее свойство адьюванта проявляется при условии одновременного введения с антигеном или незадолго до его введения. При многократном введении вакцины с адьювантом значение последнего в значительной степени утрачивается.

19.2. Механизмы действия адьювантов

Нет универсальных адьювантов, каждый из них имеет свои особенности. Существуют два основных способа действия адьювантов, один из них направлен на изменение свойств антигена, другой — на стимуляцию функций иммунной системы организма.

Влияние адьювантов на свойства антигена касается изменения его структуры, молекулярного веса, полимерности, растворимости и других физико-химических параметров антигена.

Иммуногенность вакцин находится в прямой зависимости от размера и полимерности молекул антигена, а иммуногенность низкомолекулярных антигенов (гаптенов) — от их эпитопной плотности. В связи с этим вещества, не изменяю-

щие физико-химическое состояние антигена (агар-агар, декстран, крахмал, полисахариды, нейтральные соли, соединения, не сорбирующие антигены и пр.), обладают слабым адьювантным действием.

В использовании адьювантов нуждаются высокоочищенные вакцины из бактериальных лизатов, анатоксины, рекомбинатные и синтетические вакцины.

Действие адьювантов зависит от исходного иммунного статуса, предшествующего вакцинации. Адьюванты меняют динамику развития иммунитета, они ускоряют развитие и повышают уровень иммунитета, увеличивают длительность сохранения иммунитета. Характерным является длительный подъем и медленное снижение напряженности иммунитета. Надежный иммунитет достигается с помощью малых доз антигена и малым числом инъекций препарата.

Адьюванты в зависимости от их свойств стимулируют гуморальный или клеточный иммунитет, или одновременно оба вида иммунитета. Например, полный адьювант Фрейнда способствует преимущественно развитию клеточного иммунитета, а неполный адьювант и минеральные сорбенты — образованию антител. Возможны сочетания адьювантов в одном препарате. Полный адьювант Фрейнда является таким примером, он содержит два вида стимулирующих веществ: масло и микробактерии. Сложные смеси адьювантов не всегда дают желанный эффект, резервные способности организма не являются безграничными.

Трудно разделить адьюванты по их способности усиливать различные виды иммунитета (противоинфекционный, противоопухолевый и пр.), так как иммунологические механизмы развития устойчивости достаточно однотипны. Вместе с тем адьювант может менять характер иммунного ответа. Например, низкомолекулярный антиген может вызвать толерантность или временную супрессию иммунного ответа, в то время как его введение в смеси с адьювантами вызывает, как правило, стимуляцию этого ответа.

Механизмы действия адьювантов:

- создание «депо» антигена, замедление его всасывания;
- появление воспалительной реакции;
- усиление реакции со стороны лимфатических узлов;
- изменение физико-химических свойств антигена;
- усиление синтеза белков;
- активация системы комплемента;
- усиление процессинга и презентации антигена Т-клеткам;
- усиление функции вспомогательных клеток;
- ускорение транспорта антигена к иммунокомпетентным клеткам;
- стимуляция пролиферации, дифференцировки и функциональной активности Т- и В-клеток и их взаимодействия;
- стимуляция образования цитокинов.

19.3. Минеральные адьюванты

В качестве минеральных адьювантов наиболее часто используются гидрат окиси алюминия, фосфат алюминия, фосфат кальция, хлористый кальций, алюминиево-калиевые квасцы. Квасцы обладают сравнительно высокой реактоген-

ностью и применяются в редких случаях в ветеринарии. Минеральные адъюванты стимулируют преимущественно гуморальный иммунитет, действуя на вспомогательные клетки и лимфоциты Тх2. Иммуногенность сорбированных препаратов повышается в сотни раз, она возрастает при увеличении степени сорбции антигена, которая зависит от соотношения антигена и сорбента в процессе сорбции, наличия неспецифических балластных веществ белковой и небелковой природы, концентрации солей, рН, температуры и времени сорбции.

В сорбированных препаратах анатоксинов сорбент добавляют в одной из последних стадий приготовления вакцины. Сорбент добавляют в пропорции, обеспечивающей полную сорбцию антигена. Сорбция антигена на гидроокиси алюминия происходит при нейтральном значении рН, на фосфате алюминия — при низких рН, порядка 5—5,5. Концентрация алюминия в вакцине не должна превышать 1,25 мг на одну человеческую дозу, концентрация кальция — 1,3 мг на дозу.

При замораживании и оттаивании жидких сорбированных препаратов происходит снижение иммуногенных свойств препарата. Сорбированные препараты обладают некоторыми недостатками, включая недостаточную стандартность по содержанию сухого остатка, недостаточную дисперсность, ускоренное расслоение при хранении, старение геля. Все эти недостатки не препятствуют широкому применению сорбированных препаратов в практике.

19.4. Растительные адъюванты

Мощным растительным стимулятором иммуногенеза является сапонин, который присутствует во многих растениях. Наиболее активный препарат получен из южноамериканского дерева *Quillaha saponaria*. В неочищенном виде сапонин токсичен. Частично очищенный сапонин (Quil A) с уменьшенной токсичностью в присутствии холестерина образует мицеллии. Иммуностимулирующий комплекс ISCOM содержит холестерол, фосфолипиды и сапонины, он представляет собой сферические структуры диаметром 35 нм, в которых амфифильные молекулы антигена и сапонины соединены через гидрофобную связь. Высокоочищенный сапонин (QS-21) обладает слабой токсичностью и способен усиливать действия Т-зависимых и Т-независимых антигенов. Сапонин применяется как адъювант в изготовлении вакцин в ветеринарии.

19.5. Микробные адъюванты

Впервые Г. Рамон (1925) использовал бактерии, обладающие пирогенными свойствами, для стимуляции антителообразования к дифтерийному и столбнячному анатоксинам.

Сильными адъювантными свойствами обладают многие микроорганизмы (*M.tuberculosis*, *C.parvum*, *B.pertussis*, *Nocardia*, *L.monocytogenes*) и их фракции (липополисахарид, пептидогликан, липид А и пр.). Корпускулярные вакцины или вакцины, содержащие фракции из этих возбудителей, также оказывают выраженное неспецифическое иммуномодулирующее действие на иммунный ответ

к другим антигенам. Это влияние микробов, их фракций или продуктов объясняется их способностью стимулировать разнообразные функции клеток (миграцию, митоз, фагоцитоз, секрецию цитокинов и пр.), что создает благоприятный фон для развития иммунитета.

В качестве адъювантов могут быть использованы микробные клетки, их лизаты, мембранные и рибосомальные фракции. Адъювантами могут быть грибковые гликаны, обладающие антимикробным и противоопухолевым действием благодаря активации макрофагов и синтеза монокинов, липополисахариды энтеробактерий, действующие преимущественно на В-клетки и макрофаги, белки, пептидогликаны и нуклеотиды, имеющие различные механизмы стимулирующего действия на иммунитет.

На основе этих субстанций производятся несколько коммерческих препаратов. Одним из них является мурамилдипептид (N-ацетил мурамил-L аланил-Д изо-глутамин). Он представляет собой минимальную единицу стенки микробактерий, обладающую иммуностимулирующим действием. Известны сотни производных мурамилдипептида. Большинство из них стимулируют гуморальный иммунитет. Мурамилдипептид, эмульгированный в масле, активирует клеточный иммунитет.

19.6. Носители антигенов

Низкомолекулярные вещества (гаптены) обладают слабой антигенной и иммуногенной активностью и нуждаются в носителях, представляющих собой крупномолекулярные молекулы. Комплекс гаптена с носителем имеет три группы специфичностей: одна — для гаптена, другая — для носителя и третья — для участков взаимодействия гаптена с носителем. Носитель способствует доставке конъюгата к вспомогательным клеткам, участвующим в процессинге, и привлечению Т-хелперов, специфичных для гаптена. Носители превращают Т-независимый иммунный ответ в Т-зависимый.

Пептидные, рекомбинатные и высокоочищенные вакцины, имеющие невысокий молекулярный вес, нуждаются в носителях. В качестве носителей применяются синтетические крупномолекулярные вещества, продукты микробного происхождения, например, столбнячный и дифтерийный анатоксины и эндогенные белки. Особенно привлекает последний класс носителей, например, человеческие иммуноглобулины или их фрагменты, не вызывающие на себя иммунную реакцию. Известный иммуностимулятор тафтсин, который представляет собой тетрапептид, выделенный из шарнирной части Fc участков иммуноглобулина, применяется не только как самостоятельный модулятор, но и как носитель для чужеродных пептидов.

Особую группу носителей составляют вещества, обеспечивающие избирательную доставку антигена к иммунокомпетентным клеткам. Моноклональные антитела, специфичные к антигенам гистосовместимости II класса, используются для доставки пептидов к клеткам, участвующим в процессинге и презентации антигена Т-клеткам. Такую же функцию могут выполнять антитела, направленные против других структур поверхностной мембраны иммунокомпетентных клеток.

Антиген вакцины можно соединить непосредственно с антигенами гистосовместимости класса II. Такие вакцины должны быть эффективными в случае

генетической недостаточности, отсутствия антигенов гистосовместимости, способных взаимодействовать с данным антигеном и представлять его Т-хелперам. Одна из таких вакцин, вакцина для профилактики гепатита В, проходит клинические испытания.

Особую группу носителей составляют белки, с помощью которых бактерии прикрепляются к поверхности слизистых оболочек. Такими носителями являются нетоксическая часть холерного токсина (СТ-В) и термолабильный токсин (LT-В) токсигенных штаммов *E.coli*. Антигены, конъюгированные с такими носителями, доставляются к месту наиболее частого заселения бактерий и вызывают формирование иммунитета прежде всего за счет местного образования антител.

19.7. Цитокины

Многочисленные экспериментальные данные и отдельные клинические наблюдения свидетельствуют о перспективности использования цитокинов в качестве адъювантов. На кандидата в вакцинные адъюванты могут претендовать все известные цитокины, участвующие в механизме развития антиинфекционного иммунитета. В эксперименте различные виды цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и др.), введенные одновременно с вакцинами, усиливают иммунитет против вирусных инфекций (клещевой энцефалит, бешенство, гепатит А).

Для достижения желаемого эффекта для каждого вида вакцин необходим свой набор цитокинов, стимулирующих клеточные и (или) гуморальные механизмы иммунитета.

Предпринята попытка использовать ИЛ-2 и γ -интерферон в качестве стимуляторов при вакцинации людей против гепатита В. Важно, что лица, не реагирующие на гепатитную вакцину, становились серопозитивными при введении им смеси вакцины с цитокинами. Проблема вакцин и цитокинов имеет еще одну особенность. Вакцины, изготовленные на основе клеток млекопитающих, содержат ряд цитокинов, набор и концентрация которых зависит от вида клеточной культуры, на которой получают вакцину, и от типа использованного вируса.

Вопрос о том, какое значение имеют цитокины в вакцине, еще не решен. С одной стороны, вакцина может содержать провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), которые в высокой концентрации могут усиливать реактогенность вакцины, а с другой стороны эти и другие цитокины крайне необходимы для развития антиинфекционной резистентности.

19.8. Искусственные адъюванты

19.8.1. Липосомы

Эмульгированные антигены конструируются по принципу «вода в масле» или «масло в воде». Липосомы оказывают адъювантное действие прежде всего за счет «корпускулирования» антигена, создания дискретных частиц, содержа-

щих антиген. Размеры таких частиц обеспечивают стойкость эмульсии и иммуногенность препарата: малые липосомы диаметром 0,5—10 микрон соответствуют размерам частиц, доступных для фагоцитоза, большие липосомы (50 микрон и более) являются лишь резервуаром антигена. Липосомы снижают токсичность встроенных веществ, обладают хорошей биосовместимостью и биodeградируемостью, могут содержать несколько антигенов и даже дополнительные адъюванты.

Эмульсии без добавок являются неустойчивыми системами, в них постоянно происходит нарушение однородности концентрации и укрупнение липосомных частиц благодаря их слиянию. Стойкие эмульсии можно получить при условии наличия очень малого поверхностного натяжения на границе двух фаз или при наличии стабилизатора (эмульгатора), в качестве которых применяются высокомолекулярные соединения, состоящие из полярной и неполярной частей (арлацел, твин-80, фальба и др.).

Липосомы широко применяются в экспериментальных исследованиях, постоянно предпринимается попытка использовать их для приготовления вакцин, например, вакцин для профилактики менингококковой инфекции, малярии.

19.8.2. Микрокапсулы

Интенсивно развивается новое направление в области вакцинологии — микрокапсулирование вакцин.

Для приготовления микрокапсул используется полимер полилактид — полигликолид (ПЛ-ПГ), который деградирует в организме до молочной и гликолевой кислот. Микросферы имеют диаметр от 1 мкм до 3 мм. Вакцины, заключенные в капсулы, освобождаются с заданной скоростью постоянно или дозированно с определенными интервалами времени. Смесь микрокапсул можно приготовить из микросфер разных размеров, содержащих разные антигены. После однократной инъекции антиген может освобождаться 2—3 раза через определенное число дней. Все это позволяет заменить многократное введение вакцин на однократное и проводить вакцинацию против нескольких инфекций одновременно. Адъювантный эффект микрокапсул проявляется даже при непарентеральных способах вакцинации.

19.8.3. Синтетические полиионы. Пептиды

Под руководством Р.В. Петрова и Р.М. Хаитова разработаны новые синтетические полиионы с контролируемой структурой. Такие адъюванты позволяют обойти генетический контроль иммунного ответа и обеспечивают высокий уровень ответа даже у низкореагирующих особей. Внедрена в практику гриппозная вакцина с полиоксидонием. Этот синтетический стимулятор представляет собой N-окисированное производное полиэтиленпиперозина с высоким молекулярным весом. Проходят испытания еще две вакцины с таким адъювантом: сальмонеллезная и чумная.

Особую группу адъювантов составляют пептиды, полученные с помощью рекомбинантной технологии или искусственного синтеза. Например, синтетический фрагмент ИЛ-1 163—171 лишен недостатка ИЛ-1, его пирогенности, но сохраняет стимулирующий эффект этого цитокина. Гибридный белок «неотим» состоит из фактора некроза опухоли и тимозина. Иммунофан (тимогексин) является гексапептидом, полученным путем химической модификации структуры активного центра тимопоэтина-II. Синтетические аналоги мурамилдипептида и липида А прошли широкие клинические испытания.

Применение современных адъювантов в вакцинологии открывает возможность применения сложных комбинированных вакцин, содержащих антигены различных специфичностей. При этом одни антигены, вызывая специфический иммунный ответ, могут быть неспецифическими стимуляторами иммунитета к другим антигенам. Использование адъювантов имеет и экономическую целесообразность, так как вакцины с адъювантами требуют минимального расхода антигенов.

19.9. Побочное действие адъювантов

Добавляемые в вакцины адъюванты должны расщепляться и выводиться из организма. Вместе с тем они способны вызывать морфологические и биохимические изменения в участках введения вакцин и в регионарных лимфатических узлах. В связи с этим могут возникать местные и даже общие реакции на введения вакцины с адъювантом.

Адъюванты не только способствуют повышению иммуногенности вакцин, они неспецифически стимулируют поликлональные клеточные реакции и усиливают сенсибилизирующие свойства вакцин.

В эксперименте показано, что адъювантные смеси типа Фрейнда, содержащие микробные добавки, способны вызывать аутоиммунные расстройства, которые проявляются в виде аллергического энцефалита и аллергического артрита. Такими свойствами обладают не только микробактерии туберкулеза, содержащиеся в полном адъюванте Фрейнда, но и коклюшные и брюшнотифозные микробы, вводимые в водно-масляной смеси.

Патология, развивающаяся у экспериментальных животных после введения микробного масляного адъюванта, получила название «адъювантной болезни». Адъюванты типа Фрейнда не применяются в практике здравоохранения и нет доказательств, что такая патология может развиваться у людей при введении какого-либо адъюванта.

К побочным явлениям, которые могут возникать при введении адъювантов, относятся гранулематозные местные реакции, увеиты, артриты и пр. Некоторые отрицательные свойства адъювантов не должны препятствовать разработке новых стимуляторов, однако следует тщательно исследовать все стороны действия новых адъювантных препаратов при их внедрении в медицинскую практику. Адъюванты, применяемые отдельно или как добавки к вакцинам, проходят все стадии доклинических и клинических испытаний для определения их безвредности и эффективности.

20. НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК

Каждая страна пользуется своим национальным календарем профилактических прививок, который предусматривает проведение плановой массовой вакцинации населения. Обязательность таких прививок, как правило, устанавливается законодательством страны.

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

Календари прививок разных стран отличаются друг от друга. Основным отличием российского календаря от календарей некоторых развитых стран является проведение прививок против туберкулеза новорожденным детям и отсутствие прививок против гемофильной инфекции (приложение 1). Первое связано с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом в России, второе — с отсутствием отечественной вакцины. В календарь обязательных прививок США входит вакцина против ветряной оспы и гемофильной b инфекции.

В России новый календарь профилактических прививок введен в 2002 г. Предусмотрены дополнения и изменения в календаре прививок. Изменены сроки вакцинации детей против гепатита В. Срок первой вакцинации — первый день жизни ребенка. Ранее не привитые вакцинируются в 13 лет. Введена первичная вакцинация против краснухи девочек в 13 лет. Увеличен с 1 до 1,5 месяцев интервал при проведении вакцинации против дифтерии и полиомиелита. Изменены сроки III ревакцинации против дифтерии и столбняка. Перенесена с 7 на 14 лет последняя ревакцинация против полиомиелита.

В российский календарь прививок входят вакцины против 9-ти инфекций (табл. 24). Календари прививок всех стран предусматривают проведение ранней вакцинации, что способствует достижению высокого процента охвата прививками детей раннего возраста. Согласно российскому календарю уже на первом году жизни ребенок получает 10 доз разных вакцин против 6-ти инфекций, на втором году — еще 6 доз против 7-ми инфекций. Сроки иммунизации во многом зависят от того, какие возрастные группы людей более подвержены заболеванию. В связи с этим в некоторых развитых странах вакцинация проводится в более поздние сроки по сравнению с развивающимися странами.

Вакцинацию в рамках календаря прививок проводят в плановом порядке независимо от наличия инфекций в данном регионе или по эпидемическим показаниям при наличии или угрозе появления вспышек инфекций.

Таблица 24

Вакцины календаря прививок Российской Федерации

Вакцина	Природа антигена	Форма вакцины	Наличие адьюванта	Наличие стабилизаторов и консервантов	Природа иммунитета
БЦЖ	Аттенуированные живые <i>M. bovis</i>	сухая	нет	нет	клеточный
АКДС	Дифтерийный анатоксин	жидкая	$Al(OH)_3$	мертиолят	гуморальный
	Столбнячный анатоксин	жидкая	$Al(OH)_3$	мертиолят	гуморальный
	Убитые <i>B. pertussis</i>	жидкая	$Al(OH)_3$	мертиолят	гуморальный и клеточный
Полиомиелитная	Аттенуированные живые вирусы 3-х типов	жидкая	нет	стабилизаторы	гуморальный
Коревая	Аттенуированный живой вирус	сухая	нет	антибиотики, стабилизаторы	гуморальный
Паротитная	Аттенуированный живой вирус	сухая	нет	антибиотики, стабилизаторы	гуморальный
Против гепатита В	HBs-антиген	жидкая	$Al(OH)_3$	мертиолят	гуморальный
Против краснухи	Аттенуированный живой вирус	сухая	нет	антибиотики, стабилизаторы	гуморальный

20.1. Первичная вакцинация детей

Для полиомиелита риск возникновения параличей увеличивается с возрастом, поэтому вакцинацию против этой инфекции начинают с 3-х месячного возраста. Многократное введение живой полиомиелитной вакцины *per os* создает стойкий местный и общий иммунитет, который препятствует колонизации диких штаммов полиовируса и их диссеминации.

Гепатит В у детей протекает часто бессимптомно, но ведет к формированию хронических вирусоносителей. Взрослые, наоборот, чаще страдают клинически выраженными формами гепатита В, но реже становятся носителями вируса. Вакцинация против гепатита В введена в календарь прививок.

Считается, что БЦЖ является эффективным средством предупреждения туберкулезного менингита и диссеминированного туберкулеза. В некоторых странах БЦЖ вводится в школьном возрасте, лишь в странах с высоким риском заболевания туберкулеза, в том числе в России, БЦЖ вводится через несколько дней после рождения. Развитие иммунитета к туберкулезу не зависит от нали-

чия у плода материнских антител, так как в основе противотуберкулезного иммунитета лежат клеточные механизмы.

В отношении БЦЖ вакцины в некоторых европейских странах вакцинированным детям ставятся туберкулиновые пробы и повторно вводится БЦЖ до тех пор, пока не образуется рубчик и (или) дети не становятся туберкулинположительными.

АКДС вакцина вводится с 3-х месячного возраста. Начало вакцинации новорожденных в возрасте до 1 месяца создает недостаточно высокий иммунитет из-за присутствия у них материнских антител.

Вакцинация против кори, эпидемического паротита и краснухи проводится моновакцинами, дивакциной (корь, паротит) или тривакциной (корь, краснуха, паротит) в сроки, когда исчезают материнские антитела и может формироваться достаточно прочный иммунитет (12—15 мес после рождения). Вакцинацию против краснухи рекомендуется проводить с целью предупреждения заболевания женщин во время беременности и врожденной краснухи у новорожденных. Вакцинируют девочек 12—14 лет, а также женщин детородного периода, не болевших краснухой.

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

20.2. Ревакцинация. Бустерные дозы вакцин

Благодаря иммунологической памяти организм приобретает способность быстро реагировать на повторный контакт с антигеном. Она характерна для клеточного и гуморального иммунитета. Иммунологическая память, особенно память Т-лимфоцитов, очень стойкая и может сохраняться многие годы (см. раздел 12).

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

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

Приобретенный иммунитет является хорошей защитой против повторного заражения тем же возбудителем. Если основным механизмом иммунитета при данной инфекции является эффект нейтрализации, то наличие определенного уровня циркулирующих антител достаточно для предупреждения реинфекции. При второй дозе возбудителя происходит ослабление его инфицирующей ак-

тивности, а ответ Т- и В-клеток на повторное внедрение возбудителя значительно ускорен (анамнестическая реакция).

Для достижения стойкого иммунитета большинство вакцин календаря прививок приходится вводить два и более раз. Первичная вакцинация может состоять из нескольких доз вакцины, интервалы между дозами строго регламентированы. График проведения ревакцинации более свободный, ревакцинацию можно проводить через год и даже несколько лет.

Интервал между введениями вакцины должен быть не менее 4-х недель. В противном случае развивается менее стойкий иммунитет. Наоборот, некоторое увеличение 4-недельного интервала может усилить вторичный иммунный ответ.

Максимальный прирост концентрации антител при вторичном ответе на вакцины возникает при условии невысоких исходных титров антител. Высокий предшествующий уровень антител препятствует дополнительной выработке антител и длительному их сохранению, а в некоторых случаях наблюдается его снижение.

Бустерные дозы вакцин против дифтерии и столбняка необходимы военным, медицинскому персоналу, работникам детских садов, школ, студентам, алкоголикам и наркоманам, а также лицам, посещающим территории, эпидемиологически неблагополучные по дифтерии. Бустерная доза коклюшной вакцины в составе АКДС-вакцины вводится через 12 месяцев после 3-й вакцинирующей дозы АКДС.

Бустерные дозы вакцинации вводятся для поддержания напряженного иммунитета, достигнутого в результате вакцинации. Длительность иммунитета к дифтерии и столбняку после 3-х доз АКДС-вакцины составляет 4—8 лет. Крайне важны последующие бустерные дозы анатоксина. Взрослые получают препараты, содержащие уменьшенное количество дифтерийного анатоксина (АДС-М и АД-М). Более высокие дозы анатоксина вызывают у взрослых людей сильные местные и общие реакции.

21. ВИДЫ ВАКЦИН

Можно выделить 4 основные группы биологических препаратов, применяемых для иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: вакцины, создающие активный иммунитет; иммунные сыворотки и иммуноглобулины, обеспечивающие пассивную защиту; бактериофаги, вызывающие лизис бактерий; цитокины (интерфероны и пр.) и другие биологические иммуностимуляторы.

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, бруцеллез
Убитые (инактивированные) вакцины	Бешенство, брюшной тиф, грипп, клещевой энцефалит, коклюш, холера, лептоспироз, гепатит А, сыпной тиф, герпес
Расщепленные и субъединичные (химические) вакцины	Грипп, менингококковая инфекция, холера, брюшной тиф
Анатоксины	Дифтерия, столбняк, гангрена, ботулизм, холера, стафилококковые и синегнойные инфекции
Рекомбинантные вакцины	Гепатит В
Вакцины с искусственным адъювантом	Гриппозная вакцина с полиоксидонием

Наиболее эффективным средством предупреждения инфекционных заболеваний являются вакцины. В России производятся более 60 видов вакцин. Практически все вакцины соответствуют по основным показателям безопасности и эффективности требованиям ВОЗ, но почти каждая из них нуждается в дальнейшем совершенствовании.

21.1. Живые вакцины

Живые вакцины представляют собой взвесь вакцинных штаммов микроорганизмов (бактерий, вирусов, риккетсий), выращенных на различных питательных субстратах и отобранных в качестве вакцинных на основании комплекса предварительных испытаний. Вакцины готовятся на основе апатогенных возбудителей, аттенуированных в искусственных или естественных условиях. Аттенуированные штаммы вирусов и бактерий получают путем инактивации генов, ответственных за образование фактора вирулентности или за счет мутаций в генах, неспецифически снижающих эту вирулентность.

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

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

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

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

В живых вакцинах нет консервантов, при работе с такими вакцинами следует строго соблюдать правила асептики. Нарушение целостности ампул и потеря вакуума приводит к инаktivации препарата в связи с проникновением воздуха и влаги. При наличии в ампулах трещин и изменении внешнего вида содержимого следует изъять такие ампулы и уничтожить их.

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

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

21.2. Убитые (инактивированные) вакцины

Убитые вакцины готовятся из инактивированных культур вирулентных штаммов бактерий и вирусов, обладающих полным набором необходимых антигенов. Для инактивации возбудителей применяют нагревание, обработку формалином, ацетоном, спиртом, которые обеспечивают надежную инактивацию и минимальное повреждение структуры антигенов. Высушивание вакцин обеспечивает высокую стабильность препаратов и снижает концентрацию некоторых примесей (формалина, фенола). Храниться вакцины должны при температуре 4—8 °С, замораживание жидких убитых вакцин ведет к уменьшению активности препаратов и повышению их реактогенности за счет выхода отдельных компонентов в жидкую фазу, конформационных изменений белков и других причин.

Убитые вакцины обладают в целом более низкой эффективностью по сравнению с живыми вакцинами, но при повторном введении создают достаточно стойкий иммунитет, предохраняя привитых от заболевания или уменьшая его тяжесть. Наиболее частый способ применения — парентеральный. Одна из особенностей производства инактивированных вакцин заключается в необходимости строгого контроля за полнотой инактивации вакцин.

Корпускулярные бактериальные вакцины обладают высокой реактогенностью. Субъединичные, расщепленные вакцины (сплит-вакцины) лишены липидов, имеют хорошую переносимость и достаточную иммуногенную активность.

21.3. Расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные (химические) вакцины

Субъединичные (химические) и сплит-вакцины имеют низкую реактогенность, высокую степень специфической безопасности и достаточную иммуногенную активность. Вирусный лизат получают обычно с помощью детергента, для очистки материала применяют разнообразные меры: ультрафильтрацию, центрифугирование в градиенте концентрации сахарозы, гель-фильтрацию, хроматографию на ионообменниках, аффинную хроматографию. Достигается высокая (до 95% и выше) степень очистки вакцины.

Химические вакцины состоят из антигенов, полученных из микроорганизмов различными способами, преимущественно химическими методами. Как правило, химические вакцины не являются гомогенными, содержат примесь отдельных органических соединений или комплексы, состоящие из белков, полисахаридов и липидов. В некоторых случаях используют рибосомальные фракции микробов.

Основной принцип получения химических вакцин заключается в выделении протективных антигенов, обеспечивающих развитие надежного иммунитета, и очистки этих антигенов от балластных веществ. Химические вакцины обладают слабой реактогенностью, могут вводиться в больших дозах и многократно. При-

менение адъювантов усиливает эффективность вакцин. Химические вакцины, особенно сухие, устойчивые к влиянию внешней среды, хорошо стандартизуются и могут применяться в различных ассоциациях, направленных одновременно против ряда инфекций.

21.4. Анатоксины

Анатоксины готовятся из экзотоксинов различных видов микробов. Токсины подвергаются обезвреживанию формалином, при этом они не теряют иммуногенные свойства и способность вызывать образование антител (антитоксинов). Очищенный от балластных веществ и концентрированный анатоксин сорбируют на гидроксиде алюминия. В случае недостаточной инактивации анатоксина могут возникать признаки инотоксикации, характерные для данного заболевания.

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

21.5. Рекомбинантные вакцины

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

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

Готовый генноинженерный продукт должен быть исследован в сравнении с естественным референс-препаратом или одной из первых серий генноинженерного препарата, прошедшего доклинические и клинические испытания.

Различия между сериями вакцины могут свидетельствовать о нестабильности вектора или потере его клетками в процессе культивирования. В конце культивирования следует определять процент клеток, содержащих вектор. К вирусу-вектору предъявляются строгие требования: он должен иметь достаточную степень аттенуации, не обладать онкогенной активностью, не вызывать побочных явлений.

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

21.6. Конъюгированные вакцины

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

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

21.7. Вакцины с искусственными адъювантами

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

21.8. Комбинированные вакцины

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

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

Ассоциированная поливакцина НИИСИ была разработана сотрудниками НИИ Советской Армии под руководством Н.И. Александрова из антигенов воз-

будителей брюшного тифа, паратифа А и В, дизентерии Флекснера и Зонне, холерного вибриона и столбнячного анатоксина. Полные соматические О-антигены, входящие в состав вакцины, были получены из возбудителей кишечных инфекций путем глубокого их расщепления с помощью трипсина. После осаждения спиртом антигены соединяли со столбнячным анатоксином. В качестве адьюванта был использован фосфат кальция.

В 1941 г. были приготовлены первые лабораторные серии поливакцины. Производство НИИСИ было освоено в институте вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. Состав вакцины был несколько изменен: исключен холерный компонент, а фосфат кальция заменен на гидроокись алюминия.

Реактогенность поливакцины была ниже по сравнению с реактогенностью корпускулярных комплексных вакцин. Вакцина оправдала себя в суровых условиях Великой Отечественной войны, она была эффективной при однократном введении, трехкратная вакцинация в условиях войны была невозможной.

Вакцина не была лишена недостатков. Широкие эпидемиологические исследования, проведенные в 1952 г., показали недостаточную активность дизентерийного антигена, который в 1963 г. был исключен из поливакцины. Для достижения стойкого иммунитета было рекомендовано повторное введение вакцины.

Для нужд армии в 50—60-х годах проведена большая работа по созданию ассоциированных вакцин из анатоксинов. Был создан ботулинический трианатоксин (А, В и С), пентаанатоксин (А, В, С, Д и Е), а также различные варианты полианатоксинов из гангренозных, ботулинических и столбнячных анатоксинов. Количество антигенов в ассоциированных вакцинах достигало 18. Такие вакцины применялись для иммунизации лошадей с целью получения поливалентной иммунной сыворотки.

Антигены в ассоциированных вакцинах могут оказывать друг на друга не только угнетающее действие. Коклюшная корпускулярная вакцина и брюшнотифозный растворимый антиген стимулирует активность анатоксинов. Такая синергия наблюдалась в сорбированной химической брюшно-тифозной вакцине с секстаанатоксином. Вакцина содержала брюшнотифозный антиген, ботулинический А, В и Е, гангренозный (перфрингенс и эдематигенс) и столбнячный анатоксины. Вакцина обладала высокой степенью реактогенности и достаточной иммунологической эффективностью за исключением компонента перфрингенс.

В начале 40-х годов одновременно во многих странах началась разработка препаратов, состоящих из различных комбинаций дифтерийного, столбнячного анатоксинов и коклюшных микробов. В Советском Союзе АКДС-вакцина стала применяться с 1960 г. Документация на препарат была создана М.С. Захаровой. В 1963—1965 гг. АКДС-вакцина вытеснила неадсорбированные коклюшно-дифтерийную и коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцины. АКДС-вакцина по эффективности была равна этим препаратам, а по реактогенности — ниже, так как содержала в 2 раза меньше микробов и анатоксинов. К сожалению, АКДС-вакцина до сих пор остается наиболее реактогенным препаратом среди всех коммерческих ассоциированных вакцин.

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

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

Иммунный ответ к любой вакцине не является односпецифичным. Даже рекомбинантный высокоомогенный HBsAg вакцины против гепатита В содержит несколько детерминант, каждая из которых вызывает образование антител определенной специфичности. Такие детерминанты являются пептидами, содержащими по 8—12 аминокислотных остатков. Таким образом, реакция на моновакцину представляет собой сумму ответов на пептидные фрагменты этой вакцины. При введении ассоциированных вакцин происходит сложный процесс образования антител ко многим антигенным детерминантам. Кроме того, некоторые антигены вызывают клеточный иммунитет, а не выработку антител. Расчленив этот процесс на отдельные реакции, вызванные десятками и даже сотнями детерминант, не представляется пока возможным.

При оценке поствакцинального иммунитета обычно применяются диагностические тест-системы, определяющие сумму различных антител, специфичных к отдельным детерминантам. Лишь в некоторых диагностикумах, например в тест-системах для определения антител к вирусу иммунодефицита человека, применяются синтетические антигены, которые имеют достаточно узкую специфичность. Кроме того, антитела к некоторым антигенам, например брюшнотифозному, не являются истинными свидетелями возникающей антиинфекционной устойчивости. Многие из таких антигенов вызывают клеточный иммунитет, оценка которого затруднена в связи с отсутствием надежных и простых диагностических систем.

Требования к комплексным вакцинам по их безопасности и иммуногенности включают требования к моновакцинам. Побочные реакции на ассоциированные вакцины возникают, как правило, несколько чаще, чем на моновакцины, хотя нет прямой корреляции между степенью реактогенности комплексной вакцины и числом ее компонентов. Ассоциированная вакцина, по сравнению с моновакцинами, вызывает лишь незначительное увеличение числа лиц, реагирующих образованием аутоантител на введение вакцин. При разработке комбинированных вакцин учитывается совместимость не только антигенных компонентов, но и их различных добавок (адъювантов, консервантов, стабилизаторов и пр.).

22. ИММУНОГЕННОСТЬ ВАКЦИН

Все вакцины, кроме генно-инженерных, гетерогенны по своему составу. Они содержат антигены разного размера и разной полимерности. Даже при введении корпускулярных вакцин (живых или убитых) появляются продукты их распада, отличающиеся по физико-химическим свойствам. Образуются олигомеры, мономеры и низкомолекулярные фрагменты. Последние способны взаимодействовать со специфическими рецепторами иммунокомпетентных клеток, не вызывая иммунного ответа. Кроме того, очень крупные молекулы антигена с высокой степенью валентности также являются толерогенами.

Иммуногенность полных антигенов, входящих в состав вакцин, зависит от размера и полимерности их молекул, иммуногенность гаптенов — от их эпитопной плотности на молекуле носителя. Низкополимерный антиген может вызывать не только слабый, но и качественно иной характер иммунного ответа по сравнению с высокополимерным антигеном. Прямая корреляция между иммуногенностью и полимерностью антигена имеет определенный предел, выше которого антиген приобретает толерогенные свойства. Это особенно характерно для полисахаридных антигенов. Для белков свойственна толерантность, вызванная низкополимерными антигенами.

С точки зрения молекулярной и клеточной иммунологии вакцина должна удовлетворять следующим требованиям:

1. Вакцина должна активировать вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса), участвующие в процессинге и презентации антигена.
2. Она должна содержать эпитопы для Т- и В-клеток, обеспечивающие необходимое соотношение гуморального и клеточного иммунитета.
3. Она должна легко подвергаться процессированию, ее эпитопы должны обладать способностью взаимодействовать с антигенами гистосовместимости класса I и (или) II.
4. Она должна индуцировать образование регуляторных клеток (Т-хелперов), эффекторных клеток (киллеров, Т-эффекторов ГЗТ, антителообразующих клеток) и клеток иммунологической памяти.

Идеальная вакцина должна удовлетворять двум основным требованиям: она должна быть безопасной и высоко эффективной. Она должна вводиться один раз и обеспечивать пожизненный иммунитет у 100% привитых. Таких вакцин пока нет. Несмотря на большие успехи в области совершенствования существующих вакцин и разработки новых препаратов длительность иммунитета, возникающего после введения большинства вакцин, мала даже при условии многократного введения одной и той же вакцины. Для некоторых вакцин она составляет всего 1 год (табл. 25). Указанные в таблице данные получены разными авторами в разное время и являются достаточно условными.

Таблица 25

**Длительность иммунитета
после проведения первичного курса вакцинации**

Вакцина	Годы
Коклюшная	3
Дифтерийный анатоксин	7—10
Столбнячный анатоксин	1—5
Против гепатита В	5
Коревая	15
Против краснухи	20
Против эпидемического паротита	8
Живая полиомиелитная	пожизненно
БЦЖ	7—10
Против гепатита А	4
Брюшнотифозная полисахаридная	2
Антирабическая	3
Против клещевого энцефалита	3
Менингококковая полисахаридная	2
Холерная	6 мес
Против чумы	1
Против сибирской язвы	1
Против тулярии	5
Бруцеллезная	1—2
Против гемофильной b инфекции	4

Сила иммунного ответа зависит от двух основных факторов: от свойств макроорганизма и особенностей антигенов, используемых для иммунизации. Иммуногенность антигенов, получаемых из возбудителей инфекционных болезней, неодинакова. Наиболее иммуногенны экзотоксины и поверхностные антигены микроорганизмов. Иммуногенность вакцины во многом зависит, насколько удачны выбраны антигены для конструирования препарата. При недостаточной его иммуногенности используют неспецифические иммуностимуляторы (адъюванты). Их много, механизмы их действия разнообразны. Одни из них направлены на изменение свойств антигена, другие — на стимуляцию функций иммунной системы организма. В конечном счете иммуностимуляция связана с активированием иммунокомпетентных клеток, усилением их пролиферации и дифференцировки. В практике вакцинации в качестве иммуностимуляторов используют гидроокись алюминия, фосфат алюминия, фосфат кальция. В состав вакцины против гемофильной палочки входит белковый носитель

(столбнячный анатоксин), а в состав вакцины гриппол — синтетический стимулятор полиоксидоний.

Трудности в создании высокоэффективных вакцин связаны также с особенностями макроорганизма, его генотипа, фенотипа, с существованием двух видов иммунитета (гуморального и клеточного), которые регулируются разными субпопуляциями клеток-хелперов (Тх1 и Тх2). Поствакцинальный иммунитет складывается из двух видов иммунных реакций: гуморальной и клеточной. Отсутствие циркулирующих антител еще не является доказательством слабого иммунитета. В основе резистентности к некоторым видам инфекций лежат клеточные механизмы, поэтому вакцины, используемые для профилактики этих инфекций, должны формировать клеточный иммунитет.

Иммуногенность вакцин составляет основу ее эффективности. Как правило, корпускулярность вакцин (живых, убитых) обеспечивает необходимую иммуногенность, в остальных случаях часто приходится использовать дополнительные методы повышения иммуногенности вакцин.

Способы повышения иммуногенности вакцин

1. Использование оптимальной концентрации антигена.
2. Очистка вакцин от низкомолекулярных веществ, способных вызывать специфическую или неспецифическую супрессию иммунного ответа.
3. Агрегация антигена с помощью ковалентного связывания и других методов комплексообразования.
4. Включение в вакцину максимального количества эпитопов антигена.
5. Сорбция на веществах, создающих депо антигена (гидроокись алюминия, фосфат кальция и др.).
6. Использование липосом (водно-масляной эмульсии).
7. Добавка микробных, растительных и других видов адъювантов.
8. Связывание слабого антигена с носителем (столбнячным, дифтерийным анатоксинами и др.).
9. Усиление иммуногенных свойств вакцины с помощью искусственных носителей-адъювантов (полиоксидоний и др.).
10. Включение антигена в микрокапсулы, обладающие адъювантными свойствами и обеспечивающие выброс антигена через заданный промежуток времени.
11. Улучшение условий процессинга и презентации антигена. Использование антигенов гистосовместимости класса I и II или антител к этим антигенам.

22.1. Вторичный иммунный ответ

В вакцинопрофилактике для создания грунд-иммунитета часто приходится применять цикл первичной вакцинации, состоящий из двух и более инъекций вакцины. Первичный и вторичный иммунные ответы отличаются друг от друга по динамике формирования иммунитета (рис. 12). Вторичный иммунный ответ недостаточно выражен, если для иммунизации используется слабый антиген, если

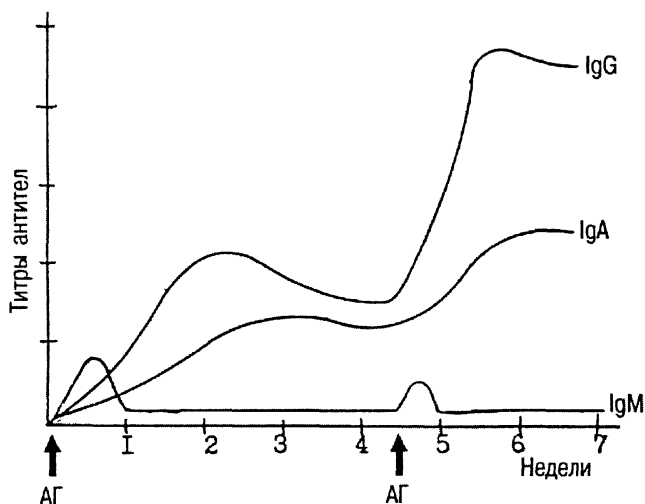


Рис. 12. Динамика образования антител при первичном и вторичном иммунных ответах на антиген.

АГ — введение антигена.

в организме присутствуют пассивно введенные или активно приобретенные антитела, если антиген вводится пациенту с иммунодефицитом.

Признаки вторичного иммунного ответа

1. Более раннее (по сравнению с первичным ответом) развитие иммунных реакций.
2. Уменьшение дозы антигена, необходимой для достижения оптимального ответа.
3. Увеличение силы и продолжительности иммунного ответа.
4. Усиление гуморального иммунитета:
 - увеличение количества антителообразующих клеток и циркулирующих антител;
 - активация Тх2 и усиление выработки их цитокинов (ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ и др.);
 - сокращение образования антител класса IgM, преобладание антител класса IgG и IgA;
 - повышение аффинности антител.
5. Усиление клеточного иммунитета:
 - увеличение числа антигенспецифических Т-киллеров и Т-эффекторов ГЗТ;
 - активация Тх1 и усиление выработки их цитокинов (γ-ИФ, ФНО, ИЛ-2, ГМ-КСФ и др.);
 - повышение аффинности антигенспецифических рецепторов Т-клеток.
6. Повышение устойчивости к заражению.

23. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВАКЦИН

23.1. Реактогенность вакцин и поствакцинальные реакции

Нет абсолютно безопасных вакцин. Вакцины могут оказывать побочное действие на функцию многих органов и систем. Вакцинология знает случаи, когда приходилось отказываться от применения некоторых вакцин в связи с их ярко выраженным побочным действием.

По определению ВОЗ («Мониторинг побочных реакций после иммунизации в расширенной программе иммунизации», 1991) «побочная реакция, возникающая после иммунизации (adverse event following immunization), является нежелательным явлением, которое вызвано вакциной, процессом иммунизации или по времени связано с иммунизацией».

Побочные реакции после иммунизации могут быть классифицированы на 4 типа:

- 1) побочные реакции, вызванные вакциной;
- 2) побочные реакции, спровоцированные вакцинацией;
- 3) побочные реакции, связанные с ошибками при вакцинации;
- 4) побочные реакции, возникающие при случайном совпадении с вакцинацией.

Можно дать следующие дефиниции терминов, часто применяемых при оценке неблагоприятных последствий вакцинации.

Побочное действие вакцин — способность вакцин вызывать функциональные и морфологические изменения в организме, выходящие за пределы физиологических колебаний и не связанные с формированием иммунитета.

Поствакцинальные реакции — клинические и лабораторные признаки временных патологических изменений в организме, связанные с вакцинацией. Различают слабые, средние и сильные поствакцинальные реакции.

Поствакцинальные осложнения — клинические проявления стойких патологических изменений в организме, связанные с вакцинацией.

Понятие «побочное действие» вакцин терминологически имеет сходство с понятием «реактогенность» вакцины. Любая вакцина, вводимая человеку, обладает определенной степенью реактогенности. Уровень реактогенности меняется при изменении дозы препарата, схемы или способа его введения.

Любая новая вакцина перед внедрением в практику здравоохранения проходит сложный путь испытаний, в которых выясняется не только ее эффективность, но и возможность появления побочных реакций от ее введения. Побочное действие вакцин определяется в доклинических (лабораторных) и клинических (полевых) исследованиях. Изучение и совершенствование вакцин продолжается при их использовании в широкой прививочной практике. Соотношение «пользы» и «вреда» от применения вакцины в конечном счете решает судьбу ее использования.

Частота и интенсивность прививочных реакций регламентированы наставлением по применению вакцины. Если реактогенность отдельных серий вакцин превышает показатели, определенные наставлением, вопрос о дальнейшем использовании этих серий должен решаться Национальным органом контроля.

Изучение реактогенности, безопасности и антигенной активности вакцины является первым этапом клинических испытаний препарата. В процессе этих ограниченных испытаний учитываются местные и общие реакции на введение препарата и проводятся лабораторно-инструментальные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови, мочи, измерение артериального давления крови). В случае необходимости, связанной с тропностью действия вакцин, проводится более детальное обследование отдельных органов и систем.

Для изучения прививочных реакций используется контрольная группа людей, которым вводится индифферентный препарат — «плацебо», не вызывающий каких-либо нарушений в организме привитого. Такая группа необходима для оценки доли «неспецифических» реакций, не связанных с вакцинацией, и интеркуррентных заболеваний.

Изучение реактогенных свойств вакцин необходимо проводить на серонегативных по отношению к данному антигену людях. При наличии неучтенного «иммунного фона» чаще всего наблюдаются заниженные цифры реактогенности препарата. В случае невозможности проведения таких исследований опытная и контрольная группа должны иметь одинаковый уровень показателей иммунитета к инфекции, против которой проводится иммунизация.

Реакции на убитые и растворимые вакцины могут развиваться рано, поэтому необходимо обследовать пациентов через 3, 6 и 9 ч после иммунизации, а затем 1 раз в сутки. При введении живых вакцин реакции развиваются более медленно — в течение суток и позже. Наблюдение за привитыми должно быть не меньше периода, характерного для инкубационного периода инфекции, против которой проводится вакцинация. У каждого участника испытания опытной и контрольной групп должен быть дневник наблюдения, в который заносятся все побочные реакции на прививку. Для оценки реактогенности вакцины необходимо соблюдать следующие условия: равноценность опытной и контрольной групп, достигаемую методом случайной выборки, применение «плацебо», шифрование вакцины и «плацебо».

При оценке односторонних вакцин, приготовленных из одного и того же вида возбудителя, имеется общая закономерность: наибольшей реактогенностью обладают живые вакцины, далее следуют инаktivированные корпускулярные вакцины, субцеллюлярные и химические вакцины. Дальнейшая очистка химических вакцин сопровождается снижением реактогенности, одновременно происходит уменьшение иммуногенности препаратов. Вместе с тем имеются доказательства, что иммуногенность вакцин не всегда коррелирует с их реактогенностью.

Побочное действие вакцин в большинстве случаев выражается в недомогании, небольшом повышении температуры, не ярко выраженных местных реакциях. Обычно такие транзиторные состояния проходят самостоятельно и не тре-

буют врачебного вмешательства. Наряду с развитием иммунитета при вакцинации происходят изменения неспецифического характера, которые касаются морфологии и белкового состава крови, ферментной активности, свертывающей системы крови, функции надпочечников и других эндокринных органов. Эти изменения, как правило, не носят патологический характер, продолжаются от нескольких дней до 1—2 недель, в редких случаях до 2-х мес.

Различают местные и общие прививочные реакции. Местные реакции развиваются в участках введения препарата, при этом могут появляться местная болезненность, гиперемия, отек, инфильтрат. Могут наблюдаться отдельные признаки воспаления или их сочетания. При аэрозольной и интраназальной иммунизации к местным реакциям относятся катаральные явления верхних дыхательных путей, конъюнктивит, при энтеральной вакцинации патологические признаки со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть интерпретированы как местные, так и общие реакции.

К общим поствакцинальным реакциям относятся: повышение температуры, недомогание, головная боль, расстройства сна, боли в суставах, животе, тошнота, рвота, кратковременное обморочное состояние и пр. Общими реакциями являются также изменения со стороны систем и органов, которые можно выявить с помощью лабораторных методов.

При введении убитых бактериальных вакцин реактогенность во многих случаях зависит от присутствия в вакцинах липополисахаридов, при введении живых вакцин, например коревой вакцины, могут появляться симптомы, связанные со специфическими свойствами самих штаммов и возникновением вакцинального инфекционного процесса (конъюнктивит, катаральные явления в носоглотке, кореподобная сыпь и пр.).

При введении убитых и химических сорбированных бактериальных вакцин, а также анатоксинов, местные реакции развиваются через 24 ч и обычно исчезают через 2—7 дней, повышенная температура и признаки интоксикации держатся 24—48 ч. В некоторых случаях болезненные уплотнения в местах введения сорбированных препаратов сохраняются в течение месяца.

Местные и общие реакции, зависящие от токсического действия вакцин, наиболее выражены после первого введения вакцин, в то время как аллергенные свойства вакцин проявляются при повторной вакцинации.

Наиболее объективный показатель общей реакции — подъем температуры. По степени подъема температурные реакции делят на слабые ($37—37,5^{\circ}\text{C}$), средние ($37,6—38,5^{\circ}\text{C}$) и сильные (свыше $38,5^{\circ}\text{C}$). Местные реакции после введения корпускулярных и химических бактериальных вакцин могут быть классифицированы по диаметру инфильтрата: слабая реакция (2,5 см), реакция средней силы (5 см), сильная реакция (более 5 см или наличие лимфангоита с лимфаденитом).

Аллергические реакции появляются преимущественно при введении химических (растворимых) вакцин. Они характеризуются появлением в участках введения вакцин гиперемии и отека, общие реакции сопровождаются лихорадкой, снижением артериального давления, появлением сыпи, артралгии и пр.

По срокам появления аллергические реакции делятся на немедленные (в течение часа), замедленные (через 24—48 ч) и смешанные.

23.2. Источники побочного действия вакцин

Побочное действие вакцин складывается из целого комплекса биологических эффектов, вызванных разными причинами. Степень побочного действия вакцины зависит от свойств самого препарата и от реактивности вакцинируемого. Особенности реагирования человека на вакцину во многом определяются генетическими факторами, влияющими на интенсивность иммунного ответа и на характер возникающих поствакцинальных осложнений.

Любая вводимая человеку вакцина вызывает изменения не только в иммунной системе, но и в других системах (эндокринной, сосудистой, нервной и др.). Даже те изменения, которые возникают в иммунной системе, не всегда являются полезными или индифферентными для организма.

В вакцинах могут присутствовать различные примеси и добавки, их концентрация в конечном продукте должна быть строго регламентирована нормативной документацией на препарат. В документах должны быть описаны методы контроля содержания примесей и добавок.

Среди примесей особую опасность представляют гетерологичные белки. При культивировании некоторых вирусов, например вирусов гриппа и желтой лихорадки, на куриных эмбрионах вакцина может содержать яичный белок. Бычий сывороточный альбумин и другие белки сыворотки крови крупного рогатого скота могут присутствовать в конечном продукте при их добавлении в культуральную среду в качестве ростовых факторов для получения таких вакцин, как герпетическая, антирабическая, коревая и паротитная.

Для определения допустимой концентрации гетерологичного белка в конечном продукте применяются методы иммуноферментного анализа, иммуноэлектрофореза, гемагглютинации, для выявления следов сыворотки крупного рогатого скота в отечественных вакцинах против кори и паротита используется метод анафилактики на морских свинках.

Ранее в некоторые вакцины добавлялся стрептомицин, который часто вызывал тяжелые аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. В настоящее время используются антибиотики (канамицин, гентамицин), обладающие слабыми аллергенными свойствами. Вместе с тем опасность сенсibilизации у привитых возрастает при бесконтрольном увеличении концентрации антибиотиков в вакцинах.

Для производства вакцин в качестве инактиваторов и консервантов применяются формальдегид и мертиолят. Ранее применялся фенол, однако после соответствующих рекомендаций ВОЗ фенол используется для этих целей крайне редко.

Мнение о якобы большой опасности низких концентраций формальдегида и мертиолята для вакцинированных не является достаточно обоснованным. Высказано предположение, что мертиолят может вызывать неврологические осложнения, однако для этого также нет веских доказательств. Данные о сенсibilизирующей способности мертиолята весьма противоречивы. Повышенная чувствительность к мертиоляту не является противопоказанием к введению вакцин, содержащих мертиолят. Побочные реакции появляются в редких случаях. Вме-

те с тем, в эксперименте на животных и в наблюдениях на людях показано, что введение вакцины, содержащей мертиолят, может вызывать состояние повышенной чувствительности, которую в последующем можно обнаружить при постановке кожных проб с мертиолятом.

Мертиолят используется с целью инактивации и предупреждения возможной контаминации в процессе изготовления и применения вакцин. ВОЗ рекомендует использовать мертиолят для приготовления вакцин, которые выпускаются в емкостях, содержащих более одной дозы препарата. До недавнего времени такие же требования предъявлялись ко всем сорбированным препаратам, включая препараты в однодозовой расфасовке.

Учитывая возросшие требования к условиям производства вакцин, гарантирующие их высокое качество, настало, вероятно, время рассмотреть вопрос об исключении мертиолята из сорбированных препаратов. Американская контролирующая организация FDA запретила применение препаратов, содержащих мертиолят, для иммунизации детей. Отказ от применения мертиолята не должен быть автоматическим, следует доказать, что серии вакцин без мертиолята сохраняют свою стабильность и иммуногенность.

В качестве заменителя мертиолята используется 2-феноксиэтанол, который действует как бактериостатик на грамотрицательные микробы. Он менее активен по сравнению с мертиолятом. Трегалоза-дисахарид является хорошим консервантом для биологических препаратов. Вакцины, высушенные в трегалозе, стабильно сохраняют свои свойства.

В качестве стабилизаторов вакцин используют человеческий альбумин, глутамат натрия, желатин, сахарозу, лактозу, глицерин и пр. Желатин представляет собой смесь полипептидов, образующихся из коллагена при длительной щелочной обработке дермы, костей, хрящей и сухожилий крупного рогатого скота. Учитывая опасность прионных заболеваний желатин, сыворотка крупного рогатого скота и бычий альбумин могут быть использованы для приготовления вакцин только в том случае, если они изготовлены в странах, где не были зарегистрированы случаи прионных заболеваний скота.

Недавно показано, что вирусные вакцины, изготовленные на клетках эукариотов, содержат цитокины, которые выделяются из клетки при их заражении вирусом. Набор и концентрация таких цитокинов в препаратах зависят от вида вакцин и технологии их изготовления. Влияние таких цитокинов на биологические свойства вакцин не изучено. Вакцины не стандартизируются по содержанию в них цитокинов.

В большинстве случаев в качестве сорбента для приготовления вакцин используется гидроокись алюминия. Этот сорбент также не является абсолютно безвредным для организма. Он создает хорошее депо для антигена и обладает сильным адьювантным эффектом, но, как предполагается, является поликлональным активатором клеток и может способствовать появлению аллергии и аутоиммунных состояний, хотя данных, доказывающих существование такого механизма возникновения осложнений, крайне недостаточно.

Особое положение занимают неблагоприятные последствия вакцинации, связанные с различного рода нарушениями требований к получению, хранению, транспортированию и применению вакцин.

1. Нарушение правил производства вакцин (остаточная токсичность, контаминация и др.).
2. Несоблюдение правил «холодовой цепи», транспортирования и хранения вакцин (изменение физико-химических свойств, потеря вакуума, стерильности и пр.).
3. Недостаточное обследование прививаемых, наличие сопутствующей патологии, игнорирование противопоказаний.
4. Нарушение процедуры вакцинации, превышение дозы, изменение схемы и способа введения вакцин, ошибочное введение вместо вакцин других лекарственных средств и пр.

Эти нарушения носят спорадический характер и устранимы при повышении требований к производителям вакцин и персоналу, выполняющему вакцинацию.

23.3. Виды побочного действия вакцин

Побочное действие вакцин может быть обусловлено антигенами вакцины или содержащимися в ней примесями, а общий побочный эффект вакцины складывается из различных видов биологического действия компонентов вакцины.

Виды побочного действия вакцин

1. Иммунофармакологическое действие вакцин.
2. Поствакцинальный инфекционный процесс.
3. Туморогенное действие.
4. Образование антител к непротективным антигенам вакцин.
5. Аллергия:
 - к антигенам вакцин;
 - к примесям и добавкам вакцин;
 - к экзоаллергенам, не связанным с вакциной.
6. Иммуномодулирующее действие вакцин:
 - действие антигенов вакцин;
 - действие сорбента, носителей и пр.;
 - действие цитокинов, присутствующих в вакцинах.
7. Аутоиммунные состояния.
8. Иммунодефицитные состояния.
9. Обострение предшествующей патологии.
10. Психогенное действие вакцин.

Существование некоторых перечисленных выше источников побочного действия вакцин, например туморогенного действия или способности вакцин вызывать аутоиммунные заболевания, не доказано и носит предположительный характер.

23.3.1. Иммунофармакологическое действие вакцин

Реактогенность корпускулярной АКДС-вакцины в большей степени обусловлена коклюшным компонентом, прежде всего коклюшным токсином и липополисахаридом. Именно действием этих веществ объясняется появление ран-

них легких реакций и достаточно тяжелых осложнений (лихорадка, судорожный синдром, энцефалопатия). Бесклеточная коклюшная вакцина, лишенная липополисахарида, обладает слабой реактогенностью. Вакцины вызывают образование различных медиаторов иммунного ответа, в том числе провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.), которые обладают иммунофармакологическим действием.

23.3.2. Поствакцинальный инфекционный процесс

Поствакцинальный инфекционный процесс, возникающий после введения живых бактериальных и вирусных вакцин, зависит от специфической активности самих вакцинных штаммов. Причинами возникновения такого осложнения являются остаточная вирулентность вакцинного штамма, возможная реверсия его патогенных свойств и нераспознанное иммунодефицитное состояние у привитого. Принадлежность выделенного от больного возбудителя к вакцинному штамму устанавливается исследованием олигонуклеотидной структуры вирусного генома.

23.3.3. Туморогенное действие вакцин

В связи с интенсивным развитием биотехнологии, прежде всего рекомбинантной технологии, использованием клеточных линий и гибридом особое значение приобретает проблема безопасности генноинженерных вакцин, их влияния на человека, на генетический аппарат клетки и возможность обсеменения окружающей среды генетически измененными возбудителями.

Присутствие в препаратах, полученных на клеточном субстрате, гетерологичной ДНК в большой концентрации представляет онкогенную опасность, так как ДНК может вызывать инактивацию супрессорных онкогенов или активацию протоонкогенов после ее интеграции с клеточным геномом. По требованиям ВОЗ уровень такой гетерологичной ДНК в вакцинах не должен превышать 200 пг на дозу. Проблема онкогенной опасности существует и для вновь разрабатываемых вакцин, состоящих из чистой ДНК возбудителей инфекционных заболеваний.

23.3.4. Образование антител к непротективным антигенам вакцин

Корпускулярные и многие растворимые вакцины представляют собой набор антигенных детерминант, число которых в одной вакцине может достигать нескольких десятков. Лишь небольшая часть этих детерминант обеспечивает развитие антиинфекционного иммунитета. Остальные антигены вызывают продукцию антител-свидетелей, не играющих существенной роли в формировании иммунитета. Такую бесполезную работу по синтезу антител иммунная система выполняет при введении вакцин, рассчитанных преимущественно на создание клеточного иммунитета. Нельзя исключить возможность, что высокий уровень таких антител способен вызывать нежелательные явления, связанные с образованием иммунных комплексов.

23.3.5. Аллергия

Аллергия является достаточно частым проявлением побочного действия вакцин. Ее могут вызывать как сами антигены вакцины, так и различные примеси и добавки. Аллергические реакции немедленного типа могут возникать, хотя и редко, на химические вакцины, например, анатоксины, а аллергия замедленного типа — преимущественно на корпускулярные (живые или убитые) вакцины. Наиболее часто аллергия возникает на сопутствующие субстанции: у многих вакцин — на аминокислоты, у гриппозных вакцин, вакцины против желтой лихорадки, коревой и паротитной зарубежных вакцин — на куриный белок, у вакцин против гепатита В — на пекарские дрожжи и т.д.

Показано, что не все дети с аллергией к гетерологичному белку (яичному белку, бычьему альбумину, сыворотке крупного рогатого скота и пр.) дают аллергические реакции на вакцину, содержащую этот белок, и что такие дети могут быть вакцинированы этим препаратом. Отсюда не следует, что введение вакцины, содержащей чужеродный белок, не представляет опасности. Опасность заключается в том, что введение небольшой дозы гетерологичного белка создает сенсibilизацию, которая может проявиться впоследствии у лиц, предрасположенных к аллергии, при введении большой дозы белка или приеме его с пищей. Это же относится, хотя и в меньшей степени, к мериоляту и антибиотикам, добавляемым к вакцинам.

Некоторые вакцины повышают уровень сывороточного IgE, что создает возможность появления немедленной аллергии к неродственным антигенам. Примером вакцин, обладающих такими свойствами, являются АКДС-вакцина, особенно ее коклюшный компонент. АКДС-вакцина может способствовать появлению аллергических реакций на такие аллергены как пыльца растений, домашняя пыль и т. п. Вакцинация аллергических детей АКДС-М анатоксином, как правило, не сопровождается появлением клинических признаков аллергии, хотя в некоторых случаях наблюдается повышение уровня общего IgE.

23.3.6. Иммуномодулирующее действие вакцин

Многие возбудители (*Myc.tuberculosis*, *Cor.parvum*, *B.pertussis*, *Nocardia*, *L.monocytogenes*) и бактериальные препараты (пептидогликаны, ЛПС, белок А) обладают ярко выраженными неспецифическими иммуномодулирующими свойствами. Например, коклюшные бактерии оказывают влияние на костный мозг, тимус, селезенку, лимфатические узлы, нарушают нормальное расселение лимфоцитов («хоминг-эффект»), ведут к опустошению тимус-зависимых зон лимфоидной ткани. Они усиливают активность макрофагов, Т-хелперов и Т-эффекторов.

Неспецифические реакции клеток возникают не только в результате прямого действия микробных продуктов на клетки, они могут быть опосредованы через медиаторы, выделяющиеся из лимфоцитов или макрофагов под влиянием этих продуктов.

В некоторых случаях неспецифическая модуляция оказывается решающей в становлении иммунитета. Такой механизм, вероятно, является главным в разви-

тии резистентности к хроническим инфекциям и антиопухолевой устойчивости при использовании вакцин в качестве иммуностимуляторов.

23.3.7. Аутоиммунные состояния

Появление аутоиммунных поражений после введения вакцин нельзя считать доказанными. Вместе с тем, некоторые вакцины, например, коклюшная вакцина, обладают поликлональным действием и могут индуцировать или стимулировать образование аутоантител и специфических клонов лимфоцитов, направленных против собственных компонентов организма.

Аутоантитела, например, антитела к ДНК, присутствуют в сыворотке крови отдельных людей, не имеющих каких-либо клинических проявлений аутоиммунной патологии. Введение вакцин может стимулировать образование аутоантител. Такая возможность возникает при введении больших доз некоторых вакцин, в этих случаях одновременно в сыворотке крови привитых повышается содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.).

Вторая возможная причина возникновения аутоиммунных расстройств связана с феноменом мимикрии, с наличием перекрестных антигенных структур между вакциной и собственными компонентами организма, например, между полисахаридом менингококковой В вакцины и гликопротеином клеточных мембран млекопитающих.

23.3.8. Иммунодефицитные состояния

При вирусных и бактериальных инфекциях могут появляться разнообразные формы поражения иммунной системы. Изменения, которые возникают в иммунной системе при вакцинации, также не всегда полезны для организма. При соответствующих условиях, в зависимости от свойств самой вакцины, сроков, дозы и схемы ее введения может происходить развитие транзиторных иммунодефицитных состояний. Возможность проявления таких свойств у вновь разрабатываемых вакцин должна быть установлена при изучении их иммунологической безопасности.

23.3.9. Обострение предшествующей патологии

Наиболее частой причиной возникновения «ложных» поствакцинальных осложнений является провоцирующее действие вакцин, в результате чего происходит обострение хронических болезней и оживление латентных инфекций. Описаны случаи, когда после вакцинации происходило обострение таких заболеваний, как ревматизм, бронхиальная астма, туберкулез; хроническая дизентерия, гепатит, эпилепсия и др. Интеркуррентные инфекции могут утяжелить побочные реакции на прививку, а в некоторых случаях способствуют появлению поствакцинальных осложнений.

23.3.10. Психогенное действие вакцин

Ярко выраженные психоэмоциональные свойства пациента могут усиливать местные и общие реакции, вплоть до обморочных состояний, возникающих на инъекцию вакцин. Прием успокаивающих средств, например, феназепама, подавляет развитие отрицательных реакций в поствакцинальный период. Прививки могут вызывать у детей негативную реакцию на повторное введение вакцины.

23.4. Поствакцинальные осложнения

Выявить причинно-следственную связь между вакцинацией и патологией, появившейся в вакцинальный период, бывает трудно. Связь может быть кажущейся, совпадающей по времени.

Патологические процессы, регистрируемые при вакцинации, могут быть следствием:

- низкого качества вакцин или нарушением правил вакцинации;
- обострения хронических инфекций и проявления латентных заболеваний (обострение ревматизма, туберкулеза, хронического гепатита, нефрита, хронической дизентерии, бронхиальной астмы, обострение нейровирусной и бактериальной инфекции при наличии у привитого носительства);
- присоединение интеркуррентных инфекций, появлению которых может способствовать вакцинация;
- особенности реактивности организма.

Особенности реактивности привитого, которые могут способствовать развитию поствакцинальных осложнений, связаны с конституционными генетическими факторами, с понижением сопротивляемости вследствие предшествующих заболеваний, нарушениями питания, с наличием специфической (аллергия) и неспецифической повышенной чувствительности к действию вакцин, а также первичных и вторичных иммунодефицитных состояний.

Индивидуальная реакция на прививку является наиболее частой причиной поствакцинальных реакций. Установлена связь между антигенами гистосовместимости HLA системы человека и предрасположенностью к различного рода патологии, в том числе к поствакцинальным реакциям. Например, HLA-B12 антигены ассоциированы с более частыми судорожными реакциями, HLA-B7 — с аллергической предрасположенностью, HLA-B18 — с острыми респираторными заболеваниями. Вакцинация может выступать в качестве фактора стимуляции генетической предрасположенности прививаемого.

Важнейшей группой поствакцинальных осложнений являются вакциноассоциированные инфекции, обусловленные остаточной вирулентностью вакцинного штамма, реверсией его патогенных свойств и нарушениями в иммунной системе.

Примером такого осложнения являются лимфадениты и остеомиелиты, которые развиваются при введении БЦЖ-вакцины. Варианты вакцины БЦЖ, приготовленные из разных вакцинных штаммов и по разной технологии, обладают неодинаковой способностью вызывать осложнения.

Вторым примером этой группы осложнений является вакциноассоциированный полиомиелит, который развивается у привитых и у лиц, контактирующих с привитыми. Частота возникновения вакциноассоциированного полиомиелита при введении живой полиомиелитной вакцины не должны превышать одного случая на 1 млн привитых.

Благоприятным фоном для возникновения вакциноассоциированных инфекций являются иммунодефицитные состояния, например, гипогаммаглобулинемия у детей при вакцинации живой полиомиелитной вакциной или хронический гранулематоз при введении БЦЖ вакцины. Одним из путей решения проблемы вакциноассоциированных осложнений является подбор генетически однородных и генетически стабильных вакцинных штаммов.

Существует три группы наиболее частых поствакцинальных осложнений: токсические, аллергические реакции и поражение нервной системы. Наиболее серьезные реакции после введения вакцин связаны с нарушениями со стороны центральной нервной системы и нарушениями аллергического характера. Такие реакции в единичных случаях могут привести к летальному исходу.

На характер поствакцинальных осложнений влияют свойства вакцин. При введении сорбированных вакцин иногда появляются инфильтраты, стерильные абсцессы, а в случае эндогенного или экзогенного проникновения гноеродной флоры в участки инъекции могут возникать гнойные абсцессы, флегмона, рожа. В редких случаях развиваются септические состояния и генерализованная инфекция. При внутривенном методе введения вакцин против туберкулеза развиваются инфильтраты, холодные абсцессы, лимфадениты.

К аллергическим осложнениям относятся: полиморфная сыпь, отек Квинке, аталгии, общие аллергические реакции и анафилактический шок. Аллергические осложнения развиваются чаще после повторного введения вакцин, при первичном введении препарата возникающие реакции являются чаще всего проявлением парааллергии («ложной аллергии»).

Эндотоксиновый шок возникает после первичного или вторичного введения убитых бактериальных вакцин в результате повышенной чувствительности организма к эндотоксину. Неврологические осложнения развиваются вследствие поражения центральной нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит и т.п.) и периферической (мононеврит, полиневрит, полирадикулоневрит и пр.). Клинически различают два типа неврологических осложнений:

- 1) кратковременные приступы судорог без остаточных явлений;
- 2) энцефалитоподобный синдром с потерей сознания, длительными судорогами, тяжелым течением, остаточными явлениями, иногда с летальным исходом.

Неврологические осложнения при введении коклюшной вакцины характеризуются острой васкулярной энцефалопатией без демиелинизации. Через несколько часов после введения тифо-паразитарных вакцин могут возникать разнообразные неврологические явления, начиная от легких функциональных нарушений до тяжелого энцефаломиелита. При вакцинации коревой вакциной могут наблюдаться фебрильные судороги и субклинические формы энцефалита.

Реже при введении различных по характеру вакцин могут возникать поражения других систем и органов: астматический синдром, ложный круп, тромбопеническая пурпура, геморрагический васкулит, пиелонефрит, гломерулонефрит.

По данным научно-исследовательских институтов и практических медицинских учреждений, истинные серьезные поствакцинальные осложнения встречаются крайне редко. Судороги появляются с частотой 1:70000 при введении АКДС-вакцины и 1:200000 при введении коревой вакцины, сыпи аллергического характера и (или) отек Квинке с частотой 1:120000, анафилактическая реакция на АКДС 1:100000, неврологические осложнения после введения полиомиелитной вакцины — 1:5000000.

За 1991—2000 гг. в ГИСК им. Л.А. Тарасевича зарегистрированы 850 случаев поствакцинальных осложнений (табл. 26). Данные таблицы дают лишь общее представление о возникновении осложнений при введении различных вакцин, они занижены по сравнению с действительным числом осложнений в силу несовершенства существующей в России системы мониторинга побочного действия вакцин.

Таблица 26

**Количество зарегистрированных случаев
поствакцинальных осложнений в 1991—2000 гг.**

Наименование препарата	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Всего
АКДС-вакцина	20	20	20	15	15	7	5	10	12	10	134
ДС-анатоксины	4	7	3	4	1	7	2	2	1	3	34
БЦЖ+(М) вакцина	69	6	34	13	30	24	48	70	59	128	491
Коревая вакцина	10	9	5	—	—	—	3	2	1	—	30
Полиомиелит- ная вакцина	3	1	—	—	—	—	3	2	2	2	13
Паротитная вакцина	1	1	3	3	—	—	—	—	1	—	99
Антирабическая вакцина	2	1	2	1	1	1	3	1	4	6	22
Гриппозная (живая) вакцина	—	—	—	—	2	—	—	1	—	4	7
Прочие вакцины и анатоксины	2	1	2	2	2	4	21	5	6	8	53
Гетерологичные сывороточные препараты	—	8	—	3	2	1	15	4	8	16	57
Всего.	111	54	69	41	53	45	100	97	94	177	850

Неврологические осложнения встречаются в 2 раза чаще, чем аллергические. Коклюшный компонент АКДС вакцины, коревая и полиомиелитная вакцины вызывают преимущественно осложнения первой группы, анатоксины и вакцины, содержащие гетерологичный белок, — осложнения второй группы (табл. 27).

Таблица 27

**Клинические проявления поствакцинальных осложнений,
зарегистрированных в 1990—2000 гг.**

Наименование препаратов	Неврологические	Аллергические	Прочие	Всего
АКДС-вакцина	134	18	5	157
ДС-анатоксины	17	16	2	35
БЦЖ-М вакцина, БЦЖ-вакцина	—	—	494 (лимфадениты)	494
Коревая вакцина	29	9	7	45
Полиоувакцина	18	5	—	23
Паротитная вакцина	4	4	5	13
Антирабическая вакцина	5	16	1	22
Гриппозная вакцина	—	7	—	7
Прочие вакцины и анатоксины	4	49	3	55
Гетерологичные сывороточные препараты	—	60	—	60
Всего:	211	183	516	911

Чуть меньше половины всех случаев осложнений связаны с введением БЦЖ и БЦЖ-М вакцин и возникновением лимфаденитов. На долю АКДС- и АДС-вакцины приходится примерно треть всех случаев осложнений. Наиболее тяжелой и частой формой побочных реакций являются неврологические поражения, причиной которых в большинстве случаев являются интеркуррентные инфекции.

Основными причинами возникновения патологии, связанными с вакцинацией лишь по времени, являются: обострение вяло текущей или латентной инфекции; совпадение прививки с началом острого заболевания; присоединение интеркуррентного заболевания. В некоторых случаях заболевание развивается вследствие контакта прививаемого с инфекционным больным незадолго до вакцинации.

С целью профилактики поствакцинальных осложнений применяют вакцины с уменьшением содержания (АДС-М, БЦЖ-М) и инаktivированные (химические) вакцины вместо живых (инаktivированная полиомиелитная вакцина, бесклеточная коклюшная вакцина). Для предупреждения аллергических осложнений проводят сбор анамнестических данных о наличии анафилактических реакций на прививку, устанавливают чувствительность прививаемого к гетерологичному белку, вводят антигистаминные препараты и пр. При необходимости проводят лабораторный анализ крови, мочи, рентгенографию грудной клетки, электрокардиографию, организуют консультацию специалистов и пр.

В поствакцинальный период следует соблюдать щадящий режим труда, обеспечить полноценное питание и не допускать контакта привитых с инфекционными больными.

ГИСК им. Л.А. Тарасевича за 1977—1996 гг. зарегистрировал 51 случай смертельных исходов, совпадающих по времени с прививками, но не связанные с вакцинами. В 38 случаях причинами гибели детей явились инфекционные заболевания: ОРВИ с отеком мозга (11 случаев), менингококковая инфекция (8 случаев), менингоэнцефалит гнойный (6), пневмония (5), кишечная инфекция (4), цитомегаловирусная инфекция (2), дифтерия (1) и скарлатина (1 случай).

За 20 лет зарегистрировано 8 случаев летального исхода от осложнений, вызванных вакцинами: от анафилактического шока после введения АКДС-вакцин — 3 случая, от генерализованной БЦЖ-инфекции — 2 случая и от поствакцинального энцефалита — 2 случая при введении АКДС-вакцины и 1 случай при введении живой коревой вакцины.

Таблица 28

Частота различных признаков патологии при вакцинации и заболевании у детей и подростков (ВОЗ, 1988, 1990)

Вакцины	Вид патологии	Частота осложнений при вакцинации (на 100 тыс. привитых)	Частота признаков патологии при заболевании (на 100 тыс. заболевших)
БЦЖ	Диссеминированный туберкулез	0,1	1000—3000
	Туберкулез костей	0,1—30	1500—4600
	Лимфаденит	100—4300	15 000—18 000
АКДС	Стойкое церебральное нарушение	0,2—0,6	600—2000
	Энцефалит (энцефалопатия)	0,1—3,0	90—4000
	Судороги	0,3—90	600—8000
	Шок	0,5—30	—
	Летальный исход	0,2	10—4000
Коревая вакцина	Энцефалит (энцефалопатия)	0,1	50—400
	Подострый склерозирующий панэнцефалит	0,05—0,1	0,5—20
	Пневмония	—	3800—7300
	Судороги	0,02—190	500—1000
	Летальный исход	0,02—0,3	10—1000
Паротитная вакцина	Энцефалит (энцефалопатия)	—	25
	Нарушение слуха	—	5000
	Орхит	—	20 000
	Воспаление околоушной железы	10—100	80 000
Полиомиелитная вакцина	Паралитическая форма	0,1—0,3	500—1000

К сожалению, пока невозможно полностью избежать появления поствакцинальных осложнений. Поствакцинальные осложнения всегда были предметом острых дискуссий и основным аргументом позиции противников вакцинации. Много-

летний мировой опыт вакцинопрофилактики указывает, что вакцинация является наиболее эффективным способом предотвращения массовых инфекций. Ущерб от инфекционных заболеваний в значительной степени превосходит ущерб от вакцинации. Об этом свидетельствуют многочисленные данные (ВОЗ 1988, 1990 и др.) о частоте осложнений при вакцинации по сравнению с появлением аналогичных патологических признаков при заболевании у детей и подростков (табл. 28).

23.5. Мониторинг побочного действия вакцин

Мониторинг побочного действия вакцин представляет собой систему постоянного слежения за безопасностью вакцин в условиях их массового применения с целью проведения мероприятий по предупреждению возникновения поствакцинальных осложнений.

Задачами мониторинга являются: выявление поствакцинальных осложнений, определение частоты возникновения этих осложнений для каждой вакцины, выявление отдельных территорий и групп риска населения, в которых имеется повышенная частота осложнений, определение факторов риска, способствующих развитию осложнений, в том числе климато-географических, социально-экономических, экологических, а также связанных с индивидуальными особенностями привитого.

Мониторинг побочного действия вакцин проводится на всех уровнях медицинского обслуживания населения: районном или городском, областном (краевом), республиканском. Существует общий порядок первичной регистрации, учета и оповещения о поствакцинальных осложнениях и заболеваниях в вакцинальном периоде.

Первичная регистрация осложнения заключается в установлении диагноза в процессе активного наблюдения за привитым или в случае обращения привитого за медицинской помощью. Врач (фельдшер) обязан оказать больному медицинскую помощь, а при необходимости обеспечить своевременную госпитализацию.

Существующая в России система регистрации и анализа поствакцинальных реакций требует совершенствования, пока она не позволяет выявить все случаи побочного действия вакцин. Ниже приведен перечень определений побочных реакций, который рекомендуется ВОЗ для использования в рамках расширенной программы иммунизации.

Перечень определений, используемых для мониторинга побочных реакций, возникающих в течение 4-х недель после иммунизации

1. Местные побочные реакции:
 - абсцесс в месте введения препарата (бактериального происхождения, стерильный);
 - лимфадениты (включая гнойные);
 - другие тяжелые местные реакции.

2. Побочные реакции с поражением центральной нервной системы:
 - острый паралич (паралитический полиомиелит, вызванный применением вакцины, синдром Гильен—Барре);
 - энцефалопатия;
 - энцефалит;
 - менингит;
 - судороги (с повышением температуры, без повышения температуры).
3. Другие побочные реакции:
 - аллергическая реакция;
 - анафилактическая реакция (острая гипераллергическая реакция);
 - анафилактический шок;
 - артралгия (устойчивая, временная);
 - диссеминированная инфекция, вызванная применением БЦЖ;
 - лихорадка (умеренное повышение температуры, высокая температура предельно высокая температура, предполагаемая высокая температура без указания величины);
 - коллапс;
 - остит (остеомиелит);
 - устойчивый пронзительный крик;
 - сепсис;
 - синдром токсического шока.
4. Другие тяжелые и необычные реакции, наблюдающиеся в течение 4 недель после иммунизации и не упомянутые в п. 1, 2 или 3.

Правильная оценка поствакцинальных реакций крайне важна для определения качества применяемой вакцины, для компенсации ущерба, нанесенного привитому лицу, и для отказа в компенсации по ложному заявлению. Вместе с тем, анализ причин поствакцинальных реакций у конкретных больных достаточно затруднен.

К типичным ошибкам, которые приводят к поствакцинальным реакциям относятся: проведение прививки на фоне недиагностированного заболевания; несоблюдение интервала между перенесенным заболеванием и прививкой; игнорирование необычных и тяжелых реакций на предыдущие прививки.

23.6. Расследование случаев поствакцинальных осложнений

Все больные с тяжелыми неврологическими, аллергическими и токсическими поражениями подлежат госпитализации. По данным НИИ детских инфекций Санкт-Петербурга, среди поступивших в клинику детей с поствакцинальными осложнениями 66% осложнений возникает после введения АКДС-вакцины, 13% — после коревой, 8% — после АДС-М, 7% — полиомиелитной, 6% — паротитной вакцины.

Для многих видов вакцин поствакцинальные реакции однотипны, лишь при введении живых вакцин они являются достаточно специфичными. В редких слу-

чаях развиваются необычные поствакцинальные реакции, доказательство связи таких реакций с вакцинацией представляет определенные трудности.

Более 80% детей с поствакцинальными осложнениями имеют сопутствующие заболевания, среди которых 90% относятся к инфекционным заболеваниям. Наиболее трудная проблема заключается в выяснении роли вакцинации в развитии интеркуррентных заболеваний. Нельзя исключить, что в некоторых случаях прививка может провоцировать развитие таких заболеваний.

Расследование случаев поствакцинальных осложнений проводится комиссией с участием клинициста и эпидемиолога, а при осложнениях после БЦЖ-вакцины — с участием врача-фтизиатра. Информация о поствакцинальном осложнении направляется как внеочередное донесение в местный территориальный центр санэпиднадзора, в департамент санэпиднадзора Минздрава РФ и Национальный орган контроля — ГИСК им. Л.А. Тарасевича. При тяжелых случаях

Таблица 29

Перечень осложнений (состояний), подлежащих регистрации, расследованию и информированию вышестоящих органов санэпиднадзора

Осложнения (состояния)	Сроки развития после вакцинации	
	АКДС, АДС и др. инактивированными препаратами	коревой, паротитной и др. живыми вакцинами
1. Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс	до 24 часов	
2. Генерализованная сыпь, полиморф- ная экссудативная эритема, отек Квинке, синдром Лайела, др. формы тяжелых аллергических реакций	до 10 дней	
3. Энцефалит, энцефалопатия, полирадикулоневрит, мононеврит	до 15 дней (до 15 дней после окончания курса антирабических прививок)	
4. Энцефалические реакции: — фебрильные судороги — афебрильные судороги	первые 48 часов	до 15 дней
	до 15 дней	до 15 дней
5. Серозный менингит	до 30 дней	
6. Миокардит, острый нефрит, тромбо- цитопеническая пурпура, агрануло- цитоз, артралгия, гипопластическая анемия, системные заболевания соединительной ткани и т.п.	до 30 дней	
7. Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие вре- менную связь с прививками	до 30 дней	
8. Вакциноассоциированный полиомиелит: — у привитых — у контактировавших с привитыми	до 30 дней	
	до 60 дней	
9. Осложнения после прививок БЦЖ: лимфаденит, регионарный абсцесс, келлоидный рубец, остеомиелит (остеит)	в течение года	

в адрес Национального органа контроля высылается копия истории болезни или развернутый эпикриз с данными лабораторных исследований и лечебных мероприятий, при летальном исходе — копию протокола вскрытия, результаты патогистологических исследований, фиксированный архив органов. При необходимости Национальный орган контроля запрашивает образцы серии препарата, вызвавшего развитие осложнения.

Все данные о больных с поствакцинальными осложнениями заносятся в медицинскую документацию (историю развития новорожденного, историю развития ребенка, медицинскую карту ребенка, медицинскую карту амбулаторного больного, медицинскую карту стационарного больного, карту вызова скорой медицинской помощи, карту обратившегося за антирабической помощью).

Средние и сильные реакции на вакцинацию, но не подпадающие под определение «поствакцинальные осложнения» (местные и температурные реакции, кратковременная сыпь, легкие катаральные явления и пр.) регистрируются в карте профилактических прививок ребенка, истории его развития, медицинской карте ребенка или амбулаторного больного. О сильных реакциях сообщается в окружной центр санэпиднадзора без передачи информации в департамент санэпиднадзора Минздрава РФ и Национальный орган контроля (табл. 29).

Применение серии препарата, вызвавшего серьезные осложнения, задерживается до получения результатов расследования случаев осложнения и соответствующего распоряжения. ГИСК им. Л.А. Тарасевича контролирует юридические образцы данной серии, которые хранятся на предприятии на протяжении всего срока годности препарата, а также образцы вакцины, взятые с мест применения, где зарегистрированы случаи осложнений.

После окончания расследования ГИСК им. Л.А. Тарасевича принимает решение о возможности применения рекламационной серии вакцины или о необходимости отзыва и уничтожения серии вакцины. Акт об уничтожении серии вакцины направляется в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

24. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН

При острых и хронических инфекциях, главным образом вирусных, наблюдается модуляция иммунологической реактивности на многие инфекционные и неинфекционные антигены. Такую иммуномодуляцию можно выявить по изменению титров антител на неродственные инфекционные антигены, по динамике кожных реакций замедленного типа, по результатам клеточных реакций *in vitro*.

Существует два основных феномена, возникающих у инфекционных больных под влиянием неспецифической иммуномодуляции:

- 1) поликлональная иммуносупрессия, которая рассматривается как неизбежный спутник большинства заболеваний вирусной и бактериальной природы;
- 2) поликлональная иммуноактивация, которая описана при коклюше, ветряной оспе, геморрагической лихорадке денге и других инфекциях.

При иммуносупрессии происходит манифестация латентных инфекций, появление рецидивов хронических инфекций, присоединение к основному заболеванию интеркуррентных заболеваний. Острые вторичные инфекции и активация хронически текущих процессов описаны при многих инфекционных заболеваниях.

Многие формы иммуномодуляции и иммунопатологии, которые встречаются при инфекциях, характерны для вакцинации. Бактериальные и вирусные препараты способны не только подавлять, но и стимулировать иммунный ответ. На этой особенности основаны адъювантные свойства микробных продуктов. Измененная реакция на неродственные антигены, повышенная чувствительность к гетерологичным возбудителям вирусной и бактериальной природы, снижение ранее сформированного иммунитета, развитие аллергии и аутоиммунного состояния, повышенная соматическая заболеваемость организма привитых описаны при применении живой коревой вакцины, осповакцины, живой краснушной вакцины, живой полиомиелитной вакцины, живой гриппозной вакцины для орального применения, инактивированной гриппозной вакцины, гепатитной В вакцины и пр.

После вакцинации могут возникать активация В- или Т-системы иммунитета или супрессия в системе иммунокомпетентных клеток. Один из механизмов неспецифических сдвигов в системе иммунокомпетентных клеток у привитых связан с размножением и персистенцией аттенуированных вирусов и бактерий в иммунокомпетентных клетках.

Функциональная супрессия иммунного ответа зависит от способности микробных антигенов вызывать выделение супрессорных факторов из этих клеток, секрецию простагландина E2 из макрофагов и т.п. Вакцинация может подавлять неспецифическую антиинфекционную резистентность, вследствие этого могут появляться сопутствующие заболевания и происходит обострение латентно протекающих процессов и хронических инфекций.

Условно можно выделить три типа транзиторных вакциноиндуцированных антигеннеспецифических реакций иммуноцитов привитых: кратковременная активация клеток умеренного диапазона (I тип), длительная поликлональная активация клеток (II тип), поликлональная активация клеток с последующей поликлональной супрессией (III тип). Опасность осложнений при первом типе минимальна, при II — можно ждать осложнения аллергической и аутоиммунной природы, при III — создается благоприятный фон для развития острых и обострения хронических инфекций.

Исследование иммунологической безопасности вакцин является новым направлением в оценке качества вакцин и их стандартизации. Изучение неспецифического влияния вакцин на иммунную систему входит в программу испытаний новых вакцин, которая включает доклиническое изучение препарата на лабораторных животных и исследование на ограниченной и расширенной группах людей.

Доклиническое изучение на лабораторных животных состоит из 4-х разделов: исследование иммунореактивности на неродственные антигены, изучение аллергизирующего действия вакцины и аутоиммунных реакций организма на вакцинацию, исследование количественных и качественных изменений иммунокомпетентных клеток, исследование морфологии органов иммунной системы.

В случае изменения иммунологической реактивности, выявления аллергических или аутоиммунных реакций, а также выявления сдвигов в системе иммунокомпетентных клеток или гистологических изменений в органах иммунной системы у вакцинированных животных, заключение о возможности дальнейшего изучения препарата в клинических испытаниях должно основываться на сопоставлении соотношения эффекта вакцинации и безопасности вакцины с учетом предполагаемой для человека дозы и назначения препарата. За безопасную в отношении иммунной системы человека дозу препарата следует принять ту иммунизирующую дозу, которая не подавляет или минимально снижает иммунный ответ на неродственные антигены, не индуцирует аллергизацию и развитие аутоиммунных реакций и вызывает наименьшие сдвиги в неспецифических показателях иммунного статуса животных.

Изучение иммунологической безопасности вакцин на ограниченной группе людей проводят в рамках испытания реактогенности, безопасности и специфической активности лабораторных серий препарата. При этом исследуются следующие параметры иммунологической безопасности:

- 1) Определение изменения уровня иммунологической реактивности на неродственные инфекционные антигены (кожные пробы с туберкулином, стафилококковым антигеном), а также изменения уровня сывороточных антител к возбудителям инфекционных болезней;
- 2) Выявление аллергических и аутоиммунных реакций (определение общего иммуноглобулина Е, гуморального иммунитета на тканевые аутоантитела в ИФА и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови);
- 3) Определение неспецифических изменений в системе иммунокомпетентных клеток (оценка иммунного статуса).

Получаемые показатели считаются измененными под влиянием вакцины, если их среднегрупповые величины статистически значимо отличаются от исходных величин и от величин соответствующих показателей в группе, получившей плацебо

и обследованной в тот же срок. Сравнение с физиологической нормой конкретного возраста не рекомендуется, так как оно не является достаточно адекватным.

Иммунный статус человека может быть исследован в два этапа. Первый этап включает определения:

- 1) относительного и абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови;
- 2) относительного и абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов;
- 3) концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (G, A, M);
- 4) фагоцитарной активности лейкоцитов.

В случае необходимости проводятся исследования второго этапа, который включает следующие методы:

1. Определение субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов (Т-хелперов).
2. Определение спонтанной миграции лейкоцитов и теста торможения миграции лейкоцитов под влиянием ФГА.
3. Постановка кожных проб (при отсутствии противопоказаний) на повышенную чувствительность замедленного типа с помощью туберкулина, грибковых аллергенов, ДНХБ.
4. Оценка пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов в реакции бласт-трансформации на антиген и неспецифические митогены.
5. Определение В-лимфоцитов, несущих поверхностные иммуноглобулины разных классов.
6. Оценка синтеза иммуноглобулинов в культуре В-лимфоцитов.
7. Непрямой тест торможения миграции лейкоцитов.
8. Оценка активности киллерных лимфоцитов (К- и ЕК-клетки).
9. Тесты для оценки способности клеток вырабатывать наиболее значимые медиаторы иммунной системы.
10. Определение различных компонентов комплемента.
11. Оценка отдельных этапов фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов.

Такая сложная система исследования иммунологической безопасности необходима только для вакцин, обладающих выраженным иммунотропным действием.

Заключительный этап изучения иммунологической безопасности проводится в рамках государственных испытаний экспериментально-производственных серий вакцины и предусматривает выявление случаев инфекционных и соматических заболеваний, в том числе аллергической и аутоиммунной природы. Длительность наблюдений определяется, исходя из результатов, полученных на первом этапе клинического испытания лабораторных серий вакцины, но составляет не менее 6 месяцев.

Сравнение показателей частоты выявленных случаев инфекционных и соматических заболеваний в группе, получившей вакцину, с аналогичными показателями в контрольной группе, позволяет судить об иммунологической безопасности исследуемой вакцины.

Заключение об иммунологической безопасности вакцины формируется на основании материалов всех этапов испытания препарата. Экспериментальный и клинический иммунологический мониторинг позволяет проводить стандартизацию вакцин, оценивать иммунологическую безопасность вновь разрабатываемых вакцинных препаратов, выбирать наиболее рациональные их варианты, дозы препарата и схемы прививок.

25. МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВАКЦИНАЦИИ

Каждая страна определяет свой перечень патологических состояний, которые являются основанием для отвода людей от прививок. В России список противопоказаний к введению вакцин календаря прививок значительно сокращен и в настоящее время в соответствии с приказом Минздрава России № 375 от 18.12.97 г. он соответствует рекомендациям ВОЗ (приложение 2). Некоторые педиатры с определенной долей настороженности относятся к такому сокращению. Наблюдается стремление оградить ослабленных детей от вакцинации, хотя именно в этой группе детей наблюдается значительная заболеваемость инфекционными болезнями и они в первую очередь нуждаются в защите с помощью вакцинации.

Различают истинные и ложные противопоказания к проведению прививок. Истинные противопоказания включают постоянные (абсолютные) и временные (относительные) противопоказания.

25.1. Постоянные противопоказания

Существует лишь небольшое число истинных медицинских противопоказаний к вакцинации. В среднем по стране не более 1% детей имеют такие противопоказания. Для всех вакцин противопоказаниями являются сильные реакции (температура выше 40°C, отек, гиперемия более 8 см в диаметре) или осложнения (анафилаксия, коллапс, энцефалит и энцефалопатия, нефебрильные судороги) на предыдущую дозу вакцин. Все живые вакцины не вводятся при наличии первичного иммунодефицитного состояния, иммуносупрессии, злокачественного новообразования и беременности. Для БЦЖ-вакцины противопоказаниями являются вес ребенка менее 2000 г и келлоидный рубец на предыдущую дозу вакцины. Прививку АКДС-вакцин не проводят при наличии прогрессирующего заболевания нервной системы, афебрильных судорог в анамнезе.

При наличии в анамнезе указаний на судорожный синдром у ребенка вакцина АКДС заменяется на АДС-анатоксин, который вводится вместе с полиомиелитной вакциной. Остальные вакцины вводятся в соответствии с календарем прививок. Вакцинацию детей с эпилепсией или судорожным синдромом необходимо проводить на фоне противосудорожной терапии. Для профилактики температурных и судорожных реакций назначают парацетамол в дозе 10—15 мг/кг в течение 1—2 дней после введения вакцин АКДС или анатоксинов и на 5—6—9 день после инъекции коревой вакцины.

Для живой коревой и живой паротитной моновакцин, дивакцины и тривакцины (корь, паротит, краснуха) противопоказаниями являются тяжелые реакции на аминокгликозиды и анафилактические реакции на гетерологичный белок. Абсолютных противопоказаний нет у оральной полиомиелитной вакцины, АДС и АДС-М вакцин.

25.2. Временные противопоказания

Временными противопоказаниями к прививкам являются острые проявления заболевания и обострение хронических заболеваний. В этом случае необходима отсрочка вакцинации до исчезновения острых симптомов заболевания. При нетяжелых острых вирусных респираторных инфекциях и острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу же после нормализации температуры. При многих видах патологии (экзема, дерматит, бронхиальная астма, тромбоцитопеническая пурпура, врожденные пороки сердца, аритмии, ревмакардит, муковисцидоз, хронический пиелонефрит, гломерулонефрит) вакцинацию проводят в период ремиссии.

25.3. Ложные противопоказания

Ложными противопоказаниями признаны: перинатальная энцефалопатия, стабильные неврологические состояния (болезнь Дауна и другие хромосомные заболевания, детский церебральный паралич, акушерские параличи и парезы, последствия травмы и острых заболеваний), увеличение тени тимуса, аллергия, бронхиальная астма, экзема, врожденные пороки, дисбактериоз, поддерживающая терапия, местное применение стероидов.

К ложным же противопоказаниям относятся состояния, отмеченные в анамнезе прививаемого: недоношенность, сепсис, болезнь гиалиновых мембран, гемолитическая болезнь новорожденных, осложнения после вакцинации в семье, аллергия в семье, эпилепсия, внезапная смерть в семье.

Таким образом, существует общее правило, что живые вакцины не следует применять при наличии беременности и глубоких иммунодефицитов. Тем не менее, коревая и паротитная вакцины могут вводиться больным СПИДом. Детей с симптомами СПИДа нельзя вакцинировать БЦЖ и вакциной против желтой лихорадки. Вакцинацию против туберкулеза можно проводить детям-носителям ВИЧ без клинических признаков заболевания.

Абсолютными противопоказаниями являются анафилактические реакции, коллапс или шок, энцефалит или энцефалопатия, судороги без лихорадки. Вакцины, содержащие гетерологичные белки, не должны вводиться людям с повышенной чувствительностью к этим белкам.

Наличие противопоказания у ребенка еще не означает, что у него обязательно будет осложнение при введении вакцины. Опыт работы многих научно-исследовательских институтов свидетельствует о возможности проведения прививок на фоне многих патологических состояний, которые могут быть отнесены к разряду абсолютных противопоказаний.

Следует, однако, подчеркнуть, что все врачи должны руководствоваться инструкциями по применению вакцин и соблюдать правила, касающиеся постоянных и временных противопоказаний к прививкам. Несоблюдение таких правил может привести к серьезным поствакцинальным осложнениям вплоть

до летальных исходов. Все исследования по расширению сферы применений вакцин в условиях, отнесенных к разряду противопоказаний, должны проводиться по программам, предусматривающим проведение мероприятий по предупреждению возможных осложнений и утвержденным Комитетом по медицинским иммунобиологическим препаратам. В противном случае врач несет юридическую ответственность за неблагоприятные последствия такой вакцинации.

26. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ВАКЦИН НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРИВИВОК

В России производится 60 видов вакцин, а с учетом различных вариантов — более 80. Многие вакцины, сохраняя свои названия, совершенствовались на протяжении десятилетий и сейчас значительно отличаются от первоначальных вакцин. Подавляющее большинство вакцин, прежде всего вакцины календаря прививок, по своим показателям безопасности и эффективности соответствуют требованиям ВОЗ.

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

26.1. Профилактика с помощью АКДС-вакцины

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

Причиной местных и общих аллергических реакций чаще являются анатоксины, реакции развиваются в течение нескольких часов после введения АКДС-вакцины. На месте инъекции появляется гиперемия, боль, значительный отек. Нередко повышается температура. К общим реакциям относятся отеки Квинке, уртикарная, полиморфная и геморрагическая сыпь. Обостряются сопутствующие заболевания кожи (экзема, дерматит, нейродермит). В редких случаях появляется бронхоспазм, токсико-аллергические состояния, гемолитико-уремический синдром. Крайне редко (2 случая на 100 000 инъекций вакцины) возникает анафилактический шок, который чаще наблюдается сразу же или в течение 20—30 мин у детей старшего возраста после повторного введения вакцины. Для детей раннего возраста более характерен коллапс, возникающий через неделю после вакцинации.

Коклюшный компонент АКДС-вакцины обладает выраженным поликлональным действием на образование циркулирующих антител, в том числе реагино-

вых антител класса IgE. В связи с этим АКДС-вакцина может способствовать аллергическим реакциям на неродственные для АКДС-вакцины аллергены, например, на пыльцу растений, домашнюю пыль и пр.

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

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

Поствакцинальный энцефалит развивается в редких случаях (1 случай на 250000—500000 инъекций) на 3—8 сутки после вакцинации, при этом наблюдаются судороги, часто повторные, гиперкинезы, парезы конечностей. К сожалению, пока невозможно полностью предотвратить неврологические осложнения от введения АКДС-вакцины, однако следует отметить, что риск возникновения поражения мозга от заболевания коклюшем в 3000 раз выше, чем от введения вакцины.

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

АКДС-вакцина состоит из убитых коклюшных микробов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, адсорбированных на гидроксиде алюминия. В 1 мл препарата содержится 20 млрд коклюшных клеток, 30 флокулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного и 10 антидифтерийных единиц (ЕД) столбнячного анатоксина. Прививочная доза (0,5 мл) содержит не менее 30 международных иммунизирующих единиц (МИЕ) дифтерийного анатоксина, не менее 60 МИЕ столбнячного анатоксина и не менее 4 международных защитных единиц коклюшной вакцины. Консервант — мертиолят в концентрации 0,01%.

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

Прививки детям, переболевшим коклюшем, проводят АДС-анатоксином. Прививки АКДС-вакциной можно проводить одновременно с прививками против полиомиелита, но не ранее, чем через 1 мес после прививок против других инфекций. Ревакцинацию АКДС-вакциной проводят через 18 мес, 7 и 14 лет пос-

ле рождения. Если ревакцинация АКДС-вакциной не проведена до достижения ребенком 4-годовалого возраста, то иммунизацию проводят АДС-анатоксином (в возрасте от 4 лет до 5 лет 11 мес 29 дней) или АДС-М-анатоксином (в возрасте 6 лет и старше).

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

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

Если ребенок привит двукратно, курс вакцинации против дифтерии и столбняка считают законченным. Если ребенок получил одну прививку, вакцинация может быть продолжена АДС-М-анатоксином, который вводят однократно не ранее, чем через три месяца. В обоих случаях первую ревакцинацию проводят АДС-М-анатоксином через 9—12 месяцев после последней прививки. Если осложнение развилось после третьей вакцинации АКДС-вакциной, первую ревакцинацию проводят АДС-М-анатоксином через 12—18 месяцев. Последующие ревакцинации проводят в 7 и 14 лет, а затем каждые последующие 10 лет АДС-анатоксином.

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

Дети с противопоказаниями к применению АКДС-вакцины могут быть привиты АДС-анатоксином в соответствии с инструкцией по его применению.

Детей, перенесших острые заболевания прививают не ранее, чем через 2 недели после выздоровления; при легких формах респираторных заболеваний (ринит, легкая гиперемия зева и т. д.) прививка допускается через 1 неделю после выздоровления. Больных хроническими заболеваниями прививают по достижении стойкой ремиссии (не менее 2 недель). Стабильные проявления аллергического заболевания (локализованные кожные проявления, скрытый бронхоспазм и т. п.) не являются противопоказанием к вакцинации, которая может быть проведена на фоне соответствующей терапии.

Детей, которые родились с весом менее 2 кг и достигли этого веса, прививают при их нормальном физическом и психомоторном развитии; отставание в весе не является основанием к отсрочке вакцинации.

Учитывая возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных детей, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин после прививки. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

С целью выявления противопоказаний врач (фельдшер на ФАП) в день прививки проводят опрос родителей и осмотр прививаемых с обязательной термометрией. При вакцинации взрослых допускается предварительный отбор лиц, подлежащих прививке, с их последующим опросом медицинским работником, проводящим вакцинацию. Лица, временно освобожденные от прививки, должны быть взяты под наблюдение и учет и своевременно привиты.

АКДС-вакцину выпускают в ампулах по 1 и 2 мл и хранят в сухом темном месте при температуре $6\pm 2^{\circ}\text{C}$. Препарат, подвергшийся замораживанию, применению не подлежит. Транспортирование проводят всеми видами крытого транспорта при тех же температурных условиях. Срок годности АКДС-вакцины 1 год 6 мес.

В России зарегистрирована 4-компонентная вакцина **Тетракок 0,5** фирмы Авантис Пастер (Франция). Одна прививочная доза препарата содержит: 4 МЗЕ коклюшной суспензии, не менее 30 МИЕ дифтерийного и 60 МИЕ столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроксиде алюминия, а также инактивированную полиомиелитную вакцину из 3-х типов полиовируса. В качестве консерванта использован 2-феноксиэтанол. Срок хранения 2 года. Препарат применяется для вакцинации детей в возрасте от 3-х мес до 4-х лет. Вакцинация состоит из 3-х инъекций препарата с интервалом 1—2 мес с последующей ревакцинацией через 1 год.

26.1.1. Столбняк

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

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

Переболевшие столбняком не приобретают стойкий иммунитет и не защищены от нового заболевания. Количество столбнячного токсина, образующееся при столбняке, недостаточно для формирования иммунитета. В связи с этим все заболевшие столбняком сразу же после постановки диагноза или после выздоровления должны быть привиты столбнячным анатоксином.

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

В России регистрируются единичные случаи столбняка новорожденных. ВОЗ ставится задача ликвидации столбняка новорожденных в ближайшее время.

Материнские антитела, поступающие в плод через плаценту, способны предупреждать развитие столбняка новорожденных. Иммунизация беременных сопровождается появлением у новорожденных противостолбнячных антител класса IgM. Нет доказательств, что это является результатом не пассивной, а активной иммунизации плода столбнячным анатоксином, введенным матери. С другой стороны известно, что IgM не передается трансплацентарно.

Столбняк новорожденных возникает даже в том случае, если матери считались иммунизированными. Объяснением такой возможности является: неправильная схема иммунизации матери, слабая эффективность вакцин, недостаточный иммунный ответ у матери, ослабленный перенос антител через плаценту, поступление большого количества столбнячного токсина через плаценту.

Для диагностики столбняка используют методы обнаружения столбнячной палочки и ее токсина из раны, а после родов или аборт — из влагалища и матки. Для определения токсина применяют РНГА и реакцию нейтрализации токсина на мышах.

Существует теория «естественного иммунитета» против столбняка, приобретенного в течение жизни человека. Предполагается, что иммунитет развивается благодаря присутствию столбнячных бактерий в пищеварительном тракте и всасывания инактивированного токсина или его фрагментов. Титры «естественных антител» крайне низки и резистентность, связанная с ними, не имеет существенного значения в эпидемиологии столбняка.

Столбнячный анатоксин, используемый в виде моновакцины или в качестве одного из компонентов комплексной вакцин, вызывает образование нейтрализующих антител класса 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 недели после второй инъекции антигена уровень антител превышает минимальный «защитный титр». Трехкратное введение вакцин обеспечивает напряженный иммунитет на протяжении, по крайней мере, 1—5 лет. Ревакцинация, проводимая через год, сохраняет иммунитет в течение 7—10 лет. Нарушение формирования иммунитета на введение столбнячного анатоксина может быть при СПИДе, малярии и других заболеваниях.

Для определения противостолбнячных антител используют реакцию нейтрализации токсина *in vivo*, реакцию непрямой гемагглюцинации и иммуноферментный анализ. Реакция нейтрализации обладает высокой чувствительностью (0,001 МЕ/мл) и определяет, главным образом, антитела класса IgG. Реакция гемагглютинации проста, выявляет преимущественно IgM-антитела, обладающие способностью связываться с токсином, но не нейтрализуют его. Широко применяется иммуноферментный анализ, однако и он недостаточно коррелирует с данными определения нейтрализующих антител.

Минимальным «защитным титром» противостолбнячных антител считается 0,01 МЕ/мл сыворотки крови. Его определяют с помощью реакции нейтрализации *in vivo*. При использовании реакций *in vitro* значение «защитного титра» противостолбнячных антител выше, что необходимо учитывать при оценке уровня иммунитета у людей

Выпускаемый в России **столбнячный анатоксин (АС-анатоксин)** состоит из очищенного анатоксина, адсорбированного на геле гидроксида алюминия. Препарат содержит в 1 мл 20 единиц связывания (ЕС) анатоксина. Консервант — мертиолят в концентрации 0,01%.

АС-анатоксин применяется с целью активной иммунизации против столбняка, проводимой в рамках плановых прививок и для экстренной специфической профилактики столбняка. Полный курс иммунизации АС-анатоксином, включающий первичную вакцинацию и ревакцинацию, создает у привитых надежную защиту против столбняка.

Препарат вводят подкожно в подлопаточную область. Полный курс вакцинации АС-анатоксином (для лиц, ранее не привитых против столбняка) состоит из двух прививок по 0,5 мл каждая с интервалом 30—40 сут и ревакцинации через 6—12 мес той же дозой (в порядке исключения допускается удлинение интервала до двух лет). Последующие ревакцинации проводят каждые десять лет однократно дозой 0,5 мл.

Иммунизация некоторых трудноохватываемых контингентов населения (пожилые люди, неорганизованное население) может быть проведена по сокращенной схеме, предусматривающей однократное введение АС-анатоксина в удвоенной дозе (1,0 мл) с первой ревакцинацией в период от 6 мес до 2-х лет и последующими ревакцинациями через каждые 10 лет обычной дозой препарата (0,5 мл).

Активную иммунизацию детей против столбняка в возрасте от 3-х месяцев проводят в плановом порядке адсорбированной коклюшной дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС-вакциной) или адсорбированным дифтерийно-столбнячным анатоксином (АДС-анатоксином, АДС-М-анатоксином) в соответствии с наставлениями по применению препаратов.

Ревакцинацию взрослых, ранее полноценно иммунизированных ассоциированными препаратами, содержащими столбнячный анатоксин, осуществляют каждые 10 лет АС- или АДС-М-анатоксинами в дозе 0,5 мл.

Экстренная профилактика столбняка предусматривает первичную хирургическую обработку раны и создание при необходимости специфического иммунитета против столбняка.

Экстренную иммунопрофилактику столбняка следует проводить как можно раньше с момента получения травмы вплоть до 20 дня, учитывая длительность инкубационного периода при заболевании столбняком.

Экстренную специфическую профилактику столбняка проводят при: травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых; обморожениях и ожогах второй, третьей и четвертой степени; внебольничных абортах; родах вне медицинских учреждений; гангрене или некрозе тканей любого типа, абсцессах; укусах животными; проникающих повреждениях желудочно-кишечного тракта.

Для экстренной специфической профилактики столбняка применяют: АС-анатоксин, **противостолбнячный человеческий иммуноглобулин (ПСЧИ)**; при отсутствии ПСЧИ — **лошадиную сыворотку противостолбнячную**, очищенную методом пептического переваривания, концентрированную, жидкую (ПСС).

Схема выбора профилактических средств при проведении экстренной специфической профилактики столбняка представлена в таблице 30.

Таблица 30

**Схема выбора профилактических средств
при проведении экстренной специфической профилактики столбняка**

Предшествующие прививки против столбняка		Возрастные группы	Сроки, прошедшие после последней прививки	Применяемые препараты		
Наличие документов о предшествующих прививках	курс предшествующих прививок (любым препаратом, содержащим столбнячный анатоксин)			АС-анатоксин ¹ (мл)	ПСЧИ ² (МЕ)	ПСС ² (МЕ)
1. Имеется документальное подтверждение	Полный курс плановых прививок в соответствии с возрастом ³	Дети и подростки	Независимо от срока	Не вводят ⁴	Не вводят	
	Курс плановых прививок без последней возрастной ревакцинации	Дети и подростки	Независимо от срока	0,5 мл	Не вводят	
	Полный курс иммунизации ⁵	Взрослые	Не более 5 лет Более 5 лет	Не вводят 0,5 мл	Не вводят Не вводят	
	Две прививки ⁶	Все возрасты	Не более 5 лет Более 5 лет	0,5 мл 1,0 мл	Не вводят ⁷ 250 МЕ 3000 МЕ ⁸	
	Одна прививка	Все возрасты	Не более 2 лет Более 2 лет	0,5 мл 1,0 мл	Не вводят ⁷ 250 МЕ 3000 МЕ ⁸	
	Непривитые	Дети до 5 мес Остальные возрасты	Более 2 лет	Не вводят 1,0 мл	250 МЕ 3000 МЕ ⁸ 250 МЕ 3000 МЕ ⁸	
2. Нет документального подтверждения	Прививочный анамнез не известен, а в анамнезе не было противопоказаний к прививкам	Дети до 5 мес. Дети с 5 мес и подростки, военнослужащие, бывшие военнослужащие		Не вводят 0,5 мл	250 МЕ 3000 МЕ Не вводят ⁷	
	Остальные контингенты	Все возрасты		1,0 мл	250 МЕ	3000 МЕ ⁸

Примечания.

1. При экстренной профилактике столбняка возможно использовать АДС-М-анатоксин.
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 ранах, подверженных заражению (инфицированных ранах), если после предшествующей ревакцинации прошло более 5 лет, вводят 0,5 мл АС-анатоксина.
5. Полный курс иммунизации АС-анатоксином 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 первую вакцинацию АС-анатоксином 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 ранах, подверженных заражению (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-анатоксина.

АС-анатоксин вводят подкожно в подлопаточную область, ПСЧИ вводят в дозе 250 МЕ внутримышечно в верхне-наружный квадрант ягодицы, ПСС вводят в дозе 3000 МЕ под кожу.

Перед введением ПСС в обязательном порядке ставят внутрикожную пробу с лошадиной сывороткой, разведенной 1:100, для определения чувствительности к белкам сыворотки лошади.

После введения АС-анатоксина могут наблюдаться как общие реакции, выражающиеся в недомогании и повышении температуры, так и местные реакции в виде покраснения, отека, болезненности, которые проходят через 24—48 часов. В редких случаях может развиваться шок.

После введения ПСС могут развиваться осложнения: сывороточная болезнь, анафилактический шок. В связи с этим за каждым привитым необходимо установить медицинское наблюдение в течение часа после прививки. При появлении симптомов шока необходимо срочное проведение противошоковой терапии. Помещение, где проводят прививки и экстренную специфическую профилактику столбняка, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии.

Лица, получившие ПСС, должны быть предупреждены о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае повышения температуры, появления зуда и высыпаний на коже, болей в суставах и других симптомов, характерных для сывороточной болезни.

Постоянные противопоказания к применению АС-анатоксина отсутствуют. Не рекомендуется проведение плановых прививок беременным, а также лицам с повышенной чувствительностью к препарату.

Лиц, перенесших острые заболевания, прививают не ранее 2 недель после выздоровления.

Больных хроническими заболеваниями прививают через 2—4 недели от начала ремиссии. Детей с неврологическими изменениями прививают после исключения прогрессирования процесса. Больным аллергическими заболеваниями прививки проводят через 2—4 недели ремиссии. При этом стабильные проявления заболевания (локализованные кожные явления, скрытый бронхоспазм и т.п.)

не являются противопоказаниями к вакцинации, которая может быть проведена на фоне соответствующей терапии.

Иммунодефициты, ВИЧ-инфекции, а также поддерживающая курсовая терапия, в том числе стероидными гормонами и противосудорожными препаратами, не являются противопоказаниями к прививке. Прививку проводят через 12 мес после окончания лечения.

С целью выявления противопоказаний врач (фельдшер на фельдшерско-акушерском пункте) в день прививки проводит опрос и осмотр прививаемых с обязательной термометрией. Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение и учет и своевременно привиты после снятия противопоказаний.

Противопоказаниями к применению специфических средств экстренной профилактики столбняка являются:

1. Наличие в анамнезе повышенной чувствительности к соответствующему препарату.
2. Беременность: в первой половине противопоказано введение АС-анатоксина и ПСС; во второй половине противопоказано введение ПСС.

АС-анатоксин хранят в сухом темном месте при температуре $(6\pm 2)^{\circ}\text{C}$. Препарат, подвергшийся замораживанию, применению не подлежит. Транспортирование проводят всеми видами крытого транспорта при температуре $(6\pm 2)^{\circ}\text{C}$. Срок годности — 3 года.

Столбнячный анатоксин выпускается также в составе **АКДС-вакцины**, **АДС-и АДС-М-анатоксинов**, **Бубо-М** и **Бубо-Кок**. Он сходит в состав 3-х зарегистрированных в России препаратов фирмы Авантис Пастер (Франция): **Тетракок** — адсорбированная вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, **ДТ Вакс** — адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка и **Имовакс ДТ Адюльт** — адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка при ревакцинации взрослых лиц, а также в состав **Тритан-рикс НВ** — коклюшно-дифтерийно-столбнячной гепатитной В вакцины (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия)

26.1.2. Коклюш

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

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

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

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

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

У недоношенных детей коклюш чаще вызывает приступы апное. В связи с этим во многих странах прививки против коклюша проводят детям в возрасте 2-х месяцев. У невакцинированных детей коклюш способствует появлению аллергических заболеваний, в частности, бронхиальной астмы.

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

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

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

У большинства новорожденных обнаруживаются переданные через плаценту антитела класса IgG, у 5% — антитела класса IgA. Противокклюшные антитела обнаруживаются и в грудном молоке. Пассивно полученные антитела практически исчезают на 5—6 мес жизни ребенка. Последующая динамика появления противокклюшных антител зависит от циркуляции возбудителя коклюша и от охвата разных возрастных групп прививками. Вакцинация корпускулярной вакциной сопровождается появлением сывороточных антител ко всем видам антигенов. Их уровень зависит от количества полученных доз вакцины, технологии ее получения, возраста прививаемого и других факторов. В первые несколько недель

жизни новорожденного антитела, полученные от матери, могут блокировать вакцинальный процесс на введение коклюшной вакцины.

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

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

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

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

Иммуноглобулин человека нормальный применяют для экстренной профилактики детям, не болевшим коклюшем, в возможно более ранние сроки после контакта с больными. Иммуноглобулин вводят двукратно с интервалом в 24 ч в разовой дозе 3 мл.

Иммуноглобулин человека противокклюшный антитоксический. Препарат в 1997 г. рекомендован Комитетом МИБП к внедрению в медицинскую практику для лечения токсических форм коклюша. Иммуноглобулин получают из сыворотки доноров, привитых коклюшным анатоксином (см. раздел 32).

26.1.3. Дифтерия

Широкая вакцинация против дифтерии в прошлом привела к резкому снижению заболеваемости во многих странах к 70-м годам. Повышение заболеваемости дифтерией в республиках бывшего СССР началось в конце 80-х годов из-за низкого уровня охвата прививками населения, из-за многочисленных необоснованных отводов и отказов от прививок. В результате снизился уровень коллективного иммунитета, охват детей профилактическими прививками в целом не превышал 70%, а в ряде субъектов Российской Федерации — 50—60%. Охват прививками взрослого населения составлял 30—40%.

Наиболее высокая заболеваемость наблюдалась в группах повышенного риска. Уровень смертности составлял около 5%. Среди невакцинированных болезнь протекала в более тяжелой форме и наблюдался более высокий уровень смертности.

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

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

Бактериологическая диагностика дифтерии проводится путем выделения возбудителя из слизи и пленки миндалин, глотки и носа. Для определения уровня иммунитета используется реакция нейтрализации токсина в опытах на животных или на культуре клеток, а также реакции гемагглютинации и иммуноферментного анализа.

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

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

Самые низкие титры антител зарегистрированы у прошедших ревакцинацию людей в возрасте 20—50 лет. Степень иммунитета у вакцинированных снижается по мере увеличения периода, прошедшего после первичной иммунизации, однако даже после 20 лет сохраняется хороший иммунный ответ на ревакцинацию.

Следует отметить, что уровень анитоксического иммунитета после введения дифтерийного анатоксина, значительно ниже по сравнению с естественным иммунитетом, который формируется после перенесенного заболевания.

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

АД-М-анатоксин является высокоэффективным препаратом, полный курс вакцинации создает стойкий иммунитет у 95% привитых на протяжении 7—10 лет. Массовое производство дифтерийного анатоксина началось в 50-х годах. В те-

чение последнего десятилетия качество препаратов, содержащих очищенный дифтерийный анатоксин, поддерживается на высоком и стабильном уровне и отвечает требованиям ВОЗ.

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

АД-М-анатоксин представляет собой дифтерийный анатоксин, сорбированный на гидроксиде алюминия. Препарат содержит в 1 мл 10 флоккулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного анатоксина. Консервант — мертиолят в концентрации 0,01%.

АД-М-анатоксин предназначен для профилактики дифтерии у детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых.

АД-М-анатоксин применяют:

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

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

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

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

Больных хроническими заболеваниями прививают по достижении полной или частичной ремиссии. Лиц с неврологическими изменениями прививают после прекращения прогрессирования процесса. Больным аллергическими заболеваниями прививки проводят через 2—4 недели после окончания обострения, при этом стабильные проявления заболевания (локализованные кожные проявления,

скрытый бронхоспазм и т. п.) не являются противопоказаниями к вакцинации, которая может быть проведена на фоне соответствующей терапии.

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

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

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

Неиммунные лица, которые находятся в стадии обострения хронических заболеваний и имеют непосредственный контакт с больными дифтерией (семья, класс, общежитие и пр.), могут быть привиты по заключению специалиста до наступления выздоровления (ремиссии) на фоне соответствующей терапии.

АД-М-анатоксин выпускают в ампулах по 0,5 мл (одна прививочная доза) и по 1,0 мл (две прививочных дозы). Препарат хранят в сухом, темном месте при температуре $6\pm 2^{\circ}\text{C}$. Транспортирование производится всеми видами крытого транспорта при тех же условиях. Срок годности АД-М-анатоксина — 3 года.

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

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

Препарат содержит в 1 мл 60 флокулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного и 20 антитоксинсвязывающих единиц (ЕС) столбнячного анатоксинов. Консервант — мертиолят в концентрации 0,01%.

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

АДС-анатоксин применяют:

1. Детям, переболевшим коклюшем (от 3-х месячного до достижения 6-летнего возраста).
2. Детям, имеющим противопоказания к введению АКДС-вакцины.
3. Детям 4—5 лет включительно, ранее не привитым против дифтерии и столбняка.

Курс вакцинации состоит из 2-х прививок с интервалом 30 дней. Сокращение интервала не допускается. При необходимости увеличения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок, определяемый состоянием здоровья ребенка. Ревакцинацию АДС-анатоксином проводят однократно через 9—12 месяцев после законченного курса вакцинации. Первую ревакцинацию детей, достигших 6 лет, а также последующие возрастные ревакцинации проводят АД-М-анатоксином.

Прививки АДС-анатоксином можно проводить одновременно с прививками против полиомиелита и других инфекций календаря прививок.

Если ребенок, перенесший коклюш, ранее получил три или две прививки АКДС-вакциной, курс вакцинации против дифтерии и столбняка считают законченным. В первом случае ревакцинацию АДС-анатоксином проводят через 12—18 мес, во втором — через 9—12 мес после последнего введения препарата. Если ребенок получил одну прививку АКДС-вакциной, он подлежит второй вакцинации АДС-анатоксином с последующей ревакцинацией через 9—12 мес. Последующие возрастные ревакцинации проводят АДС-М-анатоксином.

АДС-анатоксин является слабо реактогенным препаратом. У отдельных привитых в первые двое суток могут развиваться кратковременные общие (повышение температуры, недомогание) и местные (болезненность, гиперемия, отечность) реакции. В исключительно редких случаях могут развиваться аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), незначительное обострение аллергических заболеваний.

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

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

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

Иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, а также поддерживающая курсовая терапия, не являются противопоказаниями к прививке. Плановые прививки АДС-анатоксином проводят не ранее, чем через 1 месяц после прививок против других инфекций.

АДС-анатоксин выпускают в ампулах по 0,5 мл (одна прививочная доза) и по 1,0 мл (две прививочные дозы). Препарат хранят в сухом, темном месте при температуре 6±2 °C. Транспортирование производится всеми видами крытого транспорта при тех же условиях.

Срок годности АДС-анатоксина — 3 года.

Адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-М-анатоксин) состоит из смеси очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроксиде алюминия.

Препарат содержит в 1 мл 10 флокулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного и 10 антитоксинсвязывающих единиц (ЕС) столбнячного анатоксинов. Консервант — мертиолят в концентрации 0,01%.

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

АДС-М-анатоксин применяют:

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

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

Первую ревакцинацию проводят через 6—9 месяцев после законченной вакцинации однократно, вторую ревакцинацию — с интервалом в 5 лет. Последующие ревакцинации осуществляет в соответствии с п. 1.

3. В качестве замены АКДС-вакцины (АДС-анатоксина) у детей с сильными общими реакциями (температура 40°C и выше) или поствакцинальными осложнениями на указанные препараты.

Если реакция развилась на первую вакцинацию АКДС (АДС), то вторую прививку осуществляют АДС-М-анатоксином не ранее, чем через 3 месяца. Если реакция развилась на вторую вакцинацию, то курс вакцинации против дифтерии и столбняка считают законченным. В обоих случаях первую ревакцинацию АДС-М-анатоксином проводят через 9—12 мес. Если реакция развилась на третью вакцинацию АКДС (АДС), первую ревакцинацию АДС-М-анатоксином проводят через 12—18 мес.

4. Взрослым, которые ранее достоверно не были привиты против дифтерии, проводят полный курс иммунизации (две вакцинации АДС-М или АД-М-анатоксином с интервалом 30 дней и ревакцинацию через 6—9 мес).

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

АДС-М-анатоксин является одним из наименее реактогенных препаратов. У отдельных привитых в первые двое суток могут развиваться кратковременные общие (повышение температуры, недомогание) и местные (болезненность, гиперемия, отечность) реакции. В исключительно редких случаях могут развиваться аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), незначительное обострение аллергических заболеваний. Учитывая возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 минут. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Лицам, давшим на введение АДС-М-анатоксина тяжелые формы аллергических реакций, дальнейшие плановые прививки препарата прекращают.

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

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

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

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

Дифтерийный анатоксин входит в состав еще 2-х отечественных вакцин (**Бубо-М** и **Бубо-Кок**) и 3-х зарубежных препаратов, зарегистрированных в России. Все они производства фирмы Авантис Пастер (Франция). **ДТ-Вакс** является аналогом отечественного АДС-М-анатоксина. ДТ-Вакс содержит 30 МЕ дифтерийного и 40 МИЕ столбнячного анатоксина. Консервант — мертиолят 1:10 000. Препарат применяется для вакцинации детей в возрасте до 6 лет. **Имовакс ДТ-Адьюльт** содержит 2 ЛФ дифтерийного, 40 МИЕ столбнячного анатоксина, а в качестве консерванта — мертиолят 1:10 000. Используется для вакцинации и ревакцинации детей старше 6 лет. Дифтерийный анатоксин входит также в состав **Тетракока 05**, который содержит 30 МЕ дифтерийного анатоксина, 60 МИЕ столбнячного анатоксина, *B. pertussis* и инаktivированную вакцину для профилактики полиомиелита. Препарат предназначен для сочетанной профилактики четырех видов инфекций.

Для лечения дифтерии применяют **противодифтерийную сыворотку** (см. раздел 32).

26.2. Гепатит В

Сегодня известны 7 видов вируса, вызывающих гепатиты. Гепатиты А и F относятся к энтеральным инфекциям с фекально-оральным механизмом их передачи, гепатиты В, С и D составляют группу парентеральных гепатитов, имеющих контактный механизм передачи вируса. Идентифицированы также вирусы G и TTV гепатитов.

Почти 1,8 млрд человек (30% населения земного шара) являются носителями серологических маркеров гепатита В. Хронических носителей вируса гепатита В насчитывается более 350 млн, а число летальных исходов от острых и хронических форм заболевания в настоящее время достигает 250 тыс. в год. Уровень носительства вируса значительно колеблется для разных регионов. Носительство в 1—2 % считается средним уровнем, более 5% — высоким. В Рос-

сии количество носителей HBsAg превышает 5 млн человек. Уровень заболеваемости в 2000 г. составлял 42,5 на 100 тыс. населения, в 2001 г. — 35,3 на 100 тыс. На долю вирусного гепатита В приходится около 15% всех регистрируемых в Российской Федерации острых гепатитов и не менее 50% хронических.

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В, является причиной развития цирроза печени, а также первичного рака печени благодаря встраиванию ДНК вируса в геном клеток и последующей их злокачественной трансформации. У мужчин хроническая форма гепатита встречается в 2—6 раз чаще, чем у женщин. Наиболее часто (до 90%) переход в хроническую форму заболевания наблюдается у новорожденных при заражении от матерей-носителей вируса.

Источником вируса гепатита В является человек. Вирус выделяется со слюной, слюной и слюной и передается парентерально с кровью и ее дериватами по принципу «кровь-в-кровь». Высокий уровень риска заболеть гепатитом В имеют группы лиц с нарушениями свертывания крови, находящиеся на гемодиализе и больные лейкозом в связи с повторными гемотрансфузиями. Заражение может происходить при любых медицинских манипуляциях, связанных с нарушением кожных и слизистых покровов инструментами, содержащими вирус, при введении медицинских препаратов, контаминированных вирусом. 60—90% наркоманов, которые вводят наркотики парентерально, заражены вирусами гепатита В и С.

Возможен половой путь передачи и способ заражения посредством контаминированных предметов домашнего обихода с проникновением вируса через микротравмы кожи и слизистой, а также при передаче вируса от инфицированной матери ребенку в перинатальный период (вертикальная трансмиссия) или с молоком при грудном вскармливании.

Вирус гепатита В содержит 3 вида антигенов: HBsAg, HBcAg и HBeAg. Диагностика гепатита В основана на выявлении этих антигенов и антител к ним с помощью различных реакций (ИФА, РНГА, РСК, ПЦР и др.).

Иммунитет, развивающийся после перенесенной инфекции и вакцинации, обусловлен гуморальными и клеточными факторами и продолжается не менее 5 лет. В лизисе гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита В, участвуют Т-клетки, естественные киллеры и К-клетки, вызывающие реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности. Рецепторами на клетках-мишенях являются вирусные протеины в ассоциации с антигенами гистосовместимости класса I.

Переход заболевания в хроническую форму связан с недостаточностью иммунного ответа и продукции интерферона, который является эндогенным стимулятором экспрессии поверхностных антигенов гистосовместимости, необходимых для представления вирусного антигена Т-клеткам.

Циркулирующие антитела легко образуются на антигены вируса гепатита В. Механизмы их действия являются общими для группы антивирусных антител: нейтрализация вируса, опсонизация клеток и пр. Антитела исчезают через 7—10 лет после вакцинации. Предполагается, что в некоторых случаях полученные от матери антитела к HBsAg могут блокировать нуклеокапсидные антигены на клетках мишенях, препятствуя тем самым реакции Т-клеток на эти антигены.

Вакцинация населения является эффективным средством профилактики гепатита В и снижения частоты возникновения первичного рака печени. По край-

ней мере, 85—90% смертей, ассоциированных с вирусным гепатитом В, могут быть предупреждены с помощью вакцинации.

На территории с низкой заболеваемостью гепатитом В вакцинации подлежат контингенты риска, а также дети HBsAg-положительных матерей, на территории со средним и высоким уровнем заболеваемости — все дети.

ВОЗ рекомендует проводить массовую вакцинацию против гепатита В, если носительство HBsAg среди населения превышает 2%. В России вакцинация против гепатита В введена в календарь профилактических прививок в 1996 г. С помощью вакцинации удается снизить заболеваемость гепатитом В в 30 раз, а риск у новорожденных заболеть гепатитом В от матерей-носителей вируса уменьшается в 20 раз. ВОЗ выступает с предложением о ликвидации гепатита В к 2010 г. Цель может быть достигнута благодаря поголовной вакцинации новорожденных и интенсивной терапии больных хроническими формами гепатита В.

В 1998 г. в средствах массовой информации некоторых стран появились сообщения о возможной связи вакцинации против гепатита В и возникновением рассеянного склероза. Во Франции, США, Канаде и Италии были проведены контролируемые сравнительные исследования на группах невакцинированных лиц и лиц, иммунизированных вакциной против гепатита В или другими вакцинами. Не установлено какой-либо причинно-следственной связи между вакцинацией и развитием рассеянного склероза. На совещаниях экспертов ВОЗ (сентябрь 1998, Женева; ноябрь 1998, Варшава) было рекомендовано продолжать прививки против гепатита В.

Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая отечественной фирмы «Комбиотех» представляет собой антиген (подтип ayw) вируса гепатита В (HBsAg), выделенный из штамма-продуцента *Saccharomyces cerevisiae*, сорбированный на алюминия гидроксиде. 1 мл препарата содержит 20 ± 5 мкг HBsAg. Консервант — мертиолят в концентрации 0,005%. Проведение курса вакцинации вызывает образование специфических антител к вирусу гепатита В более чем у 90% вакцинированных.

Вакцина предназначена для профилактики гепатита В у детей в рамках календаря прививок и взрослых из групп повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В (работники служб переливания крови, лица, занятые в производстве биологических препаратов из донорской и плацентарной крови, работники клинических лабораторий, медицинский персонал хирургических и родильных отделений, отделений гемодиализа, больные гемофилией, лица, имеющие контакт с носителями вируса гепатита В, лица, которым перелита кровь, наркоманы и т.п.).

Среди детей вакцинации подлежат:

1. Новорожденные, родившиеся у матерей-носителей HBsAg и больных вирусным гепатитом в третьем триместре беременности.
2. Дети в регионах с распространенностью носительства HBsAg выше 5%.
3. Дети из семей, где есть носитель HBsAg или больные хроническим гепатитом В.
4. Дети домов ребенка и школ-интернатов.
5. Дети, получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе.

Вакцину вводят внутримышечно взрослым, подросткам и детям старшего возраста в дельтовидную мышцу, новорожденным и детям младшего возраста в передне-боковую часть бедра. Введение в другое место нежелательно из-за снижения эффективности вакцинации.

Разовая доза составляет:

- для лиц старше 19 лет — 1 мл (20 мкг HBsAg);
- для детей и подростков до 19 лет включительно — 0,5 мл (10 мкг HBsAg);
- для пациентов отделения гемодиализа 2 мл (40 мкг HBsAg).

Прививки проводят трехкратно по схеме: 0 (в день рождения ребенка) — 1—6 мес. Детей, не привитых по достижению 13 лет, вакцинируют в этом возрасте по той же схеме. Детям, родившимся от матерей-носителей вируса гепатита В или больных вирусным гепатитом В в третьем триместре беременности, вакцинацию проводят по схеме: 0 (в день рождения ребенка) — 1—2—12 мес. Одновременно с первой прививкой ребенку следует ввести внутримышечно в другое бедро иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ.

Детей, подростков и взрослых, ранее не вакцинированных против гепатита В, прививают по схеме 0—1—6 мес.;

Прививки лиц, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом гепатита В, проводят по схеме 0—1—2 мес. Одновременно с первой прививкой следует ввести внутримышечно (в другое место) иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ (детям до 10 лет) или 6—8 МЕ/кг (остальные возрасты).

Пациентам отделения гемодиализа вакцину вводят четырехкратно с интервалом 1 мес.

Плановые прививки против гепатита В можно проводить одновременно (в один день) с другими вакцинами национального календаря прививок (за исключением вакцины БЦЖ), а также инактивированными вакцинами календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. В случае увеличения интервала между первой и второй прививками на 5 мес и более третью прививку проводят через 1 мес после второй.

Побочные явления при применении вакцины редки. В 1,8—3,0% случаев возможны незначительная проходящая местная боль, эритема и уплотнение в месте инъекции, а также незначительное повышение температуры, жалобы на недомогание, усталость, боль в суставах, в мышцах, головную боль, головокружение, тошноту. Реакции развиваются в основном после первых двух инъекций и проходят через 2—3 дня.

Описаны единичные случаи аллергических реакций немедленного типа, включая анафилактический шок, артралгию, миалгию, периферическую нейропатию, паралич лицевого нерва. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Противопоказаниями к введению вакцины являются:

1. Повышенная чувствительность к дрожжам и другим компонентам вакцины.
2. Сильная реакция (температура выше 40 °С, отек, гиперемия 8 см в диаметре в месте введения). Плановая вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания и обострения хронических заболеваний.

При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводятся сразу же после нормализации температуры.

3. Беременность. Влияние вакцины на плод не изучено. Возможность вакцинации беременной женщины может быть рассмотрено в крайне рискованных ситуациях.

Вакцина выпускается по 0,5 и 1 мл в ампулах.

Хранить и транспортировать вакцину необходимо при температуре от 2 до 8°C.

Препарат, подвергшийся замораживанию, применению не подлежит. Допускается кратковременное (не более 72 часов) транспортирование при температуре не выше 30°C. Срок годности вакцины — 3 года.

В России зарегистрировано несколько отечественных и зарубежных вакцин, в состав которых входит HBsAg: **гепатитная В вакцина** (Томск), **Бубо-М** — дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина (Москва), **Бубо-Кок** — коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина (Москва), **Эбербиовак** (Эбер-Биотек, Куба), **НВ-Вакс** (Мерк Шарп Доум, Нидерланды), **Эувакс В** (Авентис Пастер, Корея), **Шанвак В** (Шанта Ботехника, Индия), **Энжерикс** — гепатитная В вакцина, **Твинрикс** — гепатитная А и В вакцина, **Тританрикс НВ** — коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия).

Все вакцины против гепатита В рекомбинантные, сорбированы на гидроокиси алюминия, слабо реактогенны, предназначены для вакцинации детей и взрослых. Все вакцины взаимозаменяемы.

Для профилактики гепатита В в группах высокого риска заражения применяют отечественный **человеческий специфический иммуноглобулин** (см. раздел 32) и такой же препарат **Гепатект** фирмы Биотест Фарма (Германия).

Вакцина против гепатита С не создана, одной из причин этого является выраженная генетическая и антигенная вариабельность циркулирующих вирусов гепатита С.

26.3. Корь

В развивающихся странах корь убивает больше детей, чем любая другая вакциноуправляемая инфекция. В 2001 г. насчитывалось 30—40 млн случаев кори в мире, из них 777 000 — с летальным исходом.

Ликвидировать корь предполагается к 2010—2015 гг. Цель может быть достигнута при условии двукратной вакцинации с охватом прививками не менее 95% детей, чтобы максимально сократить численность восприимчивых к кори людей.

Для кори характерна высокая степень контагиозности. В контингентах людей, не вакцинированных против кори, инфекция поражает почти каждого человека. Заражение происходит от человека к человеку аэрогенным путем. Ежегодно в мире умирает от кори около 1 млн человек.

В России начавшийся в конце 80 годов подъем заболеваемости корью достиг максимума к 1993 г. Заболеваемость составила 50 случаев на 100 000 населения. Большая часть заболевших (30—50%) состояла из лиц в возрасте 15—20 лет. Благодаря принятым мерам по иммунопрофилактике кори заболеваемость упала в 1996 г. до самого низкого уровня за весь период регистрации кори. В 2001 г.

охват прививками против кори составлял 95%, а уровень заболеваемости был 1,45 на 100 тыс населения.

Национальная программа ликвидации кори предусматривает три этапа.

Первый этап (2002–2004 гг.) — достижение повсеместной стабилизации показателей заболеваемости корью на спорадическом уровне на всех территориях.

Второй этап (2005–2007 гг.) — создание условий для предупреждения возникновения случаев кори и полного искоренения коревой инфекции в России.

Третий этап (2008–2010 гг.) — сертификация территорий, свободных от кори.

Вирус кори поражает только человека, он локализуется сначала на эпителии носоглотки и конъюнктиве. Размножаясь, вирус проникает в регионарные лимфатические узлы и кровь. Вирусемия начинается со 2-го дня заражения, достигает максимума на 11–14 день, а затем снижается в течение 2–3 дней. Болезнь характеризуется лихорадкой, интоксикацией, высыпанием пятнисто-папулезной сыпи.

Возбудитель кори, РНК-содержащий вирус, имеет не менее 6-ти отдельных антигенов. На наружной поверхности вируса находится Н-белок, с помощью которого вирус прикрепляется к поверхности клетки, и Т-белок, обеспечивающий слияние вирусной и клеточной мембран и способствующий проникновению вируса в клетку. Наружная мембрана вируса содержит также М-белок.

При первичной острой инфекции на ранних сроках заболевания и вакцинации появляются IgM и IgG-антитела. IgM-антитела сохраняются не более 4 недель. Наблюдается кратковременное образование сывороточных и секреторных IgA-антител. Иммуитет после инфекции может сохраняться пожизненно. Основной резистентности к повторному заражению являются IgG-антитела к Н-белку и клеточный иммуитет.

Серологическая диагностика кори проводится путем определения IgM-антител или установления увеличения титров IgG-антител в парных сыворотках, взятых в остром периоде заболевания и после выздоровления.

Для диагностики заболевания корью и оценки иммуитета широко применяется реакция торможения гемагглютинации, для эпидемиологических исследований — реакция пассивной гемагглютинации. Разработаны также различные модификации иммуноферментного анализа.

Материнские антитела, присутствующие у детей в течение года после рождения, подавляют образование антител к коревому вирусу и не позволяют проводить раннюю вакцинацию, хотя в странах, в которых наблюдается высокий уровень заболеваемости корью детей до 1 года, рекомендуется проводить вакцинацию с 9-ти месяцев жизни.

Вакцина коревая культуральная живая сухая готовится в России методом культивирования аттенуированного штамма вируса кори Ленинград-16 (Л-16) или его клонированного варианта — штамма Москва-5 на первичной культуре клеток эмбрионов японских перепелов.

Прививочная доза вакцины содержит не менее 1000 ТЦД₅₀ вируса кори и не более 20 ед. антибиотика: гентамицина сульфата или канамицина моносульфата. Стабилизаторы: ЛС-18 и желатоза. Вакцина вызывает выработку противокоревых антител у 95% серонегативных детей на 21–28 сутки после прививки. Иммуитет сохраняется до 18 лет.

Вакцина предназначена для плановой и экстренной профилактики кори. Плановые прививки проводят двукратно в возрасте 12—15 месяцев и 6 лет детям, не болевшим корью. Детей, родившихся от серонегативных к вирусу кори матерей, вакцинируют в возрасте 8 месяцев и далее — в соответствии с календарем прививок. Интервал между вакцинацией и ревакцинацией должен быть не менее 4 лет.

Экстренную профилактику проводят детям с 12-ти месячного возраста, подросткам и взрослым, не болевшим корью и ранее не привитым против этой инфекции. Имевшим контакт с больным корью вакцину вводят не позднее, чем через 72 часа после контакта.

Вакцину вводят подкожно в объеме 0,5 мл под лопатку или в область плеча (на границе между нижней и средней третью плеча с наружной стороны). У большинства детей вакцинальный процесс протекает бессимптомно. У части детей с 6 по 18 сутки могут наблюдаться температурные реакции, легкая гиперемия зева, ринит; реже — покашливание и конъюнктивит, продолжающиеся в течение 1—3 суток. В единичных случаях наблюдаются легкое недомогание и кореподобная сыпь. При массовом применении вакцины повышение температуры тела выше 38,5°C не должно быть более, чем у 2% привитых. Местные реакции, как правило, отсутствуют. В редких случаях развивается незначительная гиперемия кожи и слабо выраженный отек, которые проходят через 1—3 суток без лечения.

Коревую вакцину готовят на культуре клеток эмбрионов японских перепелов с добавлением сыворотки крупного рогатого скота, что обуславливает возможность появления аллергических реакций на введение вакцины. Фебрильные судороги в анамнезе, а также повышение температуры выше 38,5 °C в поствакцинальном периоде является показанием к назначению антипиретиков.

Противопоказаниями к введению вакцины являются:

- тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды (гентамицина сульфат, канамицина моносульфат и др.) и перепелиные яйца;
- первичные иммунодефицитные состояния, злокачественные болезни крови и новообразования;
- сильная реакция (подъем температуры выше 40°C, отек, гиперемия 8 см в диаметре в месте введения вакцины) или осложнение на предыдущую дозу коревой вакцины;
- беременность.

ВИЧ-инфицирование не является противопоказанием к вакцинации. Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение и привиты после снятия противопоказаний.

Прививки проводятся после острых инфекционных и неинфекционных заболеваний, обострении хронических заболеваний — по окончании острых проявлений заболевания; при нетяжелых формах ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. — сразу после нормализации температуры; после проведения иммуносупрессивной терапии — через 3—6 месяцев после окончания лечения.

Вакцинация против кори может быть проведена одновременно (в один день) с другими календарными прививками (против паротита, полиомиелита, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка) или через 1 месяц после предшествующей прививки.

После введения препаратов иммуноглобулина человека прививки против кори проводятся не ранее, чем через 2—3 месяца. После введения коревой вакцины препараты иммуноглобулина можно вводить не ранее, чем через 2 недели; в случае необходимости применения иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против кори следует повторить. При наличии коревых антител в сыворотке крови повторную вакцинацию не проводят.

С целью выявления противопоказаний врач (фельдшер) в день прививки проводит опрос и осмотр прививаемого с обязательной термометрией.

Вакцину и растворитель хранят в закрытых помещениях, обеспечивающих защиту препарата от солнечных лучей, влаги, плесени, грызунов и др. при температуре 4—8 °С. Возможно хранение вакцины при минусовой температуре, а растворителя — при комнатной. В случае нарушения режима хранения и транспортирования вакцина и растворитель применению не подлежат. Срок годности вакцины — 15 месяцев.

Попытки использовать инактивированную вакцину оказались неудачными, так как вакцина не создавала надежной защиты против дикого вируса кори. В научном плане разрабатываются коревая рекомбинантная вакцина на основе БЦЖ-вектора, ДНК-вакцина, а также новый иммуностимулирующий комплекс для коревой вакцины и пр. Для профилактики кори и эпидемического паротита сейчас применяют новую отечественную **дивакцину** (см. раздел 26.7).

26.4. Краснуха

Краснуха — острая вирусная инфекция с аспирационным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется мелкопятнистой сыпью, увеличением периферических лимфатических узлов, особенно затылочных, умеренной интоксикацией и поражением плода у беременных женщин. Редкими осложнениями является энцефалит и тромбоцитопения.

РНК-содержащий вирус краснухи имеет 2 антигена (наружный и внутренний). Источником заражения является человек с клинически выраженной или бессимптомно протекающей инфекцией. Вирус выделяется из организма с отделяемым слизистой верхних дыхательных путей, он может присутствовать в моче и испражнениях больного. Большое значение имеет вертикальный способ передачи возбудителя к плоду от матери, заболевшей в первые 3 мес беременности.

Лабораторная диагностика краснухи основана на выделении вируса из носоглоточного смыва или крови на клеточных культурах или определении антител с помощью серологических реакций (реакции нейтрализации, РТГА, РСК) с парными сыворотками, взятыми с интервалом 10—14 дней.

Краснуха относится к легким детским инфекциям. Большинство взрослых людей иммунизируются против краснухи естественным путем, 80—90% людей имеют антитела к антигенам краснушного вируса.

Среди болеющих краснухой около 90% составляют дети, преимущественно в возрасте от 3 до 7 лет. Дети до 1 года болеют очень редко в связи с присутствием у них антител, полученных от матери через плаценту.

Около 6% женщин и новорожденных детей являются серонегативными и могут заболеть краснухой. Краснуха у беременных женщин в течение 3-х первых месяцев беременности нередко приводит к выкидышу, а в 90% случаев у новорожденных появляется синдром краснухи, который может сопровождаться развитием слепоты, глухоты и порока сердца. В структуре врожденной патологии новорожденных 15% уродств связано с инфицированием плода вирусом краснухи. По данным ВОЗ, ежегодно в мире краснуха дает осложнения у 300 000 детей. Это диктует необходимость проведения обязательной вакцинации против краснухи для профилактики этих видов патологии и сокращения циркуляции вируса краснухи. Европейское отделение ВОЗ ставит задачу ликвидации врожденной краснухи и краснухи среди беременных женщин в ближайшие годы.

В России лишь 50% девочек 12—15 лет имеют антитела к вирусу краснухи. Высокий риск заболеть краснухой имеют медицинские работники, студенты медицинских учреждений, сотрудники детских учреждений и пр.

В 1997 г. в России краснуха включена в список инфекций, подлежащих обязательной профилактике с помощью вакцин. Во многих странах проводится рутинная вакцинация против краснухи детей в возрасте 1 года обычно с помощью тривакцины, а в некоторых странах используется селективный метод иммунизации против краснухи, при котором вакцину вводят школьницам в возрасте 13—18 лет и женщинам из групп риска.

Вакцинация против краснухи может быть эффективной при условии двукратного введения вакцины (на 2-м году и после 6 лет) и охвата 95% детей. В противном случае заболеваемость краснухой может увеличиться за счет населения старших возрастных групп. Вероятно, наиболее перспективной является программа, сочетающая двукратную вакцинацию детей в возрасте 12 мес и 6 лет и иммунизацию против краснухи девушек-подростков и женщин.

Поствакцинальная реакция на краснушную прививку встречаются редко (кратковременный субфебрилитет, гиперемия в месте введения вакцины, реже лимфаденит). На 5—12 день после прививки могут появиться специфические реакции: увеличение затылочных, шейных и заднеушных лимфатических узлов, сыпи, артралгия, реже артриты. Противопоказания такие же, что и для коревой и паротитной вакцин (иммунодефицит, беременность, аллергия на аминокислоты). Вакцину не следует вводить при острых заболеваниях и обострении хронических болезней.

Иммунитет у привитых вакциной против краснухи связан с циркулирующими антителами, которые появляются через 2—3 недели после вакцинации и сохраняются на протяжении 20 лет. Побочные реакции на введение вакцины регистрируются редко. В отдельных случаях наблюдается субфебрилитет, лимфаденопатия и сыпь, и очень редко — артралгии и артриты.

В мире используют преимущественно тривакцину, состоящую из вакцинных штаммов кори, паротита и краснухи. Некоторые фирмы предлагают более сложные препараты, комбинируя тривакцину с другими вакцинами. В России еще в 1977 г. был депонирован вакцинный штамм краснухи «Орлов», однако производство вакцины до сих пор не налажено.

В России зарегистрированы шесть живых вакцин для профилактики краснухи. Из них три моновакцины: **Рудивакс** (Авентис Пастер, Франция), **Эрвевакс**

(ГлаксоСмитКляйн, Бельгия), **вакцина производства Индии** (Институт сывороток) и три тривакцины: **MMR** (Мерк Шарп Доум, Нидерланды), **Приорикс** (Глаксо СмитКляйн, Бельгия) и **комбинированная вакцина производства Института сывороток Индии**. Все вакцины получены с использованием аттенуированного штамма Wister RA 27/3, который культивируют на диплоидных клетках человека. Вакцины выпускаются в лиофилизированном виде. Сероконверсия после одной инъекции вакцины составляет не менее 95%. Антитела сохраняются до 20 лет.

26.5. Полиомиелит

В мире более 10 млн детей и взрослых страдают параличами вследствие перенесенного полиомиелита. В 1988 г. Всемирная ассамблея здравоохранения поставила перед ВОЗ задачу ликвидации полиомиелита во всем мире с полным прекращением циркуляции дикого полиовируса. За последнее десятилетие количество случаев полиомиелита сократилось в 10 раз. Существуют территории, свободные от циркуляции дикого вируса, который является основным источником полиомиелита, завозимого из регионов, не благополучных по полиомиелиту. Программа, разработанная ВОЗ по ликвидации полиомиелита, предусматривает создание системы регистрации острых вялых параличей, контроля за циркуляцией вируса полиомиелита и сертификации территорий на отсутствие полиомиелита.

Для ликвидации полиомиелита необходимо достичь 95% охвата населения прививками. Для многих стран использование рутинной иммунизации оказывается недостаточным, необходимо проведение национальных дней иммунизации и укрепление системы эпиднадзора за случаями развития параличей. Проведенные в России дни массовой вакцинации против полиомиелита позволили привить 3,5 млн детей в возрасте от 3 мес до 3 лет, обеспечить 99% охват детей прививками и снизить заболеваемость полиомиелитом до единичных случаев в год. В 1997 г. не было случаев полиомиелита, вызванного дикими штаммами вируса. Европейская региональная сертификационная комиссия выдала Российской Федерации сертификат как стране, свободной от полиомиелита.

Полиомиелит вызывается вирусом из рода энтеровирусов, который имеет три серотипа. Наименьшая генетическая стабильность характерна для 3-го типа вируса. Полиовирусы устойчивы к кислой среде, сохраняют жизнеспособность при 0—8°C в течение многих месяцев. Из вируса выделены два самостоятельных антигена (Д и С), хотя антигенная структура вируса является более сложной.

Человек является единственным резервуаром для полиовируса, который распространяется фекально-оральным или орально-оральным (рот-пальцы-рот) способом. Вирусом могут быть контаминированы вода, молоко, пищевые продукты. Возможен аспирационный механизм заражения с воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями передачи.

Дикий вирус фиксируется на эпителиальных клетках глотки и кишечника, проникает в клетки и размножается в них. Вирус поступает в регионарные (шейные и мезентериальные) лимфатические узлы, а оттуда через лимфатический грудной проток — в кровь. В течение 1—1,5 месяцев вирус полиомиелита выде-

ляется с фекалиями и отделяемым носоглотки. В центральную нервную систему вирус проникает вдоль нервных волокон и разрушает двигательные нейроны, что приводит к развитию вялых параличей. В большинстве случаев инфицирование дикими штаммами полиовируса протекает бессимптомно, в отдельных случаях возникает субклиническое заболевание.

Диагностика полиомиелита основана на выделении вируса из фекалий, спинномозговой жидкости, смывов из носоглотки и крови на 3—7-й день заболевания.

Через неделю после естественного заражения вирусом полиомиелита в сыворотке крови инфицированных появляются IgM- и IgG-антитела. Уровень антител класса IgM в 2—8 раз выше, чем титры антител класса IgG. Через 2 недели уровень IgM-антител достигает пика, через 2 месяца они исчезают. Титры IgG-антител постепенно возрастают, антитела могут сохраняться в течение всей жизни человека. В некоторых случаях в сыворотке крови появляются IgA-антитела.

Секреторные IgA-антитела кишечника играют решающую роль в защите от полиомиелита. Дети могут быть резистентными к реинфекции полиовирусом даже в том случае, если у них нет сывороточных антител, но есть секреторные антитела в высоких титрах.

IgG-антитела к вирусу полиомиелита способны проникать от матери к плоду через плаценту. Уровень антител к вирусу 1 и 2 типов у плода и матери примерно одинаковы, концентрация антител к вирусу 3-го типа несколько ниже у плода.

Для оценки гуморального иммунитета к полиовирусу наиболее надежным считается определение сывороточных вируснейтрализующих антител. Оценивается способность сыворотки крови нейтрализовать инфекционность каждого из трех типов полиовируса для клеточных культур. Определяется титр антител, представляющий обратную величину наибольшего разведения сывороток, при котором еще определяются антитела.

Полиомиелитная вакцина моделирует инфекционный процесс, который обеспечивает развитие длительного гуморального и местного иммунитета у 90—95% привитых.

Для определения напряженности иммунитета, возникающего после введения вакцин, определяют сероконверсию. В этом случае в парных сыворотках крови, взятых до и через 30 дней после вакцинации, происходит превращение отрицательного результата в положительный или четырехкратное увеличение титров вируснейтрализующих антител.

В России применяется **полиомиелитная вакцина для перорального введения** производства института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Вакцина представляет собой трехвалентный препарат из аттенуированных штаммов Сэбина вируса полиомиелита типов 1, 2, 3, полученных на первичной культуре клеток почек африканских зеленых мартышек. Стабилизатор — магний хлорид 0,018 г в 1 дозе. Содержит канамицин не более 30 мкг в 1 дозе. Вакцину выпускают в жидком виде по 2,0 мл (10 доз). Препарат содержит в 1 прививочной дозе (0,2 мл или 4 капли) инфекционных единиц: тип 1 — не менее 1 000 000, тип 2 — не менее 100 000, тип 3 — не менее 300 000.

Вакцина предназначена для активной профилактики полиомиелита. Плановым прививкам подлежат дети в возрасте от 3 мес до 6 лет.

Прививки оральной полиомиелитной вакциной проводятся по 2 или 4 капли вакцины внутрь тоекратно в 3, 4, 5 и 6 мес с трехкратной ревакцинацией в 18, 20 мес и 14 лет.

Удлинение интервалов между прививками допускается в исключительных случаях при наличии медицинских противопоказаний, укорочение интервалов между первыми тремя прививками не допускается.

Прививки по эпидпоказаниям проводят при возникновении заболеваний полиомиелитом в детском учреждении, населенном пункте. Контингент лиц, подлежащих иммунизации по эпидпоказаниям, и кратность прививок устанавливаются в каждом конкретном случае с учетом особенностей эпидемического процесса полиомиелита. В последующем очередные плановые прививки против полиомиелита проводят в установленные сроки.

Прививки против полиомиелита разрешается проводить в один день с вакцинацией АКДС-вакциной (АДС- или АДС-М анатоксином), допускается одновременное введение полиомиелитной вакцины с другими препаратами календаря прививок. Прививочную дозу вакцины закапывают в рот прилагаемой к флакону капельницей или пипеткой за 1 час до еды. Запивать вакцину водой или какой-либо другой жидкостью, а также есть или пить в течение часа после прививки не разрешается.

В замороженном виде при температуре минус $(20 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ вакцина имеет срок годности 2 года, при хранении в жидком виде при $(6 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ — 6 мес. Допустимо размораживание и повторное замораживание вакцины, но не более чем трехкратное на протяжении всего срока хранения. Транспортирование проводят всеми видами крытого транспорта в замороженном виде или в жидком виде при температуре $(6 \pm 2)^{\circ}\text{C}$.

Реакция на введение вакцины практически отсутствует. У отдельных привитых, расположенных к аллергическим реакциям, чрезвычайно редко могут наблюдаться аллергические осложнения в виде сыпи типа крапивницы или отека Квинке.

Крайнюю редкость как у привитых, так и у лиц, имевших контакт с привитыми, представляют вакциноассоциированные заболевания, которые наблюдаются не чаще, чем 1 случай на 3 миллиона привитых детей. Источником заражения непривитых является вакцинный вирус, который выделяется через кишечник привитых в течение 2-х мес. В патогенезе вакциноассоциированного полиомиелита играет роль реверсия вирулентных свойств в аттенуированных штаммах и иммунодефицитные состояния, ослабляющие защиту организма от размножения вакцинного штамма.

По рекомендациям ВОЗ к вакциноассоциированному полиомиелиту могут быть отнесены заболевания у привитых, которые начинаются через 4—30 дней после вакцинации, а у контактирующих лиц — до 60-го дня. У заболевших появляются вялые транзиторные парезы или параличи без нарушения чувствительности. Такие случаи необходимо дифференцировать от полиомиелитоподобных заболеваний, которые вызываются энтеровирусами ЕСНО или Коксаки, и от

легких форм полиомиелита, вызываемыми дикими штаммами полиовируса у привитых детей.

В случае, если вирус полиомиелита выделен у больного, его необходимо идентифицировать с вакцинным штаммом, чтобы доказать связь заболевания с вакциной. Это достигается путем определения олигонуклеотидной структуры вирусного генома.

Проблему вакциноассоциированного полиомиелита можно решить с помощью инаktivированной полиомиелитной вакцины, которую производят некоторые зарубежные фирмы. Инаktivированную вакцину вводят 2—3 раза для первичной иммунизации и 2—4 раза для ревакцинации или используют комбинированную схему вакцинации: введение 1—2 дозы инаktivированной вакцины с последующей иммунизацией живой вакциной.

Инаktivированная вакцина вызывает образование антител в концентрации, достаточной для предотвращения проникновения вируса в нервную систему через кровь, и обеспечивает защиту против развития параличей. Однако вакцина не оказывает существенного влияния на циркуляцию дикого вируса, так как не создает достаточный иммунитет кишечника против персистенции в нем дикого полиовируса. Дети, вакцинированные инаktivированной вакциной, могут передавать дикий вирус другим детям.

Кроме вакциноассоциированного заболевания при введении живой вакцины могут возникать другие признаки неврологической патологии: проходящие спинальные монопарезы, полирадикулоневриты, гипертензионный синдром, судорожные реакции, неврит лицевого нерва, мозжечковая атаксия.

У детей раннего возраста могут возникать симптомы кишечной дисфункции, проходящие через несколько дней без лечения. У некоторых детей после прививки полиомиелитной вакциной присоединяются интеркуррентные заболевания с поражением дыхательных путей и кишечника.

Живая полиомиелитная вакцина является безопасным и ареактогенным препаратом. Противопоказаниями являются: неврологические расстройства, сопровождавшие предыдущую вакцинацию полиомиелитной вакциной; иммунодефицитное состояние (первичное), злокачественные новообразования, иммуносупрессия (прививки проводят не ранее, чем через 6 месяцев после окончания курса терапии).

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

В России зарегистрированы 3 вакцины для профилактики полиомиелита фирмы Авантис Пастер (Франция). **Имовакс полио** — инаktivированная полиомиелитная вакцина, полученная на клетках ВЕРО, предназначена для профилактики полиомиелита у лиц всех возрастов, рекомендуется для первичной иммунизации с последующей вакцинацией живой оральной вакциной. Инаktivированная вакцина входит в состав **Тетракокка** — комбинированной вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита. Третья вакцина — живая вакцина **Полио Сэбин Веро**.

26.6. Туберкулез

В мире 17 млн людей страдают туберкулезом. Ежегодно в мире умирает от туберкулеза 3 млн человек. Неблагоприятные социальные и санитарно-гигиенические условия жизни населения являются решающими в повышении заболеваемости туберкулезом. По данным ВОЗ, повышение заболеваемости туберкулезом за последние годы наблюдается во всех странах. За последние 10 лет количество заболевших увеличилось в 3 раза.

В России подъем заболеваемости туберкулезом зарегистрирован в 1991 г. В последующие годы уровень заболеваемости и показатель смертности от туберкулеза выросли более чем в 2 раза. Причинами этого является ухудшение социально-экономических условий жизни населения, усиление миграции населения, увеличение численности лиц без определенного места жительства, уменьшение охвата населения прививками, наличие лекарственно-устойчивых форм возбудителя, сокращение объема профилактических мероприятий, включая профосмотры, флюорографию и другие факторы.

Практически все население России к 30-летнему возрасту инфицируется микобактериями туберкулеза. При первичном заражении 5—10% людей заболевают туберкулезом. У остальных людей микобактерии не исчезают, а длительно персистируют в организме. Туберкулезом чаще болеют дети первых двух лет жизни, подростки и лица старше 60 лет. Туберкулез у человека вызывается разными видами микобактерий, среди которых главное этиологическое значение имеют *Myc.tuberculosis* (человеческий вид), *Myc.bovis* (бычий вид), и лишь в единственных случаях — *Myc.avium* (птичий вид). Способами передачи возбудителя являются аэрогенный (воздушно-капельный, пылевой), через пищевые продукты и предметы быта.

Лабораторная диагностика основана на бактериологическом исследовании различного биологического материала больного. Для иммунологических реакций *in vitro* в качестве антигена применяется туберкулин (фильтрат культуры микобактерий) или ППД, который представляет собой очищенный белковый дериват туберкулина. Туберкулиновая проба широко используется для диагностики туберкулезной инфекции, для отбора контингентов, подлежащих вакцинации и ревакцинации, для оценки результативности противотуберкулезных прививок и проведения эпидемиологического анализа инфицирования населения микобактериями.

При туберкулезе и вакцинальном процессе происходят изменения в иммунной системе, характерные для клеточного иммунитета (пролиферация лимфоцитов в Т-зависимых областях лимфоидной ткани, активация фагоцитарной активности макрофагов, формирование Т-эффекторов, усиление секреции цитокинов, развитие ГЗТ и пр.). Отражением этих процессов являются феномены, которые можно наблюдать *in vitro*: специфическая бласттрансформация Т-лимфоцитов, реакция торможения миграции макрофагов, усиление фагоцитоза и пр.

Несмотря на то, что в основе противотуберкулезного иммунитета лежат клеточные факторы, некоторые антитела, например, антитела к корд-фактору микобактерий, могут оказывать прямое токсическое действие на возбудитель

туберкулеза. Антитела к полисахаридным антигенам способны опсонизировать микобактерии и способствуют их фагоцитозу.

Положительная внутрикожная проба Манту является классическим примером повышенной чувствительности замедленного типа. В редких случаях могут возникать признаки немедленной аллергии на туберкулин или составные части растворителя.

С помощью кожных проб не всегда удается отдифференцировать инфекционную аллергию от поствакцинальной. После вакцинации реакция на туберкулин слабеет уже через год. Если у вакцинированных лиц диаметр реакции на туберкулин увеличивается более чем на 6 мм, то это свидетельствует о возможности суперинфекции.

При вакцинации новорожденных профилактическая эффективность БЦЖ в отношении диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита составляет 60—90%. Таким образом, вакцина БЦЖ не обеспечивает полной защиты от туберкулеза. В связи с этим постоянно ведутся поиски более эффективной вакцины. При разработке новых вакцин используются методы клонирования генов *Myc.tuberculosis*, скрининг и идентификация антигенов с помощью моноклональных антител, специфических линий и классов Т-лимфоцитов, получение рекомбинантных антигенов и другие методы современной биотехнологии.

Учитывая своеобразие туберкулезной инфекции новые вакцины должны быть направлены, с одной стороны, против экзогенной инфекции и диссеминации возбудителей, а с другой стороны — против реактивации очагов ранее перенесенной инфекции. Для этих целей могут быть использованы разные антигены и разные пути введения вакцин. Разрабатываются новые варианты БЦЖ-вакцины, обогащенные протективными антигенами, рекомбинантные вакцины и вакцины из чистой ДНК, кодирующей протективные антигены микобактерий. Предполагается, что новая вакцина против туберкулеза будет создана не ранее 2012—2015 гг.

Отечественная **вакцина туберкулезная (БЦЖ) сухая** для внутрикожного введения представляет собой живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия. Одна ампула, запаянная под вакуумом, содержит 1 мг (20 доз) или 0,5 мг (10 доз) вакцины БЦЖ.

Вакцину БЦЖ применяют внутрикожно в дозе 0,05 мг в объеме 0,1 мл. Первичную вакцинацию осуществляют здоровым новорожденным детям на 3—7 день жизни.

Ревакцинации подлежат дети в возрасте 7 и 14 лет, имеющие отрицательную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л. При показателе заболеваемости на территориях менее 30 случаев на 100 тыс. населения ребенку, ревакцинированному в 7 лет, ревакцинация в 14 лет не проводится. Реакция считается отрицательной при отсутствии инфильтрата и гиперемии.

Инфицированные туберкулезными микобактериями дети, имеющие отрицательную реакцию Манту, ревакцинации не подлежат. Интервал между постановкой пробы Манту и ревакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 недель. Прививки должен проводить специально обученный медицинский персонал.

Вакцинацию новорожденных проводят в утренние часы в специально отведенной комнате после осмотра детей педиатром. Проведение прививок на дому запрещается. В поликлиниках отбор подлежащих прививкам детей предварительно

проводит врач (фельдшер) с обязательной термометрией в день прививки, учетом медицинских противопоказаний и данных анамнеза. При необходимости проводят консультацию с врачами-специалистами, исследование крови и мочи.

Вакцинацию и ревакцинацию проводят с соблюдением всех требований, описанных в инструкции по применению БЦЖ (требования к шприцам, инструментарию, внешнему виду препарата, технике его введения, прививочному кабинету и пр.).

Вакцину БЦЖ вводят строго внутрикожно на границе верхней и средней трети наружной поверхности левого плеча. Введение препарата под кожу недопустимо, так как при этом может образоваться холодный абсцесс.

На месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ развивается специфическая реакция в виде папулы размером 5—10 мм в диаметре. У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4—6 недель. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2—3-х месяцев, иногда и в более длительные сроки. У ревакцинированных местная реакция развивается через 1—2 недели. У 90—95% вакцинированных на месте прививки должен образоваться поверхностный рубчик до 10,0 мм в диаметре.

По международной классификации осложнения после введения БЦЖ разделены на 4 группы:

- 1) локальные кожные поражения (холодные абсцессы, язвы и пр.);
- 2) диссеминированная БЦЖ-инфекция (волчанка, оститы и др.);
- 3) генерализованная БЦЖ-инфекция с летальным исходом, возникающая чаще всего на фоне иммунодефицита;
- 4) пост-БЦЖ синдром (келлоидные рубцы, узловатая эритема, аллергия).

При первичном введении БЦЖ-вакцины осложнения встречаются в 10 раз чаще, чем при ревакцинации. Подкожный холодный абсцесс развивается через 1—8 мес и сохраняется 6—7 мес. Поверхностные и глубокие язвы формируются через 3—4 недели после вакцинации. Региональный лимфаденит появляется через 2—3 мес после вакцинации и рассасывается в течение 1—2 лет. Обычно поражаются подмышечные, а иногда шейные лимфатические узлы. Закрытый лимфаденит протекает безболезненно и без интоксикации, свищевой лимфаденит — с интоксикацией и повышением температуры.

Для отечественной вакцины частота возможных лимфаденитов не превышает 0,06%. Оститы являются тяжелым осложнением и в последнее время в России не встречаются. Иногда на месте введения вакцины образуется келлоидный рубец, а в лимфатических узлах обнаруживаются кальцинаты.

Грозным и крайне редким осложнением является генерализованная инфекция по типу диссеминированного туберкулеза с преимущественным поражением лимфатических узлов. Предполагается, что ведущим фактором в патогенезе такого осложнения является иммунодефицитное состояние. В редких случаях наблюдается вторичная инфекция за счет присоединения неспецифической микрофлоры.

Противопоказаниями к введению БЦЖ вакцины являются:

1. Недоношенность — масса тела при рождении менее 2500 г.
2. Острые заболевания. Вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания и ликвидации обострения хронических заболеваний (внутриутробная инфекция, гнойно-септические заболевания, гемоли-

ческая болезнь новорожденных средне-тяжелой и тяжелой формы, тяжелые поражения нервной системы с выраженной неврологической симптоматикой, генерализованные кожные поражения и т.п.).

3. Иммунодефицитное состояние (первичное), новообразования злокачественные. При назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят через 6 месяцев после окончания лечения.
4. Генерализованная инфекция, вызванная БЦЖ у других членов семьи.
Противопоказания для ревакцинации:
 1. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний, в том числе аллергических. Прививку проводят через 1 мес после выздоровления или наступления ремиссии. При контакте с инфекционными больными в семье, в детских учреждениях и т.д. прививку проводят по окончании срока карантина.
 2. Иммунодефицитные состояния; злокачественные заболевания крови и новообразования. При назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии прививку проводят не ранее, чем через 6 мес после окончания лечения.
 3. Больные туберкулезом и лица, перенесшие туберкулез и инфицированные микобактериями.
 4. Положительная и сомнительная реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л.
 5. Осложненные реакции на предыдущее введение вакцины БЦЖ (келлоидные рубцы, лимфадениты и др.).

Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение и учет и привиты после полного выздоровления или снятия противопоказаний. В случае необходимости проводят соответствующие клинико-лабораторные обследования.

Другие профилактические прививки могут быть проведены с интервалом не менее 1 месяца до и после ревакцинации БЦЖ.

Препарат хранится при температуре не выше 8°C. Срок годности вакцины БЦЖ — 2 года. Транспортирование осуществляется всеми видами транспорта при температуре не выше 8°C.

Для предупреждения поствакцинальных осложнений разработан препарат с уменьшенным весовым содержанием в 2 раза (БЦЖ-М), предназначенный для щадящей иммунизации. С помощью БЦЖ-М удалось уменьшить число поствакцинальных осложнений в 3 раза.

Вакцина для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М) представляет собой живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия. Одна ампула, запаянная под вакуумом, содержит 0,5 мг вакцины БЦЖ-М, что составляет 20 доз, каждая по 0,025 мг препарата.

Вакциной БЦЖ-М прививают внутрикожно в дозе 0,025 мг в 0,1 мл раствора:

1. В роддоме недоношенных новорожденных с массой тела 2000 и более граммов при восстановлении массы тела — за день перед выпиской на дом.
2. В отделениях выхаживания недоношенных новорожденных лечебных стационаров (2-й этап выхаживания) — детей с массой тела 2300 г и более перед выпиской из стационара домой.

3. В детских поликлиниках — детей, не получивших противотуберкулезную прививку в роддоме по медицинским противопоказаниям и подлежащим вакцинации в связи со снятием противопоказаний.

4. На территориях с удовлетворительной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу вакцина БЦЖ-М применяется для вакцинации всех новорожденных.

Дети, которым не была проведена вакцинация в первые дни жизни, вакцинируются в течение первых двух месяцев в детской поликлинике или другом лечебно-профилактическом учреждении без предварительной туберкулинодиагностики. Детям старше 2-х месячного возраста перед вакцинацией необходимо предварительная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Вакцинируются дети с отрицательной реакцией на туберкулин. Реакция считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата, гиперемии или наличии только уколочной реакции (1,0 мм). Интервал между пробой Манту и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 недель.

Прививки должен проводить специально обученный медицинский персонал. Вакцинацию новорожденных проводят в утренние часы в специально отведенной комнате после осмотра детей педиатром. Проведение прививок на дому запрещается. Отбор подлежащих прививкам детей предварительно проводит врач (фельдшер) с обязательной термометрией в день прививки, учетом медицинских противопоказаний и данных анамнеза. При необходимости проводят консультации с врачами-специалистами и исследование крови и мочи.

На месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ-М развивается специфическая реакция в виде папулы размером 5—10 мм в диаметре. У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4—6 недель. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2—3-х месяцев, иногда и в более длительные сроки. У 90—95% вакцинированных на месте прививки должен образоваться поверхностный рубчик до 10,0 мм в диаметре.

Осложнения после вакцинации встречаются редко и обычно носят местный характер.

Противопоказания к вакцинации новорожденных БЦЖ-М те же, что и при введении БЦЖ вакцины.

Дети, не вакцинированные в период новорожденности, получают вакцину БЦЖ-М после отмены противопоказаний.

Препарат хранится при температуре не выше 8°C. Срок годности вакцины БЦЖ-М — 1 год. Транспортирование осуществляется всеми видами транспорта при температуре не выше 8°C.

26.7. Эпидемический паротит

Эпидемический паротит — антропонозное вирусное заболевание, поражающее околоушные и другие железы, а также нервную систему. Ежегодно в России болеет эпидемическим паротитом 0,3—0,5 млн человек. Эпидемический паротит поражает преимущественно детей в возрасте от 3 до 15 лет, хотя встречается и у взрослых, преимущественно молодого возраста (16—30 лет). Дети до 6 мес

и взрослые старше 50 лет болеют редко, первые устойчивые благодаря материнским антителам, вторые — вследствие перенесенного заболевания в детстве или юности. Эпидемический паротит является одной из причин бесплодия у мужчин.

РНК-содержащий вирус паротита высоко чувствителен к факторам внешней среды, но длительно сохраняется при низкой температуре. Все известные штаммы вируса относятся к одному антигенному типу, это благоприятствует созданию эффективной вакцины и длительному сохранению иммунитета к диким штаммам.

Единственным источником инфекции является больной человек, выделяющий вирус со слюной. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем. Повторные заболевания встречаются редко. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки рта и носоглотки. Вирус, распространяясь с током крови, проникает в слюнные и половые железы, в поджелудочную железу и ЦНС. Выделение вируса из организма происходит через слюну.

Вирус содержит антигены, вызывающие продукцию нейтрализующих и комплементсвязывающих антител. Лабораторная диагностика основана на выделении вируса из слюны и спинномозговой жидкости на куриных эмбрионах или клеточной культуре. Для ретроспективной диагностики могут быть использованы РСК и РТГА с определением нарастания титров антител в парных сыворотках.

Недостаточный охват детей вакцинацией и отсутствие ревакцинации против паротита в 90-х годах привели в России к сдвигу числа болеющих в более старшие возрастные группы и общему подъему заболеваемости паротитом.

В России **вакцина паротитная культуральная живая сухая** готовится методом культивирования аттенуированного штамма вируса паротита Ленинград-3 (Л-3) на первичной культуре клеток эмбрионов японских перепелов. Поствакцинальный иммунитет развивается примерно у 60% привитых и сохраняется не менее 8 лет. В качестве стабилизаторов в вакцину входят сорбит и желатоза или стабилизатор ЛС-18 и желатоза.

Прививочная доза вакцины содержит не менее 10000 ТЦД₅₀ вируса паротита и не более 25 ед. антибиотика гентамицина сульфата или канамицина моносульфата. Вакцина индуцирует у серонегативных детей выработку антител, достигающих максимального уровня через 6—7 недель после прививки.

Вакцина предназначена для плановой и экстренной профилактики эпидемического паротита. Плановые прививки проводят двукратно в возрасте 12—15 месяцев и 6 лет детям, не болевшим эпидемическим паротитом. Интервал между вакцинацией и ревакцинацией должен быть не менее 4 лет.

Экстренную профилактику проводят детям с 12 месяцев, подросткам и взрослым, не болевшим эпидемическим паротитом и ранее не привитым против этой инфекции, а также имевшим контакт с больным паротитом. При отсутствии противопоказаний вакцину вводят не позднее 72 часов с момента контакта с больным.

Вакцину вводят подкожно в объеме 0,5 мл под лопатку или в область плеча (на границе между нижней и средней третью плеча с наружной стороны). Растворенная вакцина используется немедленно и хранению не подлежит.

У большинства детей вакцинальный процесс протекает бессимптомно. У части детей с 4 по 12 сутки после введения вакцины могут наблюдаться температурные реакции и катаральные явления со стороны носоглотки (легкая гиперемия зева, ринит, покашливание), продолжающиеся в течение 1—3 суток. В очень редких случаях в эти же сроки возникает кратковременное (2—3 суток) незначительное увеличение околоушных желез, общее состояние при этом не нарушается. Повышение температуры тела выше 38,5°C не должно быть более, чем у 2% привитых. Местные реакции, как правило, отсутствуют. В единичных случаях развивается незначительная гиперемия кожи и слабо выраженный отек, которые проходят через 1—3 суток без лечения. Высокая температура, боли в животе, рвота, резкое ухудшение самочувствия могут появляться на 7—10 день после прививки. В половине случаев осложнения носят аллергический характер, при этом наблюдаются крапивница, отек Квинке, анафилактоидные реакции. Описаны случаи доброкачественно протекающего серозного менингита, панкреатита, синдрома Рея и тромбоцитопенической пурпуры. Каждый случай серозного менингита требует дифференциального диагноза с серозным менингитом другой этиологии. Фебрильные судороги в анамнезе, а также повышение температуры выше 38,5°C в поствакцинальном периоде являются показанием к назначению антипиретиков.

Противопоказаниями к введению паротитной вакцины являются:

- тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды (гентамицина сульфат, канамицина моносульфат и др.) и перепелиные яйца;
- первичные иммунодефицитные состояния, злокачественные болезни крови и новообразования;
- сильная реакция (подъем температуры выше 40°C, отек, гиперемия 8 см в диаметре в месте введения вакцины) или осложнения на предыдущую дозу;
- беременность.

ВИЧ-инфицирование не является противопоказанием к вакцинации.

Прививки проводятся после острых инфекционных и неинфекционных заболеваний и обострения хронических заболеваний — по окончании острых проявлений заболевания; при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. — сразу же после нормализации температуры; после проведения иммуносупрессивной терапии прививку проводят через 3—6 мес после окончания лечения.

Вакцинацию против паротита не рекомендуется проводить в период подъема заболеваемости серозными менингитами. Вакцинация может быть проведена одновременно (в один день) с другими календарными прививками (против кори, полиомиелита, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка) или через 1 месяц после предшествующей прививки.

После введения препаратов иммуноглобулина человека прививки против паротита проводятся не ранее, чем через 2—3 месяца. После введения паротитной вакцины препараты иммуноглобулина можно вводить не ранее, чем через 2 недели; в случае необходимости применения иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против паротита следует повторить. При наличии антител в сыворотке крови повторную вакцинацию не проводят.

С целью выявления противопоказаний врач (фельдшер) в день прививки проводит опрос и осмотр прививаемого с обязательной термометрией. Лица, временно освобожденные от прививок, должны быть взяты под наблюдение и учет и привиты после снятия противопоказаний.

Вакцина выпускается в ампуле (флаконе) по 1, 2 и 5 прививочных доз в комплекте с растворителем. Вакцину и растворитель хранят в закрытых помещениях, обеспечивающих защиту препарата от солнечных лучей, влаги, плесени, грызунов и др. при температуре $(6 \pm 2)^{\circ}\text{C}$. Возможно хранение вакцины при минусовой температуре, а растворителя — при комнатной температуре. Транспортируется в условиях, обеспечивающих температуру хранения не выше 8°C . В случае нарушения режима хранения и транспортирования вакцина и растворитель применению не подлежат. Срок годности вакцины — 15 месяцев.

С 2001 г. в России применяется **паротитно-коревая дивакцина**, приготовленная по технологии, аналогичной технологии изготовления моновакцин.

Прививочная доза вакцины содержит не менее 1000 ТЦД₅₀ вируса кори, не менее 20 000 ТЦД₅₀ вируса паротита и не более 25 мгк гентамицина сульфата.

Вакцина стимулирует выработку антител к вирусам кори и паротита через 3—4 недели и 6—7 недель после вакцинации, соответственно. Препарат соответствует требованиям ВОЗ. Вакцина предназначена для профилактики кори и эпидемического паротита.

Прививки проводят двукратно в возрасте 12 мес и 6 лет детям, не болевшим корью и эпидемическим паротитом. Экстренную профилактику проводят детям с 12-месячного возраста, подросткам и взрослым, имевшим контакт с больным корью или эпидемическим паротитом, не болевшим этими инфекциями и не привитым против них в соответствии с календарем прививок. При отсутствии противопоказаний вакцину вводят не позднее, чем через 72 ч после контакта с больным.

Побочные реакции и противопоказания к введению дивакцины — те же, что и для моновакцин против кори и паротита.

Для профилактики кори применяется нормальный иммуноглобулин человека (см. раздел 26.3). После введения препаратов иммуноглобулина человека прививку против кори и паротита проводят не ранее, чем через 2 мес. После введения паротитно-коревой вакцины препараты иммуноглобулина можно вводить не ранее, чем через 2 недели; в случае необходимости применения иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против паротита и кори следует повторить.

В России зарегистрирована коревая вакцина **Рувакс** (Авентис Пастер, Франция), а также три тривакцины (корь, паротит, краснуха): **ММР** (Мерк Шарп Доум, Нидерланды), **Приорикс** (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) и **тривакцина производства Института сывороток Индии**.

27. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ ПО ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

27.1. Бешенство

Бешенство (гидрофобия) относится к одному из самых грозных заболеваний человека. В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа случаев бешенства с вовлечением ранее благополучных территорий.

Бешенство вызывает РНК-содержащий нейротропный вирус. Основным резервуаром возбудителя являются дикие животные (лисица, волк, шакал, песец, енот и др.), летучие мыши, собаки и кошки. Человек не представляет эпидемиологической опасности, хотя, как полагают, слюна больного человека может содержать вирус бешенства.

В последние годы в России наблюдается активизация циркуляции вируса бешенства. Основным резервуаром инфекции в настоящее время являются лисицы, что связано с ростом их численности и миграции в населенные пункты, где при контакте с ними заражаются собаки и кошки. Положение усугубляется резким увеличением количества бродячих собак, повсеместным нарушением правил содержания домашних животных, низким процентом охвата домашних животных профилактическими прививками. Некоторые страны добились резкого снижения заболеваемости бешенством, используя метод профилактики бешенства среди диких животных с помощью пищевой приманки, содержащей оральную антирабическую вакцину.

Заражение человека обычно возникает при укусах бешеными животными или при ослонении поврежденной кожи и слизистой. Вирус со слюной проникает в рану и по периферическим нервам достигает ЦНС. Инкубационный период составляет 30—90 дней, он более короткий при укусе в голову.

Наиболее эффективным методом, обеспечивающим защиту инфицированным вирусом бешенства людей, является экстренная вакцинопрофилактика. Иммуитет развивается через 10—14 дней после введения вакцины. Причинами заболевания лиц, которым проведена экстренная вакцинопрофилактика, могут быть антигенные различия дикого циркулирующего и вакцинного штаммов вируса бешенства, сравнительно короткий инкубационный период, дефекты иммунной системы и различные сопутствующие заболевания. При тяжелых повреждениях и гибели бешеного животного за 24 ч до первой инъекции человеку вакцины дополнительно вводят внутримышечно антирабический иммуноглобулин.

Отечественное производство выпускает два вида вакцин для профилактики бешенства. **Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая (Рабивак)** содержит вакцинный вирус бешенства, штамм Внуково-32, выращенный в первичной культуре клеток почек сирийских хомячков и инактивированный ультрафиолетовыми лучами. В качестве стабилизаторов используются желатоза и сахароза. Иммуногенная активность не менее 0,5 МЕ/мл.

Вакцина антирабическая культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (КОКАВ) также представляет собой культуру штамма Внуково-32, но подвергается дополнительной концентрации и очистке методом ультрафильтрации или ультрацентрифугирования. Имеет активность не менее 25 МЕ/мл.

Вакцины применяются для профилактической и лечебно-профилактической иммунизации человека. Курс профилактической иммунизации против бешенства проводится лицам, профессионально связанным с риском заражения бешенством (собаководы, сотрудники ветеринарных диагностических лабораторий, охотники, лесники и др.) и состоит из 3-х внутримышечных введений вакцины в дельтовидную группу плеча на 0, 7 и 30 день. Спустя 3 недели после 3-го введения вакцины целесообразно исследовать сыворотку крови привитого на содержание вируснейтрализующих антител. Если титр антител окажется менее 0,5 МЕ (1:50), то рекомендуется введение 4-й дозы вакцины. Однократная повторная иммунизация рекомендуется через 1 год и далее через каждые 3 года, если лицо продолжает пребывать в зоне высокого риска.

Противопоказаниями к профилактическому введению вакцины являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации — прививки проводят не ранее 1 месяца после выздоровления; системные аллергические реакции на предшествующее введение данного препарата (генерализованная сыпь, отек Квинке и др.); аллергические реакции на антибиотики группы аминогликозидов (мономицин, канамицин и др.); беременность.

Лечебно-профилактическая иммунизация проводится инфицированным или возможно инфицированным вирусом бешенства при укусах, ранениях, ослюнении, нанесенных животными, а также лицам с повреждениями при разделке туш животных, павших от бешенства, или вскрытии трупов людей, умерших от бешенства. Курс иммунизации должен быть начат немедленно, как только пострадавший обратился за медицинской помощью (схема 3). Вакцину вводят медленно внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча, детям до 5 лет — в верхнюю часть переднебоковой поверхности бедра.

Лицам, которые ранее были привиты, курс вакцинации может быть сокращен с учетом продолжительности и давности предшествующего курса, а также характера укуса и сведений о животном. Если пострадавший ранее иммунизирован с профилактической целью или подвергся курсу вакцинации в течение 7—12 дней и более и с момента вакцинации прошло не более 3-х месяцев, то при осложнении и легких укусах вакцинации не требуется. Курс вакцинации менее 7 дней не учитывается. При более продолжительном интервале между вакцинацией и контактом с животным (но не более 1 года) достаточно сокращенного курса вакцинации по 3 мл в течение 4-х дней ежедневно. Антирабический гетерологичный гаммаглобулин не вводится. Ревакцинация после повторного курса не назначается. При интервале более 1 года проводится полный курс вакцинации.

Местную обработку раны необходимо проводить немедленно или как можно раньше после укуса или повреждения. При наличии показаний к введению антирабического иммуноглобулина рекомендованная доза (из расчета 40 МЕ

**Схема лечебно-профилактических прививок КОКАВ
и введения антирабического иммуноглобулина (АИГ)**

Категория повреждений	Характер повреждения	Данные о животном	Лечение
1.	Нет повреждений и ослюнения кожных покровов. Нет прямого контакта	Больное бешенством	Не назначается
2.	Ослюнения неповрежденных кожных покровов, ссадины, одиночные поверхностные укусы или царапины туловища, верхних и нижних конечностей (кроме головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, промежности, гениталий), нанесенные домашними и сельскохозяйственными животными	Если в течение 10 суток наблюдения за животным оно остается здоровым, то лечение прекращают (т.е. после 3-й инъекции). Во всех других случаях, когда невозможно наблюдение за животным (убито, погибло, убежало, исчезло и пр.), лечение продолжить по указанной схеме	Начать лечение немедленно: КОКАВ по 1,0 мл в 0, 3, 7, 14, 30 и 90 день
3.	Любые ослюнения слизистых оболочек, любые укусы головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, промежности, гениталий; множественные укусы и глубокие одиночные укусы любой локализации, нанесенные домашними и сельскохозяйственными животными. Любые ослюнения и повреждения, нанесенные дикими плотоядными животными, летучими мышами и грызунами	В случаях, когда имеется возможность наблюдения за животным и оно в течение 10 суток остается здоровым, лечение прекращают (т.е. после 3-й инъекции). Во всех остальных случаях, когда невозможно наблюдение за животным, лечение продолжить по указанной схеме	Начать комбинированное лечение немедленно и одновременно: АИГ в 0 день + КОКАВ по 1,0 мл в 0, 3, 7, 14, 30 и 90 день

гетерологичного или 20 МЕ гомологичного на кг массы тела) иммуноглобулина должна быть инфильтрирована вокруг раны и в глубину раны. Если анатомическое расположение повреждения (кончики пальцев и др.) не позволяют вводить всю рекомендованную дозу вокруг раны, то остаток иммуноглобулина вводится внутримышечно в места другие, чем вакцина (мышцы ягодицы, плеча, лопатки, верхней части бедра). Иммуноглобулин следует вводить не позднее 3-х суток после укуса или повреждения. Перед введением гетерологичного антирабического иммуноглобулина необходимо проверить чувствительность пациента к лошадиному белку (см. раздел 32.4).

Противопоказаний для лечебно-профилактического введения вакцины нет, так как иммунизация проводится по жизненным показаниям.

Кортикостероиды и иммунодепрессанты могут привести к подавлению иммунного ответа на вакцину. Поэтому в случаях необходимости проведения вакцинации на фоне приема кортикостероидов и иммунодепрессантов определение уровня антител является обязательным для решения вопроса о дополнительном курсе лечения.

Антирабическая вакцина Рабипур фирмы Кайрон Беринг (Германия), зарегистрированная в России, содержит инаktivированный вирус бешенства, выращенный на культуре куриных фибробластов. Вакцина не содержит консервантов.

Зарегистрированы два препарата **специфического иммуноглобулина из сыворотки крови человека** фирмы Авантис Пастер (Франция): **Имогам Рабис**, содержащий мертиолят, и пастеризованный препарат **Имогам Раж** без консерванта.

Применяется также **антирабический иммуноглобулин из сыворотки лошади** (см. раздел 32.4), производимый в Ставрополе (Россия) и Харькове (Украина).

27.2. Бруцеллез

Бруцеллез — зоонозная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Эпидемиологическое значение имеют возбудители козьего, овечьего (*Br. melitensis*), коровьего (*Br. abortus*) и свиного бруцеллеза (*Br. suis*). Наиболее неблагоприятными по бруцеллезу являются районы с развитым овцеводством, где в основном выделяются бруцеллы вида *melitensis*. Заражение людей происходит через пищевые продукты (молоко, молочные продукты и пр.) и через загрязненные бруцеллами руки. Больной человек не заразен. Лабораторная диагностика осуществляется с помощью бактериологического и серологического анализа с соблюдением строгих правил противоэпидемического режима. Широко используется аллергическая проба с бруцеллином (проба Бюрне).

Вакцинацию людей, подверженных риску заражения в процессе трудовой деятельности, проводят в хозяйствах и на предприятиях, куда поступает мелкий рогатый скот, сырье и продукты из хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу козье-овечьего вида. Иммунизация персонала хозяйств, содержащих крупный рогатый скот, проводится только при бактериологическом подтверждении факта миграции *Br. melitensis* на эти виды животных.

Для вакцинопрофилактики бруцеллеза в России применяют отечественную **живую сухую вакцину из штамма *Br. abortus* 19-ВА**, а для лечения бруцеллеза — **жидкую вакцину из бруцелл овечьего и бычьего видов**, убитых нагреванием. Завершаются испытания химической бруцеллезной вакцины, предполагаемой для ревакцинации контингентов, вакцинированных живой вакциной.

Живая бруцеллезная вакцина представляет собой лиофилизированную культуру вакцинного штамма и применяется накожно или подкожно. Через 20—

30 дней после прививки вакцина обеспечивает развитие иммунитета продолжительностью 10—12 мес., максимальная напряженность иммунитета сохраняется 5—6 мес.

Вакцина применяется для профилактики бруцеллеза у взрослых, прежде всего у лиц, обслуживающих крупный рогатый скот в смешанных хозяйствах. Прививки проводят не позднее, чем за 3 недели до работы, сопряженной с риском заражения.

Прививки не проводятся переболевшим бруцеллезом, имеющим положительные серологические или аллергические реакции на бруцеллез.

Противопоказания к введению бруцеллезной вакцины: острые инфекционные и неинфекционные заболевания (прививки проводят не ранее 1 мес после выздоровления), хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; аллергические заболевания, коллагенозы, болезни крови, беременность, период лактации, лечение стероидными гормонами, антимагнетитами, рентгенотерапия (прививки проводят не ранее, чем через 6 мес после окончания лечения), болезни кожи с обширным поражением (прививки допустимы по разрешению дерматолога), злокачественные новообразования.

Прививки против бруцеллеза проводят не ранее, чем через 1 месяц после других профилактических прививок.

27.3. Брюшной тиф

Брюшной тиф — антропонозная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Инфекция характеризуется язвенным поражением лимфоидной системы тонкого кишечника, бактеримией и интоксикацией.

Возбудитель брюшного тифа (*Salmonella typhi*) вырабатывает эндотоксин, который патогенен только для человека и имеет 3 основных антигена: соматический (О-антиген), жгутиковый (Н-антиген) и антиген вирулентности (Ви-антиген).

Источником инфекции является больной или бактерионоситель, который выделяет бактерии с фекалиями, мочой, реже со слюной и молоком. Выделение возбудителя начинается с конца инкубационного периода и продолжается иногда в период реконвалесценции. Постоянно появляются сообщения об устойчивости возбудителя брюшного тифа к ряду лекарственных средств (левомицетину, ципрофлоксацину и др.). По данным ВОЗ, ежегодно в мире от брюшного тифа умирает более 500 тыс. человек.

Брюшной тиф распространяется водным, пищевым и бытовым путями. При водном пути могут возникать массовые эпидемии. Загрязнение пищевых продуктов, особенно молочных, также приводят к вспышкам брюшного тифа, ограниченными отдельными коллективами населения. Спорадическая заболеваемость обычно поддерживается бытовым способом передачи инфекции. Подъем заболеваемости брюшным тифом начинается с июля, достигая максимума в сентябре-октябре. Перенесенная инфекция оставляет стойкий и длительный иммунитет. Повторное заболевание наблюдается редко. Наиболее чувствительными к брюшному тифу являются школьники.

В Российской Федерации заболеваемость брюшным тифом в 2001 г. составляла 0,1 на 100 тыс. населения.

В настоящее время увеличилось количество тяжелых случаев заболевания брюшным тифом с высоким процентом летальности у детей младшего возраста. С другой стороны, до 80% от общего количества случаев составляет стертые формы, затрудняющие своевременную диагностику заболевания. После перенесенного заболевания в 20% случаев возникает бактерионосительство, которое может продолжаться многие годы и даже пожизненно. Среди здоровых лиц бактерионосительство обнаружено у 0,1—4% населения и чаще появляется у детей первых лет жизни.

Диагностика заболевания заключается в бактериологическом анализе крови, кала, мочи, желчи и серологических исследованиях с помощью РА (Видаля) и РПГА с цистеином.

В России выпускается два вида брюшнотифозных вакцин: корпускулярная спиртовая вакцина и вакцина полисахаридная из Ви-антигена.

Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая готовится из штамма *S. typhi* Ty2 путем инактивации бактерий этиловым спиртом. Ампула вакцины содержит 5 млрд брюшнотифозных микробных клеток. Двукратное введение препарата обеспечивает защиту 65% привитых от заболевания брюшным тифом в течение 2-х лет.

Вакцина предназначена для профилактики брюшного тифа у взрослых (мужчины до 60 лет, женщины до 55 лет). Вакцинация проводится по эпидпоказаниям и в группах риска (работники очистных сооружений, инфекционных больниц и пр.). Вакцинация показана туристам, выезжающим в страны Африки и Азии, неблагополучных по брюшному тифу.

Следует отметить, что при подкожном введении спиртовой вакцины иммунитет развивается медленно, надежная защита появляется лишь через 4—7 месяцев после прививки, что необходимо учитывать при планировании мероприятий по вакцинации.

Вакцина достаточно реактогенна. Температура более 38,6° С и инфильтрат диаметром более 50 мм допускается не более, чем у 7% привитых. Общие реакции возникают через 5—6 ч, местные — через 3—4 дня.

Противопоказаниями к проведению прививки являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (прививку проводят не ранее, чем через месяц после выздоровления), острые и хронические заболевания печени, желчных путей и почек, болезни эндокринной системы, болезни сердечно-сосудистой системы (ревматизм, пороки сердца, миокардит, гипертоническая болезнь), бронхиальная астма и другие тяжелые аллергические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, инфекционные и неинфекционные заболевания центральной нервной системы, наличие в анамнезе заболеваний, сопровождающихся судорогами, болезни крови, злокачественные новообразования, беременность.

После введения брюшнотифозной вакцины плановые прививки другими препаратами проводят не ранее, чем через 2 месяца. В настоящее время цельноклеточные убитые брюшнотифозные вакцины повсеместно заменяются растворимыми полисахаридными вакцинами.

Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая (ВИАНВАК)

состоит из капсулярного полисахарида, полученного из супернатанта культуры *S. typhi* Ty2, очищенного физико-химическими методами. Антитела к полисахариду появляются через 1—2 недели после вакцинации и обеспечивают защиту против инфекции в течение 2-х лет.

Вакцина предназначена для профилактики брюшного тифа в эпидемически неблагополучных регионах у взрослых и детей с 3-х лет. Препарат вводят однократно подкожно в дозе 0,5 мл (25 мкг). Ревакцинация проводится каждые 2 года.

Вакцина слабо реактогенная. К побочным реакциям относятся субфебрилитет у 3—5% привитых в течение 24—48 ч и головная боль.

Аналогичная брюшнотифозная вакцина **Тифим Ви** фирмы Авестис Пастер (Франция) зарегистрирована в России. Вакцина применяется с 2-х лет, выпускается в шприце по 1 дозе и во флаконе по 20 доз. Вакцина вводится однократно подкожно или внутримышечно. Иммулитет развивается через 2—3 недели. Из побочных реакций могут наблюдаться незначительная болезненность в месте введения и небольшое повышение температуры у 1—5% вакцинированных лиц.

27.4. Гепатит А

Значение вируса гепатита А в инфекционной патологии человека все возрастает. На долю вирусного гепатита А приходится 65—75% всех вирусных гепатитов. Заболеваемость вирусным гепатитом А наиболее высока в странах Африки и Южной Азии. Следует отметить, что истинная заболеваемость всегда выше регистрируемой, так как вирусный гепатит А часто протекает в безжелтушной и субклинической формах и, как правило, не регистрируется. В Западной Европе антитела к вирусу гепатита А обнаруживаются у 20—40% взрослых лиц, в странах Восточной и Южной Европы — до 80%. Эпидобстановка в Российской Федерации по гепатиту А остается неблагоприятной. После продолжительного снижения заболевания в 2000 г. начался очередной эпидемический подъем.

Гепатит А — антропонозная вирусная кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя и поражениями печени (болезнь Боткина). РНК-содержащий вирус гепатита А передается от больного или вирусоносителя водным, пищевым или бытовым способом. Вспышки часто носят пищевой или водный характер. Передача инфекции через кровь и половым путем не имеет серьезного практического значения. Вирус не передается трансплацентарно или при грудном вскармливании.

Вирус гепатита А стабилен к физико-химическим воздействиям, сохраняет активность при 60° С в течение 12 ч. Восприимчивость к вирусу гепатита А очень высока, хотя дети первого года жизни не болеют, так как у них еще сохраняются материнские антитела. 80% заболевших составляют дети дошкольного возраста или школьники младших классов. Заболеваемость детей в 2001 г. почти в 3,5 раза превышала заболеваемость взрослого населения.

В развитых странах происходит сдвиг заболеваемости в группу лиц более старшего возраста, у которых болезнь протекает тяжелее. При гепатите А воз-

можны рецидивы в течение нескольких месяцев, но, как правило, нет хронических форм заболевания. Вирус повышает риск самопроизвольных аборт и преждевременных родов.

Для диагностики инфекции проводятся исследования крови, мочи, определение антигенов или антител класса IgM в сыворотке крови. О перенесенной инфекции свидетельствует 4-х кратное увеличение титров антител класса IgG в парных образцах сывороток.

Постоянно высокая заболеваемость вирусным гепатитом А является свидетельством санитарного неблагополучия. Решающее значение в борьбе с гепатитом А имеет использование целого комплекса санитарно-гигиенических мероприятий, обеспечивающих пресечение путей передачи вируса, контроль над источниками водоснабжения и питания, постоянная пропаганда правил общественной и личной гигиены.

Специфическая профилактика гепатита А основывается на вакцинации, а при контакте с больным — на введении иммуноглобулина, который обеспечивает защиту в течение 3—4 мес.

Отечественная **вакцина против гепатита А культуральная концентрированная очищенная инактивированная адсорбированная жидкая (ГЕП-А-ин-ВАК)** представляет собой суспензию инактивированных вирусов штамма ЛБА-86, выращенных в культуре перевиваемых клеток 46—47 и адсорбированных по гидроокиси алюминия. Одна доза содержит не менее 50 ИФА ед. антигена. Препарат предназначен для профилактики гепатита А у взрослых и детей с 3-х лет.

Вакцина не применяется для массовой иммунизации населения. Вакцинации подлежат лица, которые ранее не болели гепатитом А, но имеют повышенный риск заражения (медицинские работники, воспитатели детских учреждений, туристы, военнослужащие и пр.), а также люди с хроническими заболеваниями печени, у которых гепатит А протекает очень тяжело.

Вакцина индуцирует выработку антител не менее, чем у 95% серонегативных лиц на 21—28 сутки после полного курса иммунизации. Поствакцинальный иммунитет длится не менее 4-х лет. Основу иммунитета при гепатите А составляют циркулирующие антитела.

Препарат вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу взрослым по 1,0 мл, детям и подросткам — по 0,5 мл. Полный курс состоит из 3-х прививок с интервалом в 1 мес после первой инъекции и 6 мес после второго введения вакцины.

Реакции на введение вакцины практически отсутствуют. В редких случаях появляются слабая гиперемия и отек, которые исчезают через 1—2 суток.

Противопоказания к вакцинации: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (прививку проводят не ранее 1 мес после выздоровления), иммунодефицитные состояния, злокачественные заболевания крови и новообразования.

Протективный антиген вируса гепатита А имеет сложную конформационную структуру. Создать рекомбинантную вакцину против гепатита А пока не удастся. Для разработки новых вакцин против гепатита А перспективным является

использование принципов создания мукозальных и растительных вакцин (см. раздел 34).

В России зарегистрированы препараты зарубежных фирм: **Аваксим** (Авентис Пастер, Франция), **Вакта 25** и **50** (Мерк Шарп Доум, США), **Хаврикс 720** и **1440**, а также дивакцина **Твинрикс** против гепатитов А и В (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия).

27.5. Грипп

На долю гриппа приходится наибольшее число заболеваний и связанных с ними число смертельных случаев. Грипп является острой антропонозной инфекцией и характеризуется лихорадкой в течение 3—5 дней, головной болью, болью в мышцах, суставах, ознобом. При ежегодных эпидемиях гриппа болеет более 10% населения. Эпидемии наносят огромный экономический ущерб, связанный с затратами на вызов врачей, госпитализацией, потерей рабочих дней. Заболевание часто осложняется пневмонией, отитом, менингитом, токсическим шоком и нередко заканчивается летальностью в группах риска.

РНК-содержащий вирус гриппа имеет 3 серологических типа (А, В и С), является облигатным внутриклеточным паразитом, размножается преимущественно в цитоплазме, иногда в ядре клетки. Источник заражения — больной человек. Механизм передачи вируса — аспирационный.

Лабораторная диагностика гриппа основана на обнаружении антигенов вируса в слизи зева и носа с помощью ИФА. Для выявления антител, в том числе с целью ретроспективной диагностики, применяют разнообразные иммунологические методы.

Важным средством профилактики гриппа являются вакцины. Они снижают уровень заболеваемости гриппом в 1,4—1,7 раза, уменьшают тяжесть болезни, предупреждают развитие тяжелых осложнений и летальных исходов.

Гриппозные вакцины индуцируют гуморальный иммунитет и очень слабо — клеточный. Противогриппозный иммунитет связан с местным и системным образованием антител класса IgG и IgA к поверхностным гликопротеинам вируса — гемагглюнину и нейроминидазе. Антитела к гемагглютиногену препятствуют прикреплению вируса к мембранным рецепторам клеток-мишеней, а антитела к нейраминидазе нейтрализуют ее действие. В зависимости от концентрации эти антитела обеспечивают защиту от вирусной инфекции или предотвращают развитие тяжелых форм заболевания.

Иммунитет кратковременный, поэтому требуется ежегодная вакцинация. Основной причиной недостаточной эффективности противогриппозных вакцин является высокая изменчивость циркулирующего вируса гриппа, появление нового (или возврат старого) подтипа вируса. В связи с этим почти ежегодно приходится менять штамм вируса гриппа для изготовления вакцин и не всегда достигается идентичность антигенного состава вакцин и циркулирующих вирусов. Мониторинг циркуляции вирусов и рассылка штаммов по странам, производящим гриппозные вакцины, осуществляется под эгидой ВОЗ.

Для вакцинации применяются живые и инактивированные гриппозные вакцины. Живые вакцины производятся в ограниченном числе стран (России, Китае). Существует также три вида инактивированных вакцин: цельновирионные, расщепленные и субъединичные. Цельновирионные вакцины содержат неразрушенные вирионы, расщепленные (сплит-вакцины) состоят из частичек разрушенных вирионов, а субъединичные представляют собой смесь двух белков: гемагглютинина и нейраминидазы. Цельновирионные вакцины вызывают несколько чаще побочные реакции, наименьшей реактогенностью обладают субъединичные вакцины. В состав вакцины постоянно входят антигены 3-х актуальных подтипов вируса: А (Н1N1), А (Н3N2) и В.

В вакцинации против гриппа нуждаются в первую очередь группы риска: дети в возрасте от 6 мес до 15 лет, медицинские работники, служащие общественного питания, торговой сети, учебных заведений, пожилые лица, особенно страдающие хроническими болезнями. В подавляющем большинстве стран вакцинопрофилактика ограничивается вакцинацией групп высокого риска, эта тактика позволяет несколько снизить заболеваемость и смертность не только у лиц в группах риска, но и у населения в целом.

Для детей в возрасте 0—2 года вакцинацию рекомендуется проводить сплит- и субъединичными вакцинами. Оптимальным временем для компании вакцинации против гриппа для групп высокого риска обычно является период с октября до середины ноября. Иммунизация против гриппа, особенно инактивированными вакцинами, не противопоказана даже во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Гриппозные вакцины слабо реактогенны. По российским требованиям у 3% привитых допускается подъем температуры выше 37,5 °С и развитие инфильтратов до 50 мм в диаметре.

В России производится 6 видов гриппозных вакцин, среди них три живые: очищенная вакцина для подростков и взрослых, аллантоисная интраназальная для детей с 3 до 14 лет, аллантоисная интраназальная для детей с 7 лет, подростков и взрослых людей с 18 лет. Очищенную живую гриппозную вакцину применяют для профилактики гриппа у людей старше 16 лет. Вакцину получают из аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, содержащей вирус гриппа. Препарат выпускают в виде моновакцин типов А2 и В с указанием на этикетке каждой ампулы количества прививочных доз для данного типа вируса. Вакцинацию проводят однократно. Прививки рекомендуется проводить ежегодно в осенне-зимний период.

Противопоказания к применению вакцины: наличие остролихорадочных заболеваний, хроническое заболевание легких и активная форма туберкулеза, сердечно-сосудистая недостаточность II и III степени, гипертония и выраженный атеросклероз, аллергические заболевания, беременность последних 4 месяцев.

Инактивированная гриппозная вакцина представляет собой вирус гриппа А и В, полученный из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, очищенный, концентрированный и инактивированный. Препарат содержит в 1 мл по 20 мкг гемагглютинина подтипа А (Н3N2) и А (Н1N1) и 25 мкг типа В. Вакцина вводится в объеме 0,5 мл.

Вакцина применяется для профилактики гриппа, постгриппозных осложнений, а также облегчения течения заболевания у детей в возрасте 7 лет и старше при интраназальном введении вакцины, у взрослых старше 18 лет при интраназальном или парентеральном введении. Прививки проводят в осенне-зимний период.

Противопоказаниями к парентеральному введению вакцины являются: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции, хронические заболевания в стадии обострения (прививки проводят не ранее, чем через месяц после выздоровления), аллергические заболевания, аллергия к белку куриного яйца, бронхиальная астма, диффузные заболевания соединительной ткани (красная волчанка и др.), заболевания надпочечников, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы. Возможность вакцинации лиц, страдающих хроническими заболеваниями, не указанными в перечне противопоказаний, определяет лечащий врач, исходя из состояния больного.

Противопоказания при интраназальном введении вакцины: аллергия к белку куриного эмбриона, хронические риниты, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний. В этом случае прививки проводят не ранее, чем через 2 недели после выздоровления (начала ремиссии).

Вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая (Гриппол) содержит высоко очищенные белковые антигены вируса гриппа (геммагглютинин и нейраминидазу) трех подтипов. Вакцина содержит активный иммуностимулятор полиоксидоний в концентрации 500 мкг на 1 дозу. Вакцина предназначена для профилактики гриппа у лиц в возрасте от 6 мес. До 3-х лет препарат вводится в объеме 0,25 мл, в остальных случаях — в объеме 0,5 мл. До 7 лет вакцину вводят дважды, после 7 лет — однократно. Вакцина слабо реактогенна. Противопоказаниями к вакцинации являются острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические болезни в период обострения, аллергические реакции на белок куриного яйца.

Первоочередное значение в тактике вакцинопрофилактики гриппа имеет вакцинация групп риска, куда входят дети с хроническими легочными заболеваниями, с болезнями сердца, с серповидноклеточной анемией и другими гемоглобинопатиями, с иммунопатологией, сахарным диабетом, хроническими почечными и метаболическими заболеваниями, а также взрослые люди, особенно пожилого возраста, имеющие аналогичные виды патологии. Вакцинацию против гриппа необходимо проводить в домах ребенка, школах-интернатах и дошкольных учреждениях.

Противогриппозная вакцина может быть введена одновременно с вакцинами против кори, эпидемического паротита и краснухи в разные места и разными шприцами, а также вместе с пероральной полиовирусной вакциной.

Из специфических средств профилактики гриппа используются также препараты нормального и специфического иммуноглобулина (см. раздел 32).

В России зарегистрировано 5 зарубежных инактивированных очищенных гриппозных вакцин: **Ваксигрип** (Авентис Пастер), **Флюарикс** (ГлаксоСмит-Кляйн), **Инфлювак** (Солвей Фармасьютикалз, Голландия), **Бегривак** и **Агриппал S1** (Кайрон Беринг, Германия). Все они содержат в одной дозе (0,5 мл) по 15 мкг гемагглютинаина каждого из 3-х штаммов вируса гриппа.

27.6. Дизентерия

Дизентерия — антропонозная бактериальная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется преимущественно поражением слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки и общей интоксикацией.

Заболевание вызывается группой микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* рода *Shigella*, включающей 4 вида. Наиболее распространены виды Зонне и Флекснера. При водных вспышках в качестве этиологического агента преобладают шигеллы Флекснера, при пищевых (молочных) вспышках — шигеллы Зонне. Резервуаром и носителем возбудителя является больной человек и реконвалесцент.

Постинфекционный иммунитет нестойкий, возможны реинфекции. Болезнь распространена повсеместно, преобладает в развивающихся странах с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием. Чаще болеют дети первых 3 лет жизни. В Российской Федерации показатель заболеваемости в 2001 г. составлял 76,6 на 100 тыс населения.

Лабораторная диагностика основана на выделении возбудителя из фекалий с установлением его видовой и родовой принадлежности.

Отечественная **дизентерийная вакцина против шигелл Зонне липополисахаридная жидкая (Шигеллвак)** представляет собой раствор липополисахарида, полученного из культуры *Shigella sonnei*. Введение вакцины приводит к появлению антидизентерийных антител и обеспечивает через 2—3 недели невосприимчивость к инфекции в течение 1 года.

Вакцина предназначена для профилактики дизентерии Зонне у взрослых и детей в возрасте от трех лет. Первоочередная вакцинация рекомендуется для:

- работников инфекционных стационаров и бактериологических лабораторий;
- лиц, занятых в сфере общественного питания и коммунального благоустройства;
- детей, посещающих детские учреждения и отъезжающих в оздоровительные лагеря.
- лиц, отъезжающих в регионы с высоким уровнем заболеваемости дизентерией Зонне.

По эпидемическим показаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии в водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения.

Прививки производят однократно. Вакцину вводят глубоко подкожно или внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча. Прививочная доза составляет 0,5 мл (50 мкг) для всех возрастов. Ревакцинацию проводят при необходимости ежегодно однократно той же дозой препарата. Вакцинацию можно проводить в один день с другими профилактическими прививками инактивированными препаратами или с интервалом после последней прививки не менее 1 месяца.

Реакции на введение вакцины развиваются редко и расцениваются как слабые. Они могут проявляться в течение первых суток после иммунизации в виде покраснения, болезненности в месте введения препарата, а также повышения температуры (менее 37,6°C в 3—5% случаев в течение 24—48 ч), головной болью.

Противопоказаниями к вакцинации являются:

1. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний. Прививки проводят не ранее, чем через 1 месяц после выздоровления (ремиссии).
2. Беременность.
3. Сильные и необычные реакции на предшествовавшее введение вакцины.

С целью выявления противопоказаний врач (фельдшер) в день прививки проводит опрос и осмотр прививаемого с обязательной термометрией. В случае необходимости проводят соответствующее лабораторное обследование.

Не пригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью стекла или упаковки, а также при изменении его физических свойств, истекшем сроке годности, неправильном хранении.

Вакцина выпускается в ампулах по одной прививочной дозе — 0,5 мл (50 мкг ЛПС), по 5 или 10 ампул в пачке или блистерной упаковке. Срок годности — 3 года.

27.7. Желтая лихорадка

В мире каждый год регистрируется 200 000 случаев заболевания желтой лихорадкой и около 30 000 летальных исходов от этой инфекции.

Желтая лихорадка — острая вирусная инфекция, распространенная в Африке и некоторых странах Центральной и Южной Америки (Панама, Колумбии, Бразилии, Перу, Венесуэле). Болезнь передается от человека к человеку в результате укуса комара. Главным резервуаром возбудителя является обезьяна.

Желтая лихорадка относится к карантинным инфекциям. Болезнь характеризуется интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением почек и печени, иногда развитием уремической комы и токсического энцефалита.

РНК-содержащий вирус желтой лихорадки имеет общие антигены с вирусами японского энцефалита, лихорадки денге, энцефалита Сент-Луис.

Лабораторная диагностика основана на выделении вируса из крови больного путем внутримозгового заражения белых мышей или на культуре клеток. Для серологического анализа используют РН, РСК, РТГА.

Российская **вакцина для профилактики желтой лихорадки живая сухая** представляет собой лиофилизированную очищенную вирусосодержащую

суспензию ткани куриных эмбрионов, зараженных аттенуированным вирусом желтой лихорадки штамма 17Д. Одна доза вакцины содержит не менее 1000 ЛД₅₀ или БОЕ вируса.

Вакцина вызывает выработку иммунитета к вирусу желтой лихорадки продолжительностью более 10 лет почти у 100% привитых. Вакцина предназначена для профилактики желтой лихорадки у лиц, постоянно или временно находящихся в районах, неблагополучных по заболеваемости желтой лихорадкой. Вакцинации подлежат взрослые и дети с 9-месячного возраста.

Через 12—24 ч на месте прививки появляется гиперемия и отек до 25 мм в диаметре. Через 4—10 сут у 5—10% привитых повышается температура до 38,5 °С, появляется озноб, головная боль, головокружение. Побочное действие вакцины заканчивается через 3 дня. В редких случаях могут возникать аллергические реакции, описаны единичные случаи энцефалита.

Вакцину вводят однократно подкожно в область наружного угла лопатки в дозе 0,5 мл для всех возрастных групп не позднее, чем за 10 сут до выезда в эндемичный район. Повторную вакцинацию проводят спустя 10 лет после первой прививки той же дозой. Для лиц старше 15 лет прививку против желтой лихорадки можно совместить с прививкой против холеры при условии введения препарата в разные части тела. Для детей до 14 лет интервал между любыми прививками должен быть не менее 2-х мес.

Противопоказания к применению вакцины: аллергические реакции на яичный белок в анамнезе; первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефициты; лечение иммунодепрессантами, антимагнетитами, рентгенотерапия — прививки проводят не ранее, чем через 12 мес после выздоровления (окончания лечения); острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний — прививки проводят не ранее, чем через 1 мес после выздоровления (ремиссии); хронические заболевания в стадии декомпенсации; беременность (для выезжающих в эндемичные районы).

27.8. Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит — трансмиссивная арбовирусная природно-очаговая инфекция. Заболеваемость носит сезонный характер и ограничена теплым периодом времени. Болеют люди всех возрастов при их инфицировании через укус клещей.

РНК-содержащий вирус относится к семейству *Togaviridae* рода *Flavivirus*. Различают центрально-европейский и дальневосточный варианты вируса клещевого энцефалита. Резервуаром и источником возбудителя являются более 130 видов теплокровных диких и домашних животных и птиц. Основным резервуаром, поддерживающим существование возбудителя, являются иксодовые клещи: *Ixodes persulcatus* (преимущественно в азиатском регионе России) и *Ixodes ricinus* (преимущественно в европейском регионе). Клещи заражаются от больных животных и передают вирус человеку. Известны также случаи заражения через молоко инфицированных коз.

Заболевание характеризуется поражением серого вещества головного и спинного мозга, приводящего к развитию вялых парезов и параличей. Больной человек может представлять эпидемиологическую опасность при развитии у него вирусемии. Перенесение заболевания оставляет напряженный иммунитет.

Заболеваемость клещевым энцефалитом в России растет, особенно на территории Урала и Западной Сибири. Ежегодно регистрируется 5—9 тыс. случаев заболеваний клещевым энцефалитом, среди заболевших 75% составляют городские жители, 40% — дети школьного возраста. Особенность современной ситуации с клещевым энцефалитом заключается в резком увеличении числа переносчиков заболевания и расширение ареала его распространения, связанные главным образом с прекращением обработки лесных массивов препаратом ДДТ. Следует пересмотреть тактику вакцинопрофилактики клещевого энцефалита, предусмотрев увеличение числа вакцинированных в несколько раз.

Экстренная профилактика клещевого энцефалита у непривитых лиц или привитых менее, чем за 5 дней до укуса проводится введением специфического иммуноглобулина человека, а при его отсутствии — гетерологического (лошадиного) иммуноглобулина.

Лабораторная диагностика клещевого энцефалита проводится с помощью серологических методов (РСК, РПГА, РН, ИФА) и парных сывороток, взятых с интервалом 2—3 недели. Вирус, появляющийся у больного в первые дни заболевания, может быть выделен из крови и спинномозговой жидкости с помощью заражения мышей и культуры клеток.

Отечественное производство выпускает два вида вакцин против клещевого энцефалита. **Вакцина для профилактики клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая** представляет собой очищенную и концентрированную взвесь вируса клещевого штамма «Софьин» или «205», инактивированного формалином. После двух инъекций препарата вируснейтрализующие антитела появляются не менее, чем у 90% привитых.

Вакцина предназначена для профилактической иммунизации людей, начиная с 4-х летнего возраста, а также для вакцинации доноров с целью получения специфического иммуноглобулина и иммунной плазмы.

В очагах с высоким риском заражения вакцинируется все здоровое население, имеющее возможность контакта с клещами. В очагах с умеренным риском заражения вакцинации подлежат выборочно те группы населения, которые чаще посещают очаги клещевого энцефалита.

Курс профилактической вакцинации состоит из 2-х подкожных инъекций препарата по 0,5 мл с интервалом 5—7 месяцев. Вторую инъекцию делают не позже, чем за 2 недели до начала эпидсезона. Ревакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл через 1 или 2 года, а последующую ревакцинацию — с интервалом 3 года.

Доза препарата для детей 4—6 лет — 0,5 мл на инъекцию, для детей старше 6 лет и взрослых — 1 мл на инъекцию. Вакцину вводят подкожно у нижнего угла лопатки. Запрещается введение вакцины в другие ткани и другие области тела.

Противопоказаниями к применению вакцины являются: острые заболевания, включая лихорадочные (инфекционные и неинфекционные) — прививки до-

пускаются не ранее, чем через 1 месяц после выздоровления (лицам, перенесшим вирусный гепатит и менингококковую инфекцию, прививки проводят не ранее 6 месяцев после выздоровления); туберкулез и ревматизм в активной форме; наследственные, дегенеративные и прогрессирующие заболевания нервной системы, эпилепсии с частыми припадками; реакции аллергического характера в анамнезе на пищу (особенно яйцо), лекарства и другие препараты; бронхиальная астма, коллагенозы; хронические заболевания печени и почек, сердечно-сосудистая недостаточность II и III степени, перенесенные инфаркт миокарда и инсульт; диабет, тиреотоксикоз, другие выраженные эндокринные нарушения; злокачественные новообразования, болезни крови; беременность (прививки допустимы через 2 недели после родов).

Возможность вакцинации лиц, страдающих заболеваниями, не указанными в перечне противопоказаний, определяет лечащий врач, исходя из состояния здоровья вакцинируемого и риска заражения клещевым энцефалитом. Прививки против клещевого энцефалита проводят не ранее, чем через месяц после последней вакцинации другой инактивированной вакциной и не ранее, чем через 2 месяца после введения живой вакцины (для детей минимальный интервал 2 месяца в обоих случаях).

Вакцина против клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная, сорбированная жидкая для внутримышечного введения (ЭнцеВир). Представляет собой взвесь инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита, полученную путем репродукции его во взвешенной первичной культуре клеток куриных эмбрионов, сорбированную на гидроксиде алюминия.

Вакцина содержит в одной дозе: белок куриный не более 0,5 мкг, альбумин человека донорский не более 250 мкг, гель алюминия гидроксида от 0,3 до 0,5 мг. Вакцина не содержит антибиотиков, формальдегида и консервантов.

Вакцина стимулирует у людей выработку клеточного и гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита. Она предназначена для иммунизации лиц с 18 летнего возраста. Вакцинации подлежат население, проживающее на неблагополучных по клещевому энцефалиту территориях и занятое на выполнении сельскохозяйственных, гидромелиоративных, строительных, заготовительных, промысловых, геологических, дератизационных, дезинсекционных работ, работ по лесозаготовке и благоустройству территорий, работ с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита и для иммунизации доноров с целью получения специфического иммуноглобулина.

Первичный курс вакцинации состоит из двух внутримышечных инъекций по 0,5 мл вакцины с интервалом 5—7 месяцев. Для экстренной профилактики рекомендуется двукратная вакцинация дозой 0,5 мл с интервалом от 1 до 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл через 1 год после завершения первичного курса вакцинации. Последующие отдаленные ревакцинации проводят каждые три года однократно.

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. Местные реакции проявляются в покраснении, припухлости, болезненности в месте введения, возможно небольшое увеличение регионар-

ных лимфатических узлов, продолжительность реакций не превышает 3—5 суток. Общие реакции могут развиваться в первые двое суток и выражаются в подъеме температуры от 37,1°C до 38,0°C у 15—19% привитых, головной боли, недомогании, болях в мышцах и суставах. Их продолжительность не превышает 3 дней. В редких случаях прививки могут сопровождаться развитием аллергических реакций, поэтому привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин после вакцинации.

Противопоказания — те же, что и у первого вида вакцины против клещевого энцефалита. Упаковка содержит 3,5 или 10 ампул по 0,5 мл вакцины.

В России зарегистрированы две зарубежные вакцины для профилактики клещевого энцефалита: **FSME immune** фирмы Бакстер (Австрия) и фирмы Кайрон Беринг (Германия).

Для пассивной иммунизации против клещевого энцефалита применяются два отечественных препарата (**специфические иммуноглобулины человека и лошади**) и австрийский специфический иммуноглобулин человека **ФСМЕ-булин** (см. раздел 32).

27.9. Лептоспироз

Лептоспироз является одним из наиболее распространенных природно-очаговых зоонозов. Заболеваемость носит в основном спорадический характер, основным фактором передачи этого зооноза является вода. Резервуаром и источником лептоспир являются грызуны разных видов, а также сельскохозяйственные животные и собаки.

Лабораторная диагностика заключается в обнаружении лептоспир в крови, осадке мочи, спинномозговой жидкости. Для диагностических целей применяют реакцию микроагглютинации, реакцию лизиса лептоспир, РСК.

Отечественная **инактивированная жидкая лептоспирозная вакцина**, лишенная гетерологичного белка (кроличьей сыворотки). Она представляет собой смесь инактивированных нагреванием культур лептоспир четырех серологических групп (*Grippothyphosa*, *Pomona*, *Icterohaemorrhagiae*, *Hebdomadis*).

В качестве консерванта использован формалин. Вакцина вызывает развитие специфического иммунитета длительностью 1 год. Вакцина предназначена для профилактики лептоспироза у взрослых с профессиональным риском заражения, у взрослых и детей с 7-летнего возраста в очагах инфекции.

Противопоказания к введению вакцины: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции (прививки проводят не ранее, чем через 2 месяца после выздоровления); хронические заболевания в стадии обострения и декомпенсации; гипертоническая болезнь II—III степени, тяжелые формы стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда; бронхиальная астма, хронический астматический бронхит, выраженные аллергические реакции на пищевые, медикаментозные и другие препараты, экзема, нейродермит; диффузный гломерулонефрит, почечная недостаточность, пиелонефрит; заболевания нервной системы с остаточными явлениями, эпилепсия с частыми при-

падками; сахарный диабет, тяжелые формы тиреотоксикоза и недостаточности надпочечников; злокачественные новообразования, злокачественные болезни крови; беременность.

Интервал после предшествующей прививки другими препаратами для детей — не менее 2-х месяцев, для взрослых — 1 месяц. Срок годности вакцины — 2 года.

Для лечения лептоспироза используют иммуноглобулин противолептоспирозный из сыворотки крови волов (см. раздел 32.4).

27.10. Лихорадка Ку

Лихорадка Ку вызывается коксииеллами Бернета с морфологическими признаками, типичными для риккетсий. Источником возбудителя инфекции для человека является мелкий и крупный рогатый скот, реже грызуны, птицы и кровососущие клещи. Пути передачи возбудителя разнообразны: аспирационный, трансмиссионный, фекально-оральный и пр.

Начало заболевания острое, появляется озноб, головная боль, боль в мышцах и суставах, повышается температура до 39—40 °С. Нередко развивается патология легких (пневмония и трахеобронхит) и сердца (миокардит, эндокардит). Летальность не превышает 1%.

Лабораторная диагностика основана на выделении возбудителя из мокроты, крови, спинномозговой жидкости, грудного молока. Из серологических реакций используют РСК, РН, РНГА. У 85% больных регистрируется положительная кожная аллергическая проба на специфический аллерген, которая сохраняется на протяжении 8—10 лет.

Природные очаги лихорадки Ку выявлены во многих регионах России. Заболеваемость людей лихорадкой Ку носит бытовой и профессиональный характер и не превышает, как правило, 4—5 на 100 тыс. населения. Лица, профессионально связанные с сельскохозяйственными животными, работники мясокомбината, молокозаводов и заготовконтор подлежат вакцинации.

Отечественная **вакцина против лихорадки Ку живая сухая накожная** представляет собой лиофильно высушенную культуру аттенуированного штамма М-44 риккетсий Бернета, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов. Активность вакцины определяется по титру минимальной инфицирующей дозы для куриных эмбрионов. В каждой ампуле содержится 10 доз вакцины.

Прививки проводят накожно. Ревакцинируют через 1 год после первичной иммунизации. Сроки ревакцинации могут быть изменены в зависимости от эпидемических показаний. Однократное введение вакцины приводит к формированию иммунитета через 3—4 недели после прививки продолжительностью не менее одного года.

Прививки против лихорадки Ку проводят лицам в возрасте 14—60 лет по эпидемическим показаниям в районах, неблагополучных по лихорадке Ку, среди работников, обрабатывающих сырье и продукты животноводства, обслуживающих пораженные риккетсиозом фирмы крупного и мелкого рогатого скота, а

также среди работников лабораторий, имеющих контакт с возбудителем лихорадки Ку. Вакцинацию против лихорадки Ку можно проводить одновременно с вакцинацией живой вакциной против бруцеллеза (на кожу разных рук).

Противопоказания к применению вакцины: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая периоды реконвалесценции; хронические заболевания в стадии обострения (прививки проводят не ранее месяца с момента выздоровления или ремиссии); аллергические заболевания в анамнезе (бронхиальная астма, атопический дерматит, поллиноз, аллергия к куриному белку); хронические заболевания верхних дыхательных путей и легких; иммунодефицитные состояния (врожденные и обусловленные введением иммунопрепаратов или облучением); коллагенозы (красная волчанка и др.); беременность и период лактации.

27.11. Менингококковая инфекция

Менингококковая инфекция — острое респираторное заболевание, вызванное *Neisseria meningitidis*. Из 12 серологических групп менингококков наибольшее этиологическое значение имеют менингококки серогрупп А, В и С.

Заболевание относится к группе антропонозных инфекций с воздушно-капельным способом передачи возбудителя, характеризуется поражением слизистой оболочки носоглотки, септициемией и развитием менингита. Наиболее высокий уровень носительства (до 50%,) отмечается в эпидемических очагах. Чаще болеют дети в возрасте до 5 лет, особенно дети на 3—6 мес жизни.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется не менее 300 тыс. случаев менингококкового менингита и 30 тыс. летальных исходов от этой инфекции. На территории России бактериальные гнойные менингиты в 54% случаев вызываются менингококками, в 39% — гемофильной палочкой типа b, в 5% — пневмококками и в 2% — остальными бактериальными возбудителями. Развитию менингита способствуют другие виды патологии, повышающие проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Лабораторная диагностика заключается в выделении и исследовании мазков носоглоточной слизи и спинномозговой жидкости больных. Для серологических исследований используют ИФА, латексагглютинацию, бактериальную агглютинацию и пр.

Менингококковые вакцины против возбудителей групп А и С конструируются на основе капсулярного полисахарида. У грудных детей такие вакцины вызывают слабый иммунный ответ. Конъюгирование вакцин с белком-носителем значительно усиливает иммуногенность препаратов.

Вакцина, приготовленная из менингококков групп А и С, не защищает от инфекции, вызываемой возбудителем группы В, хотя во многих странах менингококк группы В является основным возбудителем эндемичной менингококковой инфекции.

В России производятся **менингококковые полисахаридные сухие вакцины группы А и А+С**. Полисахарид получают из бульонной культуры менинго-

кокков при помощи цетавлона с последующей экстракцией раствором хлористого кальция и очисткой от балластных веществ. Каждая ампула А + С вакцины содержит по 50 мкг полисахарида каждой группы.

Однократное введение вакцины приводит к быстрому и интенсивному нарастанию в крови вакцинированных специфических антител, обеспечивающих через 1 неделю невосприимчивость к менингококковой инфекции. Иммунитет у детей сохраняется не менее двух лет, у взрослых — до 10 лет.

Вакцина А + С слабо реактогенна. У 29% привитых наблюдается болезненность и гиперемия кожи. У части привитых появляется субфебрильная температура, которая снижается до нормы через 24—36 ч. С помощью вакцины осуществляется профилактика менингококковой инфекции у детей старше 1 года, подростков и взрослых. Вакцинацию проводят при эпидемическом подъеме заболеваемости генерализованными формами инфекции (показатель более 2,0 на 100 000).

Противопоказания к прививкам: острые заболевания (инфекционные и неинфекционные); обострение хронических заболеваний (прививки проводят не ранее, чем через 1 месяц после начала ремиссии); хронические заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные новообразования, болезни крови.

В Российской Федерации зарегистрированы две зарубежные менингококковые вакцины. Французская **менингококковая А+С (Менинго А+С) вакцина** производства Авантис Пастер состоит из полисахарида соответствующих серогрупп менингококка. Кубинская **менингококковая В+С вакцина** содержит очищенные белковые антигены, выделенные из менингококков группы В и соединенные со специфическим полисахаридом менингококков группы С. Комплекс сорбирован на гидроксиде алюминия. Вакцина содержит мертиолят 1:10 000. Предполагается регистрация **менингококковой тетравакцины серогрупп А, С, W135 и Y** (фирма ГлаксоСмитКляйн, Бельгия).

27.12. Сибирская язва

Сибирская язва распространена на всех континентах, но преобладает в странах Азии, Африки, Южной Америки. Основным источником распространения возбудителя сибирской язвы являются больные сельскохозяйственные животные (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, верблюды, свиньи). Резервуаром возбудителя инфекции является почва.

Сибирская язва относится к группе особо опасных инфекций. Возбудителем заболевания является *Bacillus anthracis*, который существует в 2-х формах: вегетативный и споровой. Передача возбудителя происходит через поврежденную кожу или слизистую при контакте человека с больным животным или контактированной почвой.

Ежегодно регистрируется несколько десятков случаев заболевания сибирской язвой. Высокая заболеваемость человека и животных обусловлена тем, что споры сибиреязвенного микроба обладают высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам внешней среды. Обработка сырья, полученного от сельско-

хозяйственных животных, путем дубления, засаливания, копчения и высушивания не убивает споры микроба. Они могут сохраняться в земле более 50 лет. При благоприятных природных условиях, а также при попадании в организм людей и животных споры переходят в вегетативную форму. Смертность при осложненных формах заболевания составляет 13%.

Патогенность микроба зависит от свойств капсулы, которая обладает антифагоцитарной активностью и способствует персистенции микроба, и термолабильного экзотоксина, одним из компонентов которого является нетоксичный протективный антиген.

Лабораторная диагностика основана на бактериологическом исследовании кожных покровов, слизи, а при подозрении на генерализованную форму — на исследовании крови, мокроты, испражнений. Кожная аллергическая проба с антраксином бывает положительной в 85—90% случаев на первой неделе заболевания. Проводят также исследование животноводческого сырья.

В России заболеваемость сибирской язвой носит спорадический или групповой характер. Различают бытовую и профессиональную заболеваемость сибирской язвой. Случаи заболевания регистрируются преимущественно среди сельских жителей. Основным способом предупреждения заболевания является плановая иммунизация сельскохозяйственных животных в неблагополучных районах и вакцинация лиц, подверженных повышенному риску заражения сибирской язвой. Вакцинация людей по профессиональным показаниям проводится в России с 1951 г.

Отечественная **вакцина сибиреязвенная СТИ живая сухая** для накожного и подкожного применения представляет собой живые споры вакцинного сибиреязвенного штамма СТИ, лиофилизированные в 10%-ном водном растворе сахарозы.

Вакцина после двукратного применения с интервалом в 20—30 суток вызывает формирование напряженного иммунитета продолжительностью до 1 года. Вакцина применяется для профилактики сибирской язвы у лиц в возрасте от 14 до 60 лет. Вакцину применяют накожным (скарификационным) методом при плановой вакцинации и подкожным (шприцевым и безыгольным) методом по эпидпоказаниям.

Первичная иммунизация проводится двукратно с интервалом 20—30 суток, ревакцинацию проводят ежегодно однократно. Одна накожная доза вакцины (0,05 мл) должна содержать 500 ± 100 млн, одна подкожная доза (0,5 мл) — 50 ± 10 млн спор. Доза при ревакцинации та же, что и при первичном введении.

Постоянными противопоказаниями к вакцинации являются злокачественные новообразования и болезни крови, тяжелые прогрессирующие соматические заболевания, иммунодефицитные состояния. При накожном (скарификационном) способе вакцинации дополнительными противопоказаниями являются хронические обширные болезни кожи. Вакцинация противопоказана на всех стадиях беременности.

Лиц, перенесших острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострения хронических заболеваний, вакцинируют не ранее, чем через 1 месяц после выздоровления (ремиссии). При лечении кортикостероидными

препаратами, антиметаболитами, лучевой терапии вакцинация возможна при отсутствии противопоказаний не ранее, чем через 12 месяцев после окончания терапии. Интервал между вакцинацией против сибирской язвы и введением других вакцин должен быть не менее одного месяца, а в отношении подростков — не менее 2-х месяцев.

Отечественное производство выпускает **иммуноглобулин противосибирезавенный лошадиный жидкий** для экстренной профилактики и лечения сибирской язвы (см. раздел 32).

27.13. Туляремия

Туляремия — зоонозная природно-очаговая инфекция. Эпидемические вспышки туляремии обычно связаны с зонами умеренного климата северного полушария. В России туляремия обнаружена на всей территории за исключением Тувы и Амурской области.

Возбудителем туляремии является *Francisella tularensis*. Источником возбудителя являются многочисленные виды грызунов, насекомоядных, хищников и многие виды клещей, комаров, слепней. Основным резервуаром являются обыкновенные полевки, водяные крысы, ондатры, зайцы, хомяки. Возбудитель передается трансмиссионным, контактным, оральным и аспирационным путями.

Болезнь характеризуется общей интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, дыхательных путей и наружных покровов. В зависимости от способа заражения болезнь имеет различные клинические формы (бубонная, кишечная, легочная, генерализованная и пр.). Перенесенное заболевание оставляет пожизненный иммунитет.

Для диагностики туляремии используют серологические реакции (реакции агглютинации туляремиальных бактерий, РПГА и др.) и кожно-аллергическую пробу с тулярином. Для выделения возбудителя ставят биологическую пробу на белых мышах. От павших зараженных животных делают мазки отпечатки из органов и посевы на желточную среду.

Для профилактики туляремии в России применяют **живую лиофилизированную вакцину из штамма 15 линии НИИЭГ**. Через 20—30 дней после прививки вакцина обеспечивает развитие активного иммунитета продолжительностью 5 лет. Вакцинацию проводят в плановом порядке и по эпидемическим показаниям.

Плановая профилактическая вакцинация против туляремии в нашей стране проводится с 1946 г. Вакцинации подлежат население, проживающее в энзоотических по туляремии местностях, начиная с 7 лет и старше. Прививки показаны работникам зерновых и овощных хранилищ, элеваторов, мельниц, сахарных заводов, лицам, работающим в поймах рек для заготовки шкур водных крыс, ондатры и других зверьков. В районах, благополучных в отношении туляремии, прививки проводят по эпидемическим показаниям (нарастание численности грызунов, выявление туляремиальной эпизоотии, заболевания среди людей).

Прививкам подлежат лица с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями. Перед каждой прививкой у вакцинируемого определяют

наличие специфического иммунитета с помощью одной из серологических или кожно-аллергических реакций.

Вакцинацию можно проводить двумя способами: накожным (плановая вакцинация) и внутрикожным безыгольным (по эпидпоказаниям). Детей от 7 лет вакцинируют против туляремии только накожным методом. Доза вакцины и техника вакцинации та же, что и для взрослых. Одна накожная прививочная доза вакцины (две капли) должна содержать 2×10^8 , одна внутрикожная доза — 1×10^7 живых микробов. Вакцинацию проводят однократно, ревакцинацию при отрицательных серологических или аллергических пробах при наличии показаний — через 5 лет. Доза для ревакцинации та же, что и при первичном применении. Ревакцинация предусмотрена по эпидпоказаниям через каждые 5 лет при отсутствии у прививаемых положительных аллергических и серологических реакций. Допускается одновременная накожная вакцинация взрослых против туляремии, бруцеллеза и чумы на разных участках кожи наружной поверхности трети предплечья.

Введение вакцины противопоказано людям, страдающим: болезнями системы кровообращения (декомпенсированные врожденные и приобретенные пороки сердца, острый и подострый септический эндокардит, недостаточность кровообращения II—III степени, гипертоническая болезнь II—III степени); аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, ангионевротический отек, сенная лихорадка); болезнями крови (гемофилия, злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани); злокачественными новообразованиями других тканей; иммунодефицитными состояниями (врожденными и приобретенными). Заболевание туляремией в анамнезе (при положительных пробах на тулярин и серологических реакциях) также является противопоказанием.

Временно противопоказана вакцинация людей с гипертермией выше $37,5^{\circ}\text{C}$; беременных женщин, а также лиц, находящихся на лечении по поводу следующих заболеваний: ревматизм, туберкулез, острые нефриты и хронические в стадии обострения, инфаркт миокарда.

После перенесенных острых и обострения хронических заболеваний вакцинацию проводят не ранее 1 месяца после клинического выздоровления; после острого гепатита, после лечения стероидными гормонами и рентгенотерапии — не ранее 6 месяцев, после менингококковой инфекции и инфаркта миокарда — не ранее 12 месяцев. Интервал между вакцинацией против туляремии и другими предшествующими прививками должен быть не менее одного месяца, а в отношении детских контингентов — не менее двух месяцев.

Для аллергодиагностики туляремии и оценки иммунитета у привитых используется туляремийный аллерген (тулярин), который применяется для накожных и внутрикожных проб (см. раздел 31).

27.14. Холера

Холера является острой инфекционной болезнью из группы карантинных инфекций. Болезнь вызывается холерными вибрионами (*Vibrio*) биоваров *Cholerae* и *Eltor*. Холера относится к антропонозным инфекциям. Резервуаром и

источником возбудителя является больной человек или вибрионоситель. Возбудитель передается фекально-оральным путем с водой и пищей, а также контактно-бытовым способом.

Холерный вибрион имеет три вида токсина (эндотоксин, экзотоксин-холероген и «фактор проницаемости») и два основных вида антигенов (жгутиковый термолабильный H-антиген и соматический термостабильный O-антиген).

Лабораторная диагностика заключается в обнаружении возбудителя в рвотной массе, испражнениях, желчи больных или трупном материале (тонкая кишка, желчный пузырь). Для ускоренной диагностики используют иммунофлюоресценцию, иммобилизацию, макро- и микроагглютинацию с противохолерной O-сывороткой, РНГА. Все работы, естественно, проводят с соблюдением особых режимных правил.

Болезнь характеризуется нарушением водно-солевого и белкового обмена, обезвоживанием, токсикозом и гастроэнтеритом. Переболевшие холерой приобретают стойкий антибактериальный и антитоксический иммунитет. Профилактика холеры с помощью специфических вакцин является вспомогательной мерой в общей системе противоэпидемических мероприятий. Массовая иммунизация оправдана как дополнительный фактор защиты и должна проводиться за месяц до ожидаемого подъема заболеваемости.

Вакцинация и ревакцинация населения проводится по эпидемическим показаниям при реальной угрозе заноса холеры. Обоснована иммунизация жителей прибрежных населенных пунктов, которые используют воду из рек, берущих начало в других государствах, где зарегистрированы случаи холеры. При обнаружении холерного вибриона в окружающей среде следует вакцинировать группы населения, которые по роду своей деятельности связаны с водоемами.

Отечественная **вакцина холерная (Эль-Тор)** содержит убитые холерные вибрионы Эль-Тор и выпускается в сухом и жидком виде. В 1 мл жидкой вакцины содержится 16 млрд вибрионов. В ампуле с сухой вакциной содержится 80 или 160 млрд микробов. Сухая вакцина применяется после растворения в соответствующем количестве стерильного 0,85%-ного раствора NaCl. Время растворения сухой вакцины 1—2 минуты. В 1 мл растворенной сухой вакцины должно содержаться 16 млрд вибрионов. Вакцину вводят подкожно игольным и безыгольным методом.

Перед проведением массовых прививок каждая серия вакцины должна быть испытана на ограниченной группе людей (50—100 человек), равнозначной по возрасту и состоянию здоровья основному контингенту прививаемых. Вакцина не может быть применена для массовых прививок, если средние и сильные общие и местные реакции были обнаружены более чем у 12% привитых в ограниченной группе коллектива.

Противопоказания к прививкам: острые инфекционные заболевания и период реконвалесценции; активные формы туберкулеза и ревматизма; недостаточность кровообращения II и III стадий, состояние после перенесенного инфаркта миокарда до 1 года; гипертоническая болезнь II и III стадий; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; цирроз печени, состояние после перенесенного острого гепатита в течение 1 года; острые и хро-

нические нефриты; тяжелые формы диабета (ретинопатия и другие осложнения); бронхиальная астма в период обострения; беременность, системные заболевания крови и злокачественные новообразования, аллергические заболевания (отек Квинке, сенная лихорадка, эксудативный диатез и др.).

Во всех случаях прививки проводят не ранее месяца после вакцинации другими видами вакцин.

Другая холерная вакцина содержит два основных протективных антигена холерного вибриона Инаба 569-В: анатоксин и основной соматический О-антиген. Вакцина также выпускается в сухом и жидком виде.

Вакцину получают из надосадочной жидкости бульонной культуры указанного вибриона путем обработки ее формалином. Выделение и очистку антигенов вакцины осуществляют сернокислым аммонием. Холерный токсин превращают в анатоксин при помощи обработки его формальдегидом или смесью сульфата натрия и этилового спирта.

Вакцина обеспечивает у привитых выработку гуморального противохолерного антибактериального и антитоксического иммунитета длительностью не более 6 месяцев. Вакцинации подлежат взрослые люди и дети старше 7 лет, а также декретированные контингенты лиц, у которых не исключена возможность соприкосновения с возбудителями холеры по роду своей деятельности. Вакцинация проводится один раз в год. Вакцина холерная применяется для плановой вакцинации и ревакцинации в различных дозах в зависимости от возраста прививаемого.

Возраст	Доза вакцинации (в мл)	Доза ревакцинации (в мл)
Старше 18 лет	0,5	0,5
Подростки 15—17 лет	0,3	0,5
Дети 11—14 лет	0,2	0,4
Дети 7—10 лет	0,1	0,2

Ревакцинацию проводят только по эпидемическим показаниям, но не раньше, чем через 3 месяца после вакцинации. Во всех случаях вакцинацию проводят не раньше месяца после прививок другими вакцинами (для детей до 14 лет — не раньше двух месяцев). Вакцину вводят подкожно шприцем в подлопаточную область или безыгольным инъектором в наружную поверхность плеча.

Введение вакцины противопоказано людям, страдающим: болезнями системы кровообращения (декомпенсированные врожденные и приобретенные пороки сердца, острый и подострый септический эндокардит, недостаточность кровообращения II—III степени, гипертоническая болезнь II—III степени); аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, ангионевротический отек, сенная лихорадка); болезнями крови (гемофилия, злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани); злокачественными новообразованиями, иммунодефицитными состояниями (врожденными и приобретенными).

Временно противопоказана вакцинация людей с гипертермией выше 37,5 °С, беременных женщин, а также лиц, находящихся на лечении по поводу следующих заболеваний: острые инфекционные заболевания, включая период выздоровления; ревматизм; туберкулез; острые нефриты и хронические в стадии обостре-

рения, острые гепатиты и хронические в стадии обострения; инфаркт миокарда. После перенесенных острых и обострения хронических заболеваний вакцинацию проводят не ранее 1 месяца после клинического выздоровления; после острого гепатита — не ранее 6 месяцев и после менингококковой инфекции и инфаркта миокарда — не ранее 12 месяцев.

Третья холерная вакцина бивалентная химическая таблетированная получена из надосадочной жидкости бульонной культуры холерного вибриона штаммов 569 В или 569 (КМ-76) серовара Инаба и 41 серовара Огава. Вакцина инаktivирована формалином, сконцентрирована и очищена с помощью сернокислого аммония.

Одна таблетка вакцины содержит 100 тыс ЕС холерагена-анатоксина и 1000 условных единиц соматического О-антигена. Вакцинацию проводят однократно. В зависимости от возраста одна доза составляет 1—4 таблетки, которые принимают за 1 час до еды и запивают 1/8 — 1/4 стакана кипяченой воды.

Продолжительность иммунитета составляет 6 мес. Интервал между приемом таблетированной холерной вакцины и предшествующей вакцинацией другими препаратами должен быть не менее 1 мес.

Препарат слабо реактогенный. Лишь в единичных случаях через 1—2 ч после приема таблеток могут появиться неприятные ощущения в эпигастральной области и нарушение стула.

Противопоказаниями к вакцинации таблетированным препаратом являются: инфекционные и неинфекционные заболевания в остром периоде и хронические заболевания в стадии обострения, вакцинацию в этих случаях проводят не ранее, чем через 1 мес после выздоровления или ремиссии; вирусный гепатит, менингококковая инфекция, вакцинацию проводят не ранее, чем через 6 мес; злокачественные заболевания крови и новообразования; иммунодефицитные состояния. беременность.

Хранение и транспортирование препарата осуществляют при температуре 0—10° С. Срок его годности — 3 года.

27.15. Чума

Чума является острой природно-очаговой карантинной инфекцией с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Источником возбудителя чумы служат преимущественно грызуны и зайцеобразные. Передача инфекции осуществляется через блох. Человек может заразиться при разделке туш больных животных. Чувствительность населения к чуме является всеобщей. Особую опасность, как источник заражения, представляет больной, страдающий легочной формой чумы. Существуют различные клинические формы заболевания: бубонная, септическая, легочная, кишечная. Болезнь характеризуется интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатической системы, сепсисом и высокой летальностью. Возбудитель чумы содержит термостабильный соматический, термолабильный капсульный и более 20 других антигенов. Факторами патогенности являются экзо- и эндотоксины. Лабораторная диагностика основана на микро-

Таблица 31

Дозы живой вакцины, используемые для иммунизации

Возраст вакцинируемых	Дозы вакцины при различных способах ее введения		
	внутрикожный	подкожный	накожный
Взрослые 14—60 лет	1 доза (300 мл микробных тел) в 0,1 мл	1 доза (300 млн микробных тел) в 0,5 мл	1 доза (3 млрд микробных тел) в 0,15 мл (3 капли)
Старше 60 лет	1/3 дозы взрослого в 0,1 мл	Не прививают	1 доза в 0,15 мл (3 капли)
10—13 лет	1/2 дозы взрослого в 0,1 мл	-«-	1 доза в 0,15 мл (3 капли)
7—9 лет	1/3 дозы взрослого в 0,1 мл	-«-	2/3 дозы взрослого в 0,1 мл (2 капли)
2—6 лет	1/3 дозы взрослого в 0,1 мл	-«-	1/3 дозы взрослого в 0,05 мл (1 капля)
До 2 лет	Не прививают	-«-	1/3 дозы взрослого в 0,05 мл (1 капля)

биологических и серологических методах исследований (ИФА, РПГА, РНГА и др.). Подтверждением диагноза заболевания является выделение и идентификация возбудителя. Иммуитет, развивающийся после перенесенного заболевания, не предохраняет от массового повторного заражения. Иммунизацию населения противочумной вакциной проводят при наличии эпизоотий чумы среди грызунов или возможности завоза инфекции больным человеком.

Отечественная **вакцина чумная живая сухая** представляет собой лиофилизированную культуру вакцинного штамма чумного микроба EV линии НИИЭГ. Вакцина обеспечивает у привитых развитие иммунитета продолжительностью до 1 года. Вакцинацию проводят в плановом порядке и по эпидемическим показаниям.

Вакцинацию проводят однократно с 2-х летнего возраста, ревакцинацию — через 12 месяцев после предыдущей прививки. Первичную вакцинацию проводят, как правило, внутрикожно или подкожно. Накожный способ рекомендуется использовать в основном для ревакцинации.

Дозы для вакцинации и ревакцинации указаны в таблице 31.

Разведенная вакцина может быть использована в течение 2 ч. Неиспользованную вакцину уничтожают кипячением в течение 30 мин. Категорически запрещается вакцину, разведенную для накожного способа, вводить подкожно и внутрикожно, а разведенную для внутрикожного введения — подкожно.

Постоянные противопоказания к вакцинации: декомпенсированные заболевания II—III степени, инфаркт миокарда, тяжелые формы стенокардии, активные формы туберкулеза и ревматизма, хронические заболевания почек, печени и желчного пузыря, аллергические заболевания (бронхиальная астма, астматический бронхит, тяжелые экземы, эксудативный диатез и др.), заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.), системные заболевания, тяжелые формы рахита и гипотрофии, резко выраженное состояние инфантилизма.

Временные противопоказания: заболевания кожи в период клинических проявлений, травмы с остаточными явлениями, эпилепсия с частыми припадками, гидроцефалия в стадии декомпенсации и субкомпенсации; острые инфекционные и неинфекционные заболевания (прививки проводятся не ранее 1 месяца после выздоровления), инфекционный гепатит, менингококковая инфекция, острый нефрит — не ранее 1 года после выздоровления; хирургические операции — не ранее 2-х мес после операции; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта — в период стойкой длительной ремиссии; лечение стероидами, антиметаболитами, рентгенотерапия — через 6 месяцев после окончания лечения; беременность и кормление грудью.

Прививки против чумы взрослым проводят не ранее, чем через 1 месяц, детям до 13 лет — через 2 месяца после других профилактических прививок.

Вакцина чумная живая пероральная применяется для профилактики чумы у людей в возрасте от 14 до 60 лет. Противопоказания те же, что и для первого вида вакцин. Таблетку вакцины следует разжевывать, при этом возможно повышение температуры, гиперемия слизистой оболочки полости рта и небольшая болезненность миндалин.

28. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, НЕ ВОШЕДШИХ В РОССИЙСКИЙ КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК

В некоторых странах в рамках календаря прививок проводится вакцинопрофилактика ветряной оспы, гемофильной b и пневмококковой инфекций. Вакцины против этих инфекций являются кандидатами для внесения в российский календарь прививок.

28.1. Ветряная оспа

Ветряная оспа вызывается вирусом из группы герпес-вирусов. Инфекция отличается высокой степенью контагиозности. Болеют люди всех возрастов, наиболее часто дети в возрасте 1—7 лет. Особенно тяжело болезнь протекает у лиц с иммунодефицитами, у получивших длительную иммунодепрессивную терапию и гематоонкологических больных. В России массовая вакцинация против ветряной оспы не проводится, в то время как в США она входит в календарь прививок. Существуют зарубежные вакцины против ветряной оспы: бельгийская **VARILRIX**, французская **В.3.ВАК** и др.

28.2. Гемофильная b инфекция

Гемофильная b инфекция является основной причиной гнойного менингита у детей до 2-х лет жизни, который часто приводит к серьезным неврологическим осложнениям и летальным исходам. Кроме менингита гемофильная палочка вызывает перикардиты, эндокардиты, перитониты и другие гнойно-септические заболевания. Заражение гемофильной палочкой происходит воздушно-капельным путем.

Вакцина включена в календари профилактических прививок США, Канады, Англии, Германии и других стран. ВОЗ ставит задачу снижения заболеваемости гемофильной инфекцией во всем мире ниже 1:100 000 к 2010 г.

По неполным данным, заболеваемость гемофильной инфекцией в России невелика, что объясняется, вероятно, естественной иммунизацией детей в дошкольных учреждениях. Однако в последние годы ситуация меняется и встает вопрос о необходимости вакцинации детей против этой инфекции.

В России зарегистрирована **вакцина против гемофильной b инфекции АКТ-ХИБ** фирмы Авантис Пастер (Франция). Вакцина представляет собой полисахарид, конъюгированный со столбнячным анатоксином, она не содержит ни консерванта, ни антибиотика. Вакцина предназначена для иммунизации детей, начиная с 2-х мес жизни по 1—3 инъекции на курс вакцинации. Иммунитет развивается через 2 недели после окончания вакцинации у 95% привитых. Антитела обнаруживаются в крови в течение 4-х лет.

Побочные реакции на вакцину выражены слабо и проявляются гиперемией и уплотнением в месте ее введения, температура выше 38,0°C развивается не более чем у 1% привитых.

Вакцина не имеет специальных противопоказаний, ее не вводят при повышенной чувствительности к компонентам вакцины, при высокой температуре и острых инфекционных заболеваниях.

28.3. Пневмококковая инфекция

Пневмококковая инфекция, вызываемая *Str.pneumoniae*, является одной из главных причин пневмонии, отита и менингита. Ежегодно от этой инфекции в мире погибает более 1 млн человек.

Трудность создания пневмококковых вакцин заключается в большом количестве (не менее 83-х) серотипов возбудителя. Зарегистрированная в России вакцина **Пневмо 23** (фирма Авантис Пастер, Франция) включает в себя основные серотипы пневмококков. Полисахаридные вакцины обладают слабой иммуногенностью у детей на ранних сроках их жизни. Пневмо 23 применяется с целью защиты детей с 2-летнего возраста.

Вакцина используется для вакцинации лиц с асплиенией и удаленной селезенкой, ликвореей, лимфогранулематозом, гемоглобинопатиями, нейтропенией, ВИЧ-инфицированных, с хронической почечной недостаточностью, болезнями сердца, диабетом и другими состояниями, предрасполагающими к пневмококковой инфекции. Показана также вакцинация взрослых с хроническими заболеваниями, нарушениями иммунного статуса, табачной и алкогольной зависимостью, а также пожилых лиц, живущих в интернатах.

Прививку проводят однократно подкожно или внутримышечно, прививочная доза составляет 0,5 мл для всех возрастов. Ревакцинируют не чаще, чем через 3 года. Антитела сохраняются 5—8 лет после вакцинации.

Местные реакции на введение вакцины сопровождаются покраснением и болезненностью в месте инъекции. Осложнения встречаются редко, возможны сыпь и подъем температуры в первые сутки после прививки. К противопоказаниям относятся повышенная чувствительность к компонентам вакцины и острые инфекции. Вакцинация беременных возможна только в III-м триместре.

Существует также коммерческая пневмококковая 7-валентная конъюгированная вакцина (фирмы Wyeth Lederle), в состав которой не входят некоторые серотипы, преобладающие в развивающихся странах. Разрабатываются новые вакцины, содержащие 9—11 наиболее актуальных микробных штаммов.

28.4. Синегнойная инфекция

Синегнойная палочка является одной из наиболее частых причин внутрибольничных инфекций в хирургических и ожоговых отделениях. Для профилактики этих инфекций и иммунизации доноров с целью получения антисинегнойной плазмы применяют **поливалентную корпускулярную инактивированную**

жидкую синегнойную вакцину отечественного производства. Препарат представляет собой смесь убитых эктерицидом культур 7-ми штаммов синегнойной палочки, которые относятся к наиболее часто встречающимся серогруппам. 1 мл препарата содержит 1 млрд микробных клеток.

Вакцина применяется для иммунизации больных с большими повреждениями мягких тканей и внутренних органов, с обширными послеоперационными ранами, ожогами, острой легочной деструкцией, больных группы «риска» с дефицитом иммунной системы, подлежащих пересадке органов и тканей, операции по поводу злокачественных новообразований и при лучевой терапии. Вакцину вводят подкожно в подлопаточную область трехкратно в дозе 0,5 мл с интервалом между инъекциями 7 дней.

На месте введения вакцины в течение 24—48 ч могут появляться болезненность и гиперемия, а в течение 12—24 ч — повышение температуры до 37 °С. Введение препарата должно быть прекращено при сохранении температуры выше 38 °С в течение 24 ч, развитии инфильтрата на месте инъекции диаметром более 20 мм, появлении лимфангаитов и лимфаденитов, сохраняющихся в течение 24—48 ч после прививки.

Кроме корпускулярной вакцины для тех же целей применяют **анатоксин синегнойной палочки**, который представляет собой обезвреженный формалином и нагреванием экзотоксин А, подвергнутый последующей очистке с помощью ультрафильтрации и сорбции на гидроксиде алюминия.

Анатоксин предназначен для профилактики синегнойной инфекции у больных старше 14 лет и вакцинации доноров для получения иммунной плазмы. Препарат вводится двукратно подкожно в подлопаточную область в дозах 0,5 и 1,0 мл с интервалом в 14 дней.

У 5% привитых возможно появление местных реакций в виде гиперемии и уплотнения диаметром до 15 мм, сохраняющихся 48—72 ч. Общие реакции, как правило, отсутствуют. Противопоказаниями к вакцинации являются острые инфекционные заболевания, а также хронические и аллергические болезни в стадии обострения.

Кроме того, применяется отечественная вакцина **стафило-протейно-синегнойная адсорбированная жидкая**, которая представляет собой комплекс сорбированных на гидроокиси алюминия очищенных концентрированных анатоксинов стафилококка и химической протейной вакцины. Введение вакцины стимулирует фагоцитарную активность клеток и образование антител к 3-м видам микроорганизмов. Препарат предназначен для профилактики гнойно-септических осложнений у больных в возрасте от 18 до 60 лет. Двукратную иммунизацию (подкожно с интервалом 14—20 дней) проводят больным с обширными травмами и больным, готовящимся к плановым оперативным вмешательствам. Противопоказаниями являются острые инфекционные, хронические и аллергические заболевания в стадии обострения. У 15% привитых могут появляться гиперемия и уплотнения размерами до 15 мм в диаметре, которые сохраняются 48—72 ч. Возможны аллергические реакции в течение 30 мин после вакцинации.

Для иммунотерапии синегнойной инфекции применяют **специфическую иммунную плазму человека**.

28.5. Стафилококковые инфекции

Отечественный **стафилококковый анатоксин очищенный адсорбированный** применяется для профилактики стафилококковых инфекций у лиц с повышенным риском заболевания: промышленных и сельскохозяйственных рабочих, подвергающихся частому травматизму; плановых хирургических больных (детей старше 1 года и взрослых), а также для иммунизации доноров с целью получения антистафилококковой плазмы и антистафилококкового иммуноглобулина.

Противопоказаниями являются острые инфекционные и неинфекционные заболевания нестафилококковой патологии, обострение хронических заболеваний, бронхиальная астма, тяжелые аллергические заболевания системы крови, злокачественные новообразования.

В первые 2 сут после введения анатоксина возможны повышение температуры тела, гиперемия и инфильтрат в месте введения. Анатоксин нельзя сочетать с введением сывороточных антистафилококковых препаратов. Вводят анатоксин по 0,5 мл подкожно в область нижнего угла лопатки.

Для специфической иммунотерапии применяется большой набор российских стафилококковых препаратов: **стафилококковая вакцина корпускулярная, стафилококковая вакцина химическая сухая, стафилококковый антифагин, стафилококковый анатоксин жидкий, вакцина ВП-4**, содержащая стафилококковый компонент (см. раздел 29), а также гомологичный **иммуноглобулин антистафилококковый жидкий** и **антистафилококковая иммунная плазма человека** (см. раздел 32). Кроме того, из иммунобиологических препаратов для лечения стафилококковой инфекции широко применяются **бактериофаги**.

28.6. Сыпной тиф

Сыпной тиф является острой трансмиссивной инфекционной болезнью, вызываемой риккетсиями Провачека. Вошь заражается при укусе больного человека, а заражение человека происходит при попадании контаминированных риккетсиями фекалий вшей в зудящие ранки их укуса. Различают две формы сыпного тифа: эпидемический (вшивый) и рецидивный (болезнь Брилла). Эпидемии болезни, как правило, сопровождают социальные потрясения и катастрофы.

Заболевание развивается остро, сопровождается подъемом температуры до 39—40 °С на 3—4 день заболевания, головной болью, бессонницей, розеолезно-петехиальной сыпью. Постинфекционный иммунитет длительный, однако возможны рецидивы (болезнь Брилла). Лабораторная диагностика основана на обнаружении антител в сыворотке крови больного с помощью реакции агглютинации риккетсий, РСК, РНГА и др.

Для специфической профилактики сыпнотифозной инфекции применяют две отечественные вакцины.

Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая сухая представляет собой взвесь риккетсий Провачека авирулентного штамма Мадрид Е, выращенных в ткани желточных мешков куриных эмбрионов, в комбинации с растворимым антигеном из риккетсий Провачека вирулентного штамма Брейиль. Вакцину выпускают в лиофилизированном виде по 20 прививочных доз в ампуле

с 0,9%-ным раствором хлорида натрия. Вакцину применяют по эпидемическим показаниям. Прививают лиц в возрасте 16—60 лет.

Введение 0,25 мл вакцины подкожно в подлопаточную область спины вызывает образование стойкого иммунитета. Ревакцинацию в дозе 0,25 мл вакцины проводят 1 раз в 2 года при отсутствии в сыворотке крови привитых специфических антител.

Противопоказания к вакцинации: выраженные сердечно-сосудистые заболевания, острые и хронические заболевания почек, туберкулез, беременность свыше 3 мес, период кормления грудью, язвенная болезнь, выраженная гипертония, клинически выраженные острые заболевания, болезни эндокринной системы, иммунодефицитные состояния.

Вакцина сыпнотифозная химическая применяется по эпидпоказаниям и для профилактики заболевания у персонала, работающего с возбудителями сыпного тифа. Ревакцинацию осуществляют через 4 мес после первичной иммунизации. Выпускается в ампулах по 2—8 доз в комплексе с растворителем.

28.7. Японский энцефалит

Японский энцефалит — зоонозная арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется лихорадкой, тяжелым менингоэнцефалитом, токсическим синдромом и высокой летальностью. Ежегодно регистрируется более 50000 случаев японского энцефалита и приблизительно 4000 летальных исходов этого заболевания. Постинфекционный иммунитет очень стойкий, вероятно, пожизненный. Источником и резервуаром РНК-содержащего вируса японского энцефалита являются грызуны, домашние животные и птицы.

Отечественная **вакцина против японского энцефалита культуральная сорбированная инаktivированная жидкая** содержит вирус японского энцефалита (штамм Пекин-1), полученный в первичной культуре клеток почек сирийских хомяков. Вакцина инаktivирована формалином, сорбирована на геле гидроксида алюминия и содержит консервант — формальдегид в концентрации 0,01%.

Препарат предназначен для профилактики японского энцефалита у лиц с 16-летнего возраста. Вакцину вводят подкожно трижды в объеме 1,5 мл. Первый интервал между инъекциями составляет 7—10 дней, второй — не менее 60 дней. Ревакцинацию проводят по показаниям однократно дозой 1,5 мл не ранее, чем через 1 год после цикла вакцинации. Для экстренной профилактики вакцинация, может быть ограничена двумя прививками с интервалом 7—10 дней с последующей ревакцинацией через год дозой 1,5 мл. Курс вакцинации должен быть завершен не менее, чем за 2 нед до выезда в очаг инфекции.

У 5% привитых могут появляться местные реакции с гиперемией и инфильтратом до 50 мм, которые сохраняются не более 72 час. К общим реакциям относится повышение температуры до 37,5 °С и аллергические реакции. Противопоказаниями к вакцинации являются острые заболевания, хронические болезни в стадии обострения, аллергические и онкологические заболевания, болезни крови и вторая половина беременности.

Прививки против японского энцефалита проводят не ранее, чем через месяц после вакцинации против других инфекций.

Для иммунотерапии японского энцефалита применяют **специфический гетерологичный иммуноглобулин**, приготовленный из сыворотки лошади.

29. ЛЕЧЕБНЫЕ ВАКЦИНЫ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

К лечебным вакцинам, применяемым в медицинской практике, относятся вакцины для иммунотерапии инфекционных, онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Необходимость применения лечебных вакцин для лечения инфекционных заболеваний продиктована недостаточной эффективностью антибактериальной терапии и частым формированием лекарственной устойчивости у возбудителей. Мероприятия по предотвращению и лечению хронических инфекций должны быть направлены на устранение этиологического фактора (возбудителя заболевания) и повышение иммунологической активности макроорганизма. Лечебные вакцины направлены на стимуляцию иммунной системы, усиление специфических и неспецифических факторов иммунитета, способных подавлять размножение микроорганизмов, нейтрализовать и элиминировать токсические продукты. Лечебные вакцины применяются при длительном торпидном течении инфекции, при бактерио- и вирусоносительстве в случаях безуспешной антибиотикотерапии.

Факторами, способствующими возникновению хронических форм инфекционных заболеваний, могут быть:

- мутация микроорганизмов, появление антибиотикоустойчивых штаммов благодаря естественному отбору с последующей передачей их свойств новому поколению путем репликации или конъюгации при переходе плазмид от одного организма к другому;
- дрейф антигенов у микроорганизмов вследствие их генетической изменчивости;
- экранизация поступления антигенов в лимфатические узлы и кровеносную систему;
- изолированность инфицированной ткани от клеток иммунной системы;
- слабость антигенных свойств возбудителей, феномен мимикрии;
- иммунодефицитные состояния и другие виды недостаточности иммунных механизмов защиты. Переход инфекционного процесса в хроническую форму во многом зависит от недостаточной напряженности одного из двух видов иммунитета: гуморального или клеточного. Хронические инфекции, защита от которых зависит прежде всего от клеточного иммунитета, часто протекают на фоне достаточно высокого уровня циркулирующих антител, которые не обеспечивают защиту и не препятствуют формированию бактерионосительства.

Остановить формирование лекарственной резистентности у микробов невозможно, оно основано на естественном биологическом явлении — мутации генов и селекции микробов с измененными генами. Мутации происходят редко, они появляются примерно у одного из миллиона микробов, однако микробы с лекарственной устойчивостью становятся преобладающими благодаря быстро-

му их росту. Они передаются окружающим людям, вызывая резистентные формы заболевания. Полностью избежать появления такой резистентности нельзя, однако ее можно значительно ослабить, не допуская неправильного и нерационального использования лекарственных средств.

Механизмы действия лечебных вакцин изучены недостаточно. При хронических инфекциях всегда есть источник поступления антигена. Целесообразность введения вакцин на фоне специфической антигенной перегрузки не всегда поддается обоснованию. Лечебные моновакцины усиливают не только специфический иммунитет. Происходит стимуляция неспецифических факторов иммунитета, наблюдается увеличение числа и нормализация функциональной активности субпопуляций Т-клеток, фагоцитов, повышается уровень общего и специфического иммуноглобулина. Решающими факторами в действиях таких вакцин являются стимуляции функции вспомогательных клеток (макрофагов, дендритных клеток, клеток Лангерганса и др.), усиление процессов фагоцитоза, процессинга, презентации антигена и секреции цитокинов.

Лечебные вакцины и препараты микробного происхождения. Моновакцины для лечения хронических инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами:

- живые (БЦЖ вакцина),
- инаktivированные (бруцеллезная, герпетическая, гонококковая вакцины),
- ультразвуковой дезинтегра́т (противодифтерийная вакцина Кодивак).

Вакцины и иммуностимуляторы из условно-патогенных микроорганизмов. Корпускулярные:

- убитая стафилококковая вакцина,
- препараты из живых бактерий нормофлоры кишечника (бифидобактерин, лактобактерин, колибактерин, препараты бактерий рода *Bacillus*).

Лизаты и антигены микробов:

- протейная вакцина,
- стафилококковый антифагин,
- комплексные препараты (ВП-4, бронхомунал, бронховаксом, ИРС-19, имудон, рибомунил, солкоурувак, урваксом, супреум, пастеризан, пастеризан форте и др.).

Рибосомальная фракция (рибомунил).

Анатоксин (стафилококковый анатоксин).

Липополисахариды (продигиозн, пирогенал).

Лидролизат дрожжей (нуклеонат натрия).

29.1. Моновакцины

для иммунотерапии инфекционных болезней, вызываемых патогенной флорой

Для лечения хронических форм инфекционных заболеваний, вызванных патогенной флорой, используют лечебные моновакцины, которые по своему составу являются классическими вакцинами, которые применяются для профилактики этих же инфекций. Лечебные вакцины готовятся из живых (бруцеллезная

вакцина, БЦЖ вакцина), инаktivированных возбудителей (герпетическая, гонококковая вакцины) или поверхностных антигенов бактериальной клетки. Новая противодифтерийная вакцина «Кодивак» представляет собой не анатоксин, а ультразвуковой дезинтеграт дифтерийных палочек. Лечебных вакцин немного, возможность и необходимость получения новых лечебных вакцин далеко не исчерпаны.

Вакцина бруцеллезная лечебная. 1 мл вакцины содержит 1 млрд убитых нагреванием бруцелл *B. abortus* и *B. melitensis* в соотношении 2:1. Консервант — фенол. Вакцина применяется для лечения острого, подострого и хронического бруцеллеза в стадии декомпенсации и субкомпенсации. Вакцина стимулирует развитие специфического иммунитета.

Противопоказаниями к применению вакцины являются заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, заболевания крови, печени, почек, органические поражения ЦНС, неврит слухового или зрительного нерва, активные формы туберкулеза и ревматизма, беременность. Относительные противопоказания: компенсированные пороки сердца, гипертоническая болезнь I—II степени, возраст старше 60 лет.

Вакцину вводят внутривакцино в возрастающих дозах в разные точки, отстоящие друг от друга на расстоянии 40—60 мм (в области суставов, плеча или бедра) в объеме 0,1 мл; минимальная доза 200 тыс., максимальная — 300 млн микробных клеток. При нормальной реактивности вводят по 1, 5, 10, 15, 25 и 50 млн микробных тел с интервалами 3—5 сут. При гипореактивности дозы можно увеличить в 2—2,5 раза. При гиперреактивности интервал между введениями увеличивают до 5—6 сут, а дозы снижают. Повторные курсы внутривакцино введения препарата можно проводить через 2—3 мес.

Вакцина герпетическая культуральная инаktivированная сухая представляет собой инаktivированные формалином вирусы простого герпеса I и II типов, выращенных на культуре клеток ткани фибробластов куриных эмбрионов. Вакцина стимулирует клеточные механизмы резистентности организма человека к вирусу герпеса и применяется для лечения больных с герпетическими поражениями кожи и слизистой в стадию ремиссии. Препарат вводят внутривакцино в дозе 0,2 мл 5 раз с интервалом в 3—4 дня и повторными циклами. Возможны местные (гиперемия до 2 см) и общая (незначительное повышение температуры) реакции. Противопоказания: активная стадия герпетической инфекции, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические болезни в стадии обострения или декомпенсации, злокачественные новообразования, беременность, аллергия к гентамицину и куриному белку.

Гонококковая вакцина представляет собой взвесь инаktivированной культуры гонококков. Консервант — фенол. Вакцина усиливает специфическую резистентность организма к гонококку. Применяется как вспомогательное средство лечения больных после безуспешной антибиотикотерапии при вяло текущих рецидивах, при свежих торпидных и хронических формах заболевания, у мужчин — с осложненной, у женщин — с восходящей гонореей. При торпидной и хронической формах гонореи используют начальную дозу вакцины 0,3—0,4 мл 6—8 раз с интервалом 1—2 суток, увеличивая дозу препарата на 0,15—0,3 мл. У детей на-

чальная доза не должна превышать 0,1 мл, максимальная доза — 0,5 мл. Реакции на введение вакцин могут быть общие (повышение температуры, головная боль), местные (болезненность в участке инъекции) и очаговые (усиление выделений, помутнение мочи и пр.). Противопоказаниями к иммунотерапии являются: активный туберкулез, органические поражения сердечно-сосудистой системы, гипертоническая болезнь, тяжелые заболевания печени, почек, аллергические заболевания, менструация, истощение, тяжелая анемия.

Вакцина БЦЖ (см. раздел 26.6.) иногда применяется в комплексном лечении туберкулеза. Она показана при торпидном лечении инфильтративного, очагового, диссеминированного и кавернозного туберкулеза легких. Терапия с помощью БЦЖ противопоказана при всех формах туберкулезного процесса, сопровождающихся обширными деструктивными изменениями. Вакцину вводят внутрикожно 3—4 раза на курс с интервалом 3—4 недели. На 3—5 день на месте инъекции образуется пустула с последующим формированием рубца. Возникновение местной и нетяжелой общей реакций не является препятствием для продолжения лечения.

Для терапии туберкулеза применяется также **сухой очищенный туберкулин (ППД)**, который показан при замедленной инволюции специфических изменений в легких, склонности к осумкованию при очаговых, инфильтративных, диссеминированных процессах и при небольших туберкулемах.

29.2. Лечебные препараты из условно-патогенных микроорганизмов

Важнейшей проблемой практической медицины являются хронические гнойно-воспалительные заболевания, имеющие разнообразные клинические проявления. Большую часть таких инфекционных заболеваний вызывают персистирующие в организме условно-патогенные микроорганизмы. Они играют роль этиологического фактора, однако первостепенное значение при этих инфекциях приобретают местные и общие нарушения функций иммунной системы и недостаточность естественной антиинфекционной резистентности.

Ведущее значение в этиологии этих заболеваний имеют грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и др.), которые в обычных условиях обитают на коже, слизистой, в кишечнике и дыхательных путях человека. Они являются основными возбудителями сопутствующих заболеваний, возникающих в хирургических, ожоговых, гинекологических и других отделениях клиники. Гнойно-воспалительные заболевания обычно вызываются не одним видом возбудителя. Как правило, из очага воспаления высевается несколько видов микробов, из которых 2—3 обычно являются доминирующими.

Вакцины из условно-патогенных микробов рассчитаны на стимуляцию специфического иммунитета и неспецифической резистентности. Первая часть иммуностимуляции, естественно, обеспечивается специфическими антигенами, присутствующими в вакцинах. Идеальным препаратом для иммунотерапии ин-

фекционных заболеваний является аутовакцина, приготовленная из штаммов возбудителей, выделенных у конкретного пациента. Трудоемкость получения таких вакцин, а главное необходимость проведения многочисленных контролей, для которых требуется большой объем готовой продукции, делает такое производство нерентабельным и препятствует развитию этого направления. Приходится ориентироваться на использование общих антигенов, обеспечивающих развитие специфической устойчивости.

Лечебные вакцины могут повышать устойчивость одновременно к нескольким видам инфекций. Это происходит за счет адъювантного, иммуномодулирующего действия вакцин и за счет существования общих антигенов у многих видов возбудителей, например у *K.pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. aureus*. Энтеропатогенные *E.coli* вызывают диарейный синдром благодаря наличию у них токсина, который имеет перекрестные антигены с токсинами других представителей условно-патогенных энтеробактерий. Во многих случаях применение многокомпонентных вакцин оказывается более эффективным, чем введение моновакцин. В условиях большого разнообразия штаммов условно-патогенных бактерий и постоянной смены их циркуляции применение перекрестно-реагирующих антигенов для лечебных вакцин является перспективным направлением.

Для промышленного изготовления лечебных вакцин из условно-патогенной флоры применяются живые и убитые микроорганизмы, их лизаты, анатоксины, рибосомальные фракции и белково-полисахаридные комплексы. Полисахарид относится к Т-независимым антигенам, в чистом виде он слабо эффективен у детей, особенно новорожденных, хотя у взрослых дает хороший иммуностимулирующий и лечебный эффект. В составе комплексов полисахарид обеспечивает специфичность препарата, а белковая часть комплекса — его иммуногенность. ЛПС и пептидогликаны, входящие в состав вакцин, обладают выраженной способностью активировать факторы неспецифической устойчивости (макрофаги, систему комплемента, лизоцим, цитокины и пр.).

Особую группу составляют препараты из живых бактерий микрофлоры кишечника, предназначенных для лечения дисбактериозов: бифидобактерин, лактобактерин, колибактерин, препараты из бактерий рода *Bacillus* и комплексные препараты из различных представителей нормофлоры (см. раздел 30).

Вакцина поликомпонентная из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (ВП-4) применяется для иммунотерапии воспалительных хронических заболеваний органов дыхания. Вакцина представляет собой белково-липополисахаридный комплекс из антигенов *S. aureus* 1991, *P. vulgaris* 177, *K. pneumoniae* 204, *E. coli* K-100. Благодаря наличию антигенов общих с другими возбудителями вакцина может быть использована для лечения многих заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой. Вакцина не содержит консервантов и выпускается в сухом виде.

Вакцина предназначена для лечения детей, начиная с 3-летнего возраста, и взрослых. Иммунотерапия рекомендуется взрослым (16—65 лет) больным с хроническими воспалительными и обструктивными заболеваниями органов дыхания (хронический бронхит, хроническая пневмония, инфекционно-аллергическая и смешанная формы бронхиальной астмы), для профилактики обострения и

снижения тяжести течения заболевания. Лечение хронических бронхитов поликомпонентной вакциной проводится в стадии обострения через 7—10 дней после начала традиционной терапии, при лечении бронхиальной астмы — в период ремиссии на фоне традиционной терапии. Вакцинопрофилактика ОРЗ улиц, часто страдающих этим видом патологии, проводится 4—5 раз в год в период ремиссии, предпочтительно в сезон года, предшествующий увеличению числа воспалительных заболеваний легких. Иммунотерапия эффективна у детей в возрасте 3—15 лет с инфекционно-аллергической и смешанной формами бронхиальной астмы.

Взрослым вакцина вводится назально-подкожным и назально-оральным методами, детям — только назально-оральным способом. Препарат вводится по схемам, указанным в наставлении по его применению. При всех схемах иммунотерапия проводится на фоне традиционного лечения. При проведении вакцинотерапии не рекомендуется использование других иммуномодуляторов.

При всех методах введения вакцины возможно повышение температуры тела до 37,1—37,6°C, заложенность носа, кашель. При подкожном введении возможно появление болезненности и гиперемии в месте инъекции диаметром до 50 мм.

Противопоказаниями к введению вакцины являются обострение аллергических заболеваний, острые интеркуррентные инфекции, хронические болезни в стадии декомпенсации, беременность, туберкулез, психические заболевания в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани.

Протейная вакцина для иммунотерапии прошла все стадии испытаний, но промышленного выпуска вакцины нет. Вакцина представляет собой белково-липополисахаридный комплекс, получена из штамма *P. vulgaris* 177 и применяется для профилактики протейной инфекции при обширных травмах, для лечения и профилактики заболеваний, вызванных протеом или его ассоциацией с *Providenciae*, *H. influenzae* и пр. При травмах вакцину вводят подкожно двукратно с интервалом 5—6 суток в дозе 0,1 мг и 0,2 мг. На третьи сутки проводят аппликацию вакцины на рану с помощью марли, смоченной содержимым одной ампулы препарата (2 мг). Процедуру повторяют каждые 2—3 сут, повышая дозу препарата до 4—5 ампул. Иммунотерапию прекращают, если лечебный эффект не достигается через 6—7 аппликаций препарата. У 10—12% больных возможны общие и у 5—7% больных — местные реакции на аппликацию. Противопоказаниями к иммунотерапии являются острые инфекционные (не протейные) и неинфекционные заболевания, аллергия, хронические болезни в стадии обострения или декомпенсации (прививку проводят не ранее, чем через 1 мес после выздоровления).

Вакцина стафилококковая сухая для иммунотерапии представляет собой антигенный комплекс, полученный методом водной экстракции из микробной массы золотистого стафилококка. Вакцина предназначена для иммунотерапии, вызывает образование антител к стафилококку и неспецифически стимулирует резистентность организма.

Иммунотерапию больных кожными заболеваниями, вызванных стафилококком и его ассоциациями с другими микроорганизмами, проводят через 7—10

дней после традиционного лечения (антибиотики, ангиопротекторы, витамины). Минимальный курс лечения состоит из 5-ти инъекций с интервалом 3—4 дня. При недостаточном эффекте и отсутствии побочных реакций курс лечения можно увеличить до 8—10 инъекций.

На месте введения вакцины могут появляться реакции с гиперемией и отеком размером 5—50 мм в диаметре. Кратковременное (24 ч) повышение температуры наблюдается преимущественно на 1-ю, реже на 2-ю инъекцию. Высокая температура (38,5°C и выше) и большие инфильтраты (более 50 мм), сохраняющиеся в течение 2-х суток, являются показаниями к прекращению введения вакцины.

Противопоказаниями являются тяжелые формы аллергических заболеваний, злокачественные новообразования, системные прогрессирующие заболевания, беременность. Лиц, перенесших острые болезни и обострение хронических заболеваний (кроме инфекций стафилококковой этиологии), прививают не ранее, чем через 4 недели после выздоровления или достижения стойкой ремиссии.

Стафилококковая вакцина корпускулярная представляет собой взвесь инаktivированных штаммов стафилококков, содержит в 1 мл 20 млрд микробных клеток, а в качестве консерванта — фенол. Вакцина используется для тех же целей, что и химическая вакцина. Допускается применение вакцины одновременно с химио- и антибиотикотерапией.

Вакцину вводят многократно с 3—4 дневным интервалом, начиная с дозы 0,05—0,1 мл и увеличивая последующую дозу на 0,1—0,2 мл. Максимальная доза составляет 1,0 мл. При высокой степени сенсibilизации иммунотерапию следует начинать с разведенной в 10—100 раз вакциной. При повышении температуры до 37,5°C и появлении сильных местных реакций (более 50 мм) последующую дозу вакцины следует уменьшить до объема, не вызывающего реакции. При более выраженном побочном действии вакцины иммунотерапию следует прекратить.

Противопоказаниями к иммунотерапии являются: острые и хронические заболевания нестафилококковой этиологии в стадии обострения и декомпенсации, гипертоническая болезнь II—III степени, хронические заболевания нервной системы, болезни крови, злокачественные новообразования.

Стафилококковый анатоксин жидкий. Из двух препаратов стафилококкового анатоксина (жидкий и адсорбированный на гидроксиде алюминия) лишь жидкий применяется для иммунотерапии. Препарат содержит 12 ± 2 ЕС стафилококкового анатоксина. Курс лечения: 7 подкожных инъекций через каждые 2 дня. Постепенно повышая первоначальную дозу 0,1 мл до 1,5 мл, лечение проводится на фоне базисной терапии за исключением использования иммунных сывороток и плазмы. При лечении может наблюдаться обострение процесса в месте его локализации. При наличии одновременно общих и местных побочных реакций рекомендуется увеличить интервал между инъекциями на 1 день. Противопоказания к иммунотерапии — те же, что и для сухой стафилококковой вакцины (см. выше).

Стафилококковый антифагин представляет собой комплекс растворимых термостабильных антигенов стафилококков и вызывает формирование специфического антимикробного иммунитета. Используется для лечения заболеваний кожи стафилококковой этиологии. Вакцину вводят взрослым и детям с 7-летнего возраста подкожно ежедневно в течение 9 дней, начиная с дозы 0,2 мл и уве-

личивая каждую последующую дозу на 0,1 мл. Для детей от 6 мес до 7 лет доза препарата при первой инъекции составляет 0,1 мг. Каждую последующую дозу увеличивают на 0,1 мл и вводят ее на расстоянии 20—30 мм от места предыдущих инъекций или в противоположную руку. При рецидивном характере заболевания целесообразно повторение курса лечения через 10—15 сут. У отдельных больных после первых двух инъекций могут развиваться местные и общие реакции. В случае сильных реакций (повышение температуры до 38°C и выше, значительная болезненность, инфильтрат более 20 мм в диаметре) следует удлинить интервал между инъекциями до 2—3 сут, не увеличивать или даже уменьшить дозу вакцины при повторном ее введении.

Противопоказания к терапии вакциной — те же, что и для сухой стафилококковой вакцины (см. выше). Для детей раннего возраста противопоказаниями являются аллергические заболевания, болезни центральной нервной системы, эндокринной системы, недоношенность (масса тела при рождении менее 2500 г). При контакте с инфекционными больными лечение проводят после окончания карантина.

За рубежом производится большое количество ассоциированных препаратов для иммунотерапии инфекционных заболеваний. Такие препараты содержат различные комбинации антигенов наиболее распространенных условно-патогенных микроорганизмов: *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *K. aerogenes*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. albicans*, *S. pneumoniae*, *N. catarrhalis* и др.

29.3. Лечебные препараты из лизатов микроорганизмов

Как правило, такие препараты содержат комплекс антигенов различных условно-патогенных микробов и могут повышать устойчивость к нескольким видам возбудителей инфекционных болезней одновременно (табл. 32). Лечебный эффект препаратов объясняется присутствием в них специфических, характерных для отдельных штаммов микроорганизмов, антигенов, а также перекрестно-реагирующих антигенов и сильным неспецифическим адьювантным и иммуномодулирующим действием препаратов на неспецифические звенья иммунного ответа.

Таблица 32

Зарубежные лечебные препараты из лизатов микроорганизмов, зарегистрированные в Российской Федерации

Название препарата	Страна-изготовитель	Способ применения	Количество видов лизата
Бронхомунал	Словения	Капсулы	8
Бронховаксом	Швейцария	Капсулы	8
ИРС-19	Франция	Аэрозоль	19
Имудон	Франция	Таблетки	14
Рибомунил	Франция	Таблетки	4
Солкоуровак	Швейцария	Для инъекций	5
Солкотриховак	Швейцария	Для инъекций	8
Уроваксом	Швейцария	Капсулы	18
Субреум	Франция	Капсулы	18
Постеризан и постеризан форте	Германия	Мазь и свечи	Лизаты штаммов <i>E. coli</i>

Бронхомунал (Лек, Словения) представляет собой лизат 8-ми видов бактерий. Препарат усиливает специфические и неспецифические факторы защиты (повышение уровня иммуноглобулинов, активизация фагоцитов, повышение секреции цитокинов и пр.). Применяется при инфекционных заболеваниях дыхательных путей (острый и хронический бронхит, тонзиллит, ларингит, фарингит, ринит, синусит). К побочным явлениям относится диспепсия. Препарат выпускается в капсулах. Для лечебных целей принимается внутрь по 1 капсуле в течение 10—30 дней, для профилактики заболеваний — по 1 капсуле в течение 10 дней ежемесячно на протяжении 3-х месяцев.

Бронховаксом (ОМ фарма, Швейцария) аналогичен бронхомуналу.

ИРС-19 (Солвей фарма, Франция) состоит из лизатов 19-ти микроорганизмов. Предназначен для местной иммунотерапии, усиливает специфический и неспецифический иммунитет. Выпускается в виде аэрозоля. Назначается больным с трехлетнего возраста. Используется для профилактики и лечения ринита, ринофарингита, отита, синусита. Применяется 2—5 раз в день до исчезновения симптомов заболевания. Препарат хорошо переносится, иногда наблюдается транзиторная ринорея.

Имудон (Солвей фарма, Франция) содержит смесь лизатов 14-ти микробных штаммов. Выпускается в виде таблеток для сосания, каждая из которых содержит 0,05 г сухого вещества. Имудон усиливает местный иммунитет, увеличивает содержание лизоцима в слюне, стимулирует выработку антител и фагоцитарную активность макрофагов. Применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний рта и глотки: фарингита, парадонтита, гингивита, стоматита, глоссита и др. Побочные явления при приеме препарата не выявлены. Противопоказанием является повышенная чувствительность к компонентам препарата. Применяется по 8 таблеток в день при остром процессе и по 6 таблеток в день — при хроническом. Курс лечения длится 20 дней. Рекомендуется проводить 2—3 курса лечения в год.

Рибомунил (Пьер медикамент продакшн, Франция) содержит рибосомальные фракции 4-х видов возбудителей. Стимулирует клеточный, гуморальный иммунитет и факторы неспецифической защиты. Предназначен для профилактики и лечения инфекций верхних дыхательных путей с 6-месячного возраста. Выпускается в таблетках. Разовая доза (независимо от возраста) — 3 таблетки.

Все вышеперечисленные препараты применяются преимущественно для иммунотерапии заболеваний верхних дыхательных путей и легких.

Солкоуровак (Солко Базель АГ, Швейцария) содержит лизаты 5-ти видов микроорганизмов, применяется для лечения урогенитальных инфекций. Повышает уровень специфических антител и IgA во всей мочевыводящей системе.

Вакцина эффективна в случаях заболеваний, резистентных к лечению обычными методами. Противопоказаниями являются острые инфекционные заболевания, активная форма туберкулеза, тяжелые заболевания иммунной системы, болезни почек и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации. Возможны небольшие местные и общие реакции. Вводится по 0,5 мл внутримышечно трехкратно с интервалом 1—2 недели, ревакцинация однократная через 1 год.

Солкотриховак (Солко Базель АГ, Швейцария). В состав препарата входят инаktivированные бактерии 8-ми штаммов лактобацилл. Применяется для лечения и профилактики бактериального вагиноза и трихомониаза у женщин. Вызывает нормализацию влагалищной микрофлоры, обеспечивает длительную защиту от реинфекции трихомонадами. Противопоказания к применению: острые инфекционные заболевания, острый туберкулез, заболевания кроветворной системы, болезни сердца и почек с явлениями декомпенсации, ВИЧ-инфекция, гиперчувствительность к бактериальным антигенам, венерические заболевания. Запрещается применять детям до 15 лет, в период беременности и лактации. Возможны реакции: местные (покраснение, припухлость) и общие (повышение температуры, головная боль). Выпускается в ампулах для инъекций, курс лечения состоит из 3-х инъекций с интервалом в 2 недели. Через год проводится однократная ревакцинация.

Уроваксом (ОМ фарма, Швейцария) — лизат 18-ти штаммов *E.coli*. Применяется для иммунотерапии рецидивирующих инфекций мочевого тракта в сочетании с лечением антибиотиками и антисептиками. Стимулирует Т-лимфоциты, образование цитокинов и IgA. Не назначается детям до 6-ти месяцев, в период беременности и кормления грудным молоком. При лечении могут наблюдаться небольшие желудочно-кишечные, кожные расстройства и аллергические кожные реакции, а также проявления лихорадки. Выпускается в капсулах, применяется по 1 капсуле утром натощак не менее 10 дней, но не более 3-х месяцев.

Субреум (ОМ фарма, Франция). Препарат представляет собой лизат 18-ти штаммов *E.coli*. Обладает иммуностимулирующими свойствами, активирует Т-лимфоциты и усиливает образование цитокинов. Применяется для лечения ревматоидного артрита. Используется как альтернативный способ лечения ревматоидного артрита или применяется в сочетании с другими противоревматическими препаратами. Выпускается в капсулах. Принимаются натощак по 1 капсуле в течение нескольких месяцев, возможно повторение курса лечения с интервалом не менее 2-х месяцев. У отдельных лиц могут возникать желудочно-кишечные и кожные расстройства, небольшая лихорадка.

Постеризан (Д-р Каде, Германия) содержит антигены клеточных стенок *E.coli* и продукты их метаболизма. Применяется для лечения геморроя, перианального дерматита, трещин, анопапиллита. Повышает местную резистентность ткани к воздействию патогенной микрофлоры. Стимулирует Т-систему иммунитета и фагоцитарную активность клеток. Применяется в виде мази и ректальных свечей. Возможно сочетанное применение. Обладает слабым побочным действием.

Постеризан форте (Д-р Каде, Германия). Представляет собой препарат постеризана с гидрокортизоном. Сохраняет свойства постеризана и обладает противовоспалительным и антиаллергическим действием. Уменьшает отек, гиперемию, зуд. Курс лечения продолжается не более 20—3 недель, при длительном применении могут возникать побочные явления, характерные для терапии глюкокортикостероидами. Выпускается в свечах и в виде мази.

Кроме перечисленных зарегистрированных препаратов в мире существует большое количество таких же сложных иммуностимуляторов из условно-патогенной флоры: МПВ (Германия) — лизат, приготовленный из 48-ми видов микроорганизмов, Паспат (Германия) — из 6-ти видов, Спремунан (Франция) — из 10-ти видов микробов и пр.

29.4. Низкомолекулярные иммуностимуляторы микробного происхождения

Продигиозан — высокомолекулярный липополисахаридный комплекс, выделенный из *Bac. prodigiosum*. Он стимулирует Т-систему иммунитета, действие в значительной степени связано с усилением образования цитокинов, в частности интерферонов. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от характера и тяжести заболевания. Препарат противопоказан при поражении центральной нервной системы, острой коронарной недостаточности, инфаркте миокарда.

Пирогенал — липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности *Pseudomonas aeruginosa*. Оказывает пирогенный эффект. По характеру действия имеет сходство с продигиозаном. Дозы подбирают индивидуально. Препарат нельзя вводить больным с острыми лихорадочными заболеваниями и беременным. Больным с гипертонической болезнью и диабетом препарат назначают в уменьшенных дозах.

Нуклеонат натрия — натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой гидролизом дрожжей с последующей очисткой. Обладает широким спектром биологической активности. Активирует факторы неспецифической защиты, усиливает процесс регенерации и лейкоцитоза. Принимают внутрь после еды в суточных дозах 1—2 г (в 3—4 приема). Продолжительность лечения 2—3 недели.

Кроме лечебных вакцин и препаратов микробного происхождения существует огромное количество других видов иммуномодуляторов: цитокинов, препаратов тимуса, костного мозга, естественных и искусственных пептидов, химических и растительных иммуностимуляторов (диуцифон, левамизол, пантокрин и др.).

29.5. Препараты цитокинов

В конце прошлого столетия ожидалось массовое внедрение цитокинов в медицинскую практику. Этого не произошло в связи с объективными трудностями в разработке лекарственных форм цитокинов. Эти трудности заключаются в сложности методов получения, контроля, стандартизации цитокинов и в отсутствии тест-систем для количественного определения цитокинов. Для производственного получения цитокинов используют метод естественного активирования клеток-продуцентов с последующим фракционированием материала с различ-

ной степенью очистки (α -интерфероны, лейкоинтерферон, суперлимф) или методом генной инженерии (рекомбинантные цитокины). Трудности контроля и стандартизации препаратов связаны с наличием перекрестной активности у разных цитокинов, присутствием в растворе различных изоформ цитокинов, белков и рецепторов, связывающих цитокины. Моноклональные антитела, применяемые для идентификации цитокинов, недостаточно охарактеризованы и могут быть направлены против разных эпитопов молекулы цитокина.

Основное назначение препаратов, приготовленных на основе цитокинов, является коррекция иммунодефицитных состояний, сопровождающих развитие инфекционных и онкологических заболеваний, профилактика осложнений при радио- и химиотерапии онкологических больных.

Одним из перспективных направлений является использование препаратов цитокинов в качестве иммуноадьювантов при вакцинации. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможности стимуляции поствакцинального иммунитета при сочетанном введении вакцин в смеси с различными препаратами цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и пр.). Адьювантный эффект усиливается, если применяются комбинации цитокинов. Вероятно, для каждого вида вакцин оптимальными являются свои сочетания цитокинов. Предпринимаются попытки создания генно-инженерных вакцин, в вектор которых дополнительно вводятся гены, ответственные за синтез определенных цитокинов. В этом случае образуются одновременно протективные антигены и цитокины, способствующие формированию иммунитета.

Следует учитывать, что некоторые биологические вещества могут содержать примесь цитокинов, если для их производства используются активированные клетки. Например, вирусные вакцины, для получения которых применяются клетки человека или обезьяны, содержат широкий спектр цитокинов, в том числе провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.). В препаратах естественного интерферона, полученных из лейкоцитов или фибробластов человека, также содержится примесь других цитокинов, которые могут усиливать иммуномодулирующее действие препаратов интерферона.

Рекомбинантные цитокины по своей активности отличаются от медиаторов природного происхождения. Более широкий спектр иммуномодулирующего действия естественного интерферона зависит от высокой степени гликозилирования, которое происходит в процессе естественного синтеза цитокина и от присутствия в препаратах сопутствующих цитокинов, которые образуются из клеток в процессе культивирования с интерфероногеном. Терапевтический эффект, который наблюдается при использовании интерферона для лечения инфекций, в том числе вирусных, во многом зависит от свойств сопутствующих цитокинов.

С другой стороны, иммунотерапия некоторых видов патологии (аллергии, аутоиммунных состояний и др.) основывается на применении средств, снижающих уровень цитокинов или подавляющих их активность. Для этой цели могут быть использованы: цитокины, обладающие антагонистическими свойствами; вещества, способные взаимодействовать с клеточными рецепторами для цитокинов и препятствовать действию этих медиаторов (низкомолекулярные небелко-

вые вещества, синтетические пептиды, вирусные частицы и пр.); мутантные цитокины, в которых произведена замена отдельных аминокислотных остатков, в результате которой цитокины потеряли биологическую активность, но сохранили способность взаимодействовать с клеткой; вещества, способные связываться с цитокинами и блокировать их действие (растворимые клеточные рецепторы для цитокинов, антитела к цитокинам); эндогенные внутриклеточные антагонисты рецепторов цитокинов.

На отечественном рынке имеется более двух десятков лекарственных форм интерферона, предназначенных для различных способов введения.

Интерферон человеческий лейкоцитарный сухой. Синтезируется лейкоцитами донорской крови в ответ на воздействие вируса-индуктора.

Обладает широким спектром противовирусного действия. Применяется для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Противопоказания и побочное действие не установлены. Следует применять с осторожностью у лиц с гиперчувствительностью к антибиотикам и куриным белкам.

Применяют путем распыления или закапывания водного раствора в нос. Выпускается в ампулах.

Лейкинферон для инъекций сухой. Представляет собой комплексный препарат, состоящий из α -интерферона с примесью других цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.).

Усиливает экспрессию антигенов ГКГ и все ростки кроветворения. Применяется для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний при острых и хронических инфекциях различной этиологии, для восстановления кроветворения и функциональной активности эффекторных клеток у онкологических больных в процессе цитостатического лечения, для терапии гриппа и других вирусных инфекций. Возможно сочетание с другими иммунокорректирующими препаратами. Противопоказания отсутствуют. Возможно повышение температуры тела на 1—1,5°C.

Основной способ введения — внутримышечный. Суточная доза для детей до 1 года 5000 МЕ. Для детей старше 1 года, подростков и взрослых — 10 000 МЕ. Выпускается в ампулах по 10 000 МЕ.

Интерферон человеческий лейкоцитарный для инъекций. Состоит из индивидуальных компонентов α -интерферона.

Оказывает иммуномодулирующее, противовирусное и антипролиферативное действие. Применяется для лечения вирусных инфекций, рассеянного склероза, гемабластозов, ювенильного респираторного папилломатоза, солидных опухолей.

Противопоказания не установлены. При беременности препарат вводится только по жизненным показаниям. При тяжелых заболеваниях сердца препарат применяется с осторожностью. При введении дозы свыше 500 000 МЕ может появиться гриппоподобный синдром.

Дозы и схемы применения зависят от нозологических форм заболевания. Выпускается в ампулах по 100 000—3 000 000 МЕ.

Реаферон. Рекомбинантный α -интерферон, синтезируемый в культуре *Pseudomonas* sp. или *E. coli*.

Обладает иммуномодулирующим, противовирусным и противоопухолевым действием. Применяется для лечения вирусных инфекций, онкологических за-

болеваний, эссенциальной тромбоцитопении, рассеянного склероза. Противопоказан при тяжелых формах аллергических заболеваний, беременности. При парентеральном введении может возникать гриппоподобный синдром, лейко- и тромбоцитопения, при местном введении — воспалительная реакция, при инстилляции — конъюнктивит.

Дозы и схемы введения препарата зависят от нозологических форм заболевания. Выпускается в ампулах и флаконах от 500 000 до 5 000 000 МЕ.

Реальдирон для инъекций сухой. Человеческий рекомбинантный α -интерферон, синтезируемый культурой *Pseudomonas putida*. Показания, противопоказания, побочное действие — такие же, как и у Реаферона.

Выпускаются также препараты для перорального применения (Липинт), в виде глазных капель (Локферон), капель в нос (Гриппферон), мазей (Интерген, Виферон-мазь), свечей (Свеферон, Виферон-свечи), в комбинации с гелем (Инфагель) и нормальным иммуноглобулином (Кипферон). В России зарегистрировано несколько видов интерферона зарубежных фирм.

Вэллферон (Wellcome Foundation Ltd. Великобритания). Лимфобластоидный альфа-п1 интерферон.

Синтезируется в культуре клеток *Namalva*. Наполнитель — человеческий альбумин. Обладает иммуномодулирующей, противоопухолевой и противовирусной активностью. Применяется при хронических гепатитах В и С, гемобластозах, Т-клеточных лимфомах кожи, неходжкинских лимфомах низкой степени злокачественности, эссенциальной тромбоцитопении, полицитемии, раке почек, злокачественной меланоме, диссеминированных формах солидных опухолей. Противопоказаниями являются гиперчувствительность, кормление грудью. Для больных гепатитами — тяжелые заболевания сердца, нарушения функции печени и почек, цирроз печени в стадии декомпенсации. Не следует применять для лечения гепатита у новорожденных. К побочным эффектам относятся: гриппоподобный синдром, сонливость, слабость, рвота, потеря аппетита, снижение веса тела, панцитопения, агранулоцитоз. Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных, получающих психотропные средства.

Дозы и схемы применения препарата зависят от нозологических форм заболевания. Выпускается во флаконах по 3 и 10 млн МЕ.

Интрон А. (Schering-Plough. Ирландия). Рекомбинантный альфа-интерферон, синтезируемый культурой *E.coli*.

Оказывает иммуномодулирующее, противовирусное и антипролиферативное действие. Применяется при лечении ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С и онкологических заболеваний. Противопоказание — повышенная чувствительность к препарату. К побочным эффектам относится гриппоподобный синдром. У больных с тяжелыми заболеваниями сердца возможны панцитопения, агранулоцитоз, при внутривенном введении препарата — артериальная гипотензия.

Дозы и схемы применения зависят от нозологических форм заболевания. Выпускается во флаконах по 3, 5, 10 и 30 млн МЕ.

Роферон-А (Hoffman La Roche Ltd. Швейцария). Представляет собой рекомбинантный альфа-2а-интерферон, синтезируемый культурой *E.coli*.

Обладает иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами. Применяется при лечении острых и хронических гепатитов В и С, волосатоклеточного лейкоза, кожной Т-клеточной лимфомы, саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией, рака почки, злокачественной миеломы, хронического миелолейкоза и тромбоцитоза, обусловленного миелопролиферативными заболеваниями. Противопоказаниями являются: гиперчувствительность, наличие тяжелого сердечного заболевания в анамнезе, тяжелые нарушения кроветворения и функций печени и/или почек, эпилепсия и другие заболевания ЦНС, проведенная ранее терапия иммунодепрессантами, хронический миелолейкоз, при котором предполагается аллогенная трансплантация. К побочным эффектам относятся: гриппоподобный синдром, изменение функции печени, головокружение, расстройство зрения, отеки.

Дозы и схемы применения зависят от нозологических форм заболевания. Выпускается во флаконах и шприц-тюбиках, содержащих различное количество препарата.

Ребиф 22. (Serono Pharma. Италия). Рекомбинантный интерферон-бета-1а обладает иммуномодулирующим, антивирусным и антипролиферативным действием. Применяется для лечения рецидивирующего рассеянного склероза. Противопоказан больным прогрессирующим рассеянным склерозом, больным с повышенной чувствительностью к бета-интерферону и человеческому альбумину, с тяжелыми депрессивными нарушениями, больным эпилепсией, беременным и лицам до 16 лет.

Из общих побочных реакций наиболее часто возникают гриппоподобный синдром, из местных реакций — покраснение, отек, побледнение кожи. Вводится по 0,5 мл три раза в неделю подкожно в течение не более двух лет.

Авонекс (Biogen. Нидерланды). Рекомбинантный интерферон-бета-1а, аналогичный Ребифу 22.

Помимо различных препаратов интерферона в медицинскую практику внедрены особые виды цитокинов отечественного производства: Беталейкин, Ронколейкин, Аффинолейкин (С.-Петербург) и Суперлимф (Москва).

В отличие от других иммуномодуляторов некоторые цитокины (беталейкин, ронколейкин) вводятся внутривенно. В этом случае и даже при местном введении цитокинов могут возникать побочные реакции (повышение температуры, головная боль, местные реакции) и синдромы.

Синдромы, возникающие после введения цитокинов

Синдромы	Цитокины
1. Гриппоподобный синдром	ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, Г-КСФ, ГМ-КСФ
2. Синдром, имеющий сходство с септическим шоком	ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6
3. Кахексия	ФНО-α, ИЛ-6
4. Синдром повышения проницаемости капилляров	ИЛ-2, ГМ-КСФ, ФНО

Беталейкин представляет собой лекарственную форму рекомбинантного ИЛ-1 β . Препарат усиливает лейкопоэз, восстанавливает костномозговое кроветворение, активирует нейтрофилы, усиливает дифференцировку предшественников иммунокомпетентных клеток, пролиферацию лимфоцитов, синтез цитокинов и антител. Применяется при токсической лейкопении II—IV степени, возникающей при химио- и радиотерапии злокачественных опухолей, и в качестве протектора лейкопоэза при необходимости проведения химиотерапии в условиях лейкопенического фона. Основным показателем к использованию препарата являются вторичные иммунодефицитные состояния различного генеза.

Вводится препарат подкожно или внутривенно капельно. В качестве стимулятора лейкопоэза препарат применяют в дозе 15—20 нг/кг, для иммуностимуляции — 5—8 нг/кг массы тела. Лечение проводят в виде курса из 5 ежедневных инъекций или внутривенных инфузий. Продолжительность внутривенного введения составляет 120—180 мин. При необходимости проводятся повторные курсы с интервалом в 2 недели.

У отдельных больных может наблюдаться озноб, головная боль, повышение температуры тела. Эти реакции продолжаются в течение 2—3 часов и не являются противопоказанием к продолжению курса лечения. При возникновении особо тяжелых побочных явлений их следует купировать введением парацетамола, анальгина, димедрола или их сочетаний. В случае крайне редко наблюдаемых выраженных общих, в том числе аллергических, реакций допустимо применение кортикостероидов. Противопоказанием является индивидуальная непереносимость. Препарат не рекомендуется применять у больных в стадию септического шока и при выраженной лихорадке.

Выпускается в ампулах по 50, 500 и 1000 нг. Срок годности 2 года.

Ронколейкин — рекомбинантный ИЛ-2. В качестве солюбилизатора содержит додецилсульфат натрия, стабилизатора — D-маннит, восстановителя — дитиотреитол. Препарат усиливает рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и вспомогательных клеток, активирует естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты.

Ронколейкин применяют в комплексной терапии у взрослых для лечения септических состояний различной этиологии, сопровождающихся иммуносупрессией, а также для лечения рака почки. Препарат вводится внутривенно капельно 1 раз в сутки в дозах от 0,25 до 2 мг. Процедуру осуществляют в течение 4—6 часов. Курс лечения составляет 1—3 введения по 0,5—1,0 мг препарата с перерывами в 1—3 дня. При раке почки за одни сутки до операции вводят внутривенно 0,5 мг препарата однократно. При III стадии рака почки со второго дня после нефрэктомии курс лечения включает 5 внутривенных введений по 1 мг через день. При IV стадии и наличии множественных метастазов в легких курс лечения состоит из 10 внутривенных введений по 3 мг препарата через день. Повторные курсы проводят через 1—2 месяца при обязательном контроле соотношения субпопуляций лимфоцитов CD4/CD8. Лечение можно сочетать с другими лекарственными препаратами.

Во время лечения в отдельных случаях возможно появление кратковременного озноба и повышение температуры тела, которые купируются обычными терапевтическими средствами и не являются противопоказанием к продолжению

лечения. Противопоказанием является повышенная чувствительность к ИЛ-2, беременность, аллергия к дрожжам, аутоиммунные и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, беременность.

Выпускается в ампулах по 1 мг, 0,5 мг и 0,25 мг препарата. Срок годности 2 года.

Суперлимф представляет собой естественный комплекс иммунопептидов с мол. массой менее 40 кД с активностью ряда цитокинов (МИФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ТФР β), которые секретируются лейкоцитами периферической крови свиньи. Препарат стимулирует фагоциты, выработку цитокинов, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию макрофагов и лейкоцитов, синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и пародонта. Препарат обладает антиоксидантной активностью, подавляет развитие воспалительной реакции, стимулирует регенерацию, предупреждает образование грубых рубцов.

Применяется для лечения раневых процессов различной этиологии: гнойных ран, трофических язв, послеоперационных ран с целью профилактики гнойных осложнений.

Используется также для лечения травмы глаза и комплексного послеоперационного лечения глаукомы с целью профилактики избыточного рубцевания. Применяется с помощью орошения, инстилляций и инъекций.

Противопоказаниями является повышенная чувствительность к белкам свиньи и наличие глубоких свищей. Выпускается в лиофилизированном виде в ампулах, содержащих по 0,1 мг активного вещества и 5 мг стабилизатора полиглюкина.

Аффинолейкин представляет собой низкомолекулярную фракцию лейкоцитов человека, содержащую белки Т-клеточного происхождения, способные взаимодействовать с антигенами многих распространенных инфекционных возбудителей (вирус простого герпеса, стафилококк, стрептококк, микобактерии туберкулеза, дрожжеподобные грибы и пр.). Аффинолейкин способен восстанавливать иммунореактивность организма к этим видам возбудителей.

Препарат применяется для иммунотерапии глубоких форм острого и рецидивирующего офтальмогерпеса в случае затяжного течения и присоединения вторичной инфекции. Назначается в дополнение к этиотропным лекарственным средствам взрослым и детям с четырехлетнего возраста.

1 ед препарата соответствует количеству субстанции, приготовленной из 0,5 млрд лейкоцитов донорской крови. Аффинолейкин вводят подкожно по 0,5—2,0 ед 1—3 раза в неделю в течение 2—6 недель, его можно вводить одновременно с другими лекарственными средствами, но отдельно.

В редких случаях на введение препарата может появляться субфебрильная температура, незначительный лимфоцитоз и эозинофилия. Противопоказаний к применению препарата не установлено.

На стадии клинических испытаний находятся **Альнорин** (Бердск), приготовленный на основе рекомбинантного ФНО α человека, **Бефнорин** (Бердск) — на основе рекомбинантного ФНО β и **Арил** (С.-Петербург) — на основе рецепторного антагониста ИЛ-1 β человека. Доклинические испытания проходит **Ок-талейкин** (С.-Петербург), приготовленный на основе рекомбинантного ИЛ-8.

Зарегистрированы также цитокины зарубежных фирм: **Пролейкин** (рекомбинантный ИЛ-2) производства США, **Нейпоген** (рекомбинантный Г-КСФ) производства Швейцарии и **Эбермин** (рекомбинантный эпидермальный фактор роста) производства Кубы.

29.6. Эндогенные иммунорегуляторные пептиды

В медицинской практике применяется несколько препаратов, приготовленных из вилочковой железы и костного мозга животных.

Тактивин — препарат полипептидной природы, получен из вилочковой железы крупного рогатого скота. Применяется при иммунодефицитных состояниях с преимущественным поражением клеточного звена иммунитета. Нормализует количественные и качественные показатели Т-клеточной системы иммунитета, активизирует продукцию цитокинов. Выпускается во флаконах по 1 мл. Вводится подкожно из расчета 40 мкг на 1 м² поверхности тела 1 раз в день в течение 5—10 дней. Противопоказан при atopической форме бронхиальной астмы, беременности.

Тимолин (Белоруссия) представляет собой полипептидный комплекс, выделенный из вилочковой железы крупного рогатого скота. Стимулирует иммунную систему, регулирует количество Т- и В-лимфоцитов, усиливает фагоцитоз и реакции клеточного иммунитета. Выпускается во флаконах по 10 мг. Вводят внутримышечно ежедневно по 5—10 мг в течение 5 дней.

Тимоктин является полипептидным комплексом из вилочковой железы млекопитающих животных. Обладает свойствами, сходными с биологической активностью тактивина и тималина. Выпускается во флаконах по 100 мкг. Вводят взрослым из расчета 70 мкг на 1 м² поверхности тела. Курс лечения состоит из 4—5 ингаляций с 4-х дневным интервалом.

Вилозен — лифилизированный диализат экстракта вилочковой железы крупного рогатого скота. Обладает иммунорегулирующей способностью, стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, подавляет развитие гиперчувствительности немедленного типа. Применяется местно закапыванием раствора в нос или интраназально в виде ингаляций. Назначают препарат при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей (аллергические риносинуситы). Курс лечения 14—20 дней. В первые дни лечения возможны проходящие головные боли и заложенность носовых ходов.

Тимактид. Показания к применению те же, что и у тактивина. Выпускается в виде таблеток, применяется по 1 таблетке через 4 дня 5—7 раз. Повторение курса возможно через 1—2 месяца. Противопоказаниями являются гиперчувствительность и беременность с наличием резус-конфликта. Из побочных явлений возможны аллергические реакции.

Миелопид. Препарат полипептидной природы, полученный из клеток костного мозга млекопитающих (свиней, телят). Применяется при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся рецидивирующими гнойными инфекциями. Стимулирует продукцию антител и способствует восстановлению показателей гуморального звена иммунитета. Противопоказанием является бе-

ременность с наличием резус-конфликта. После введения препарата иногда наблюдается головокружение, тошнота, подъем температуры и местные реакции. Вводится подкожно 0,003—0,006 г ежедневно или через день. Курс состоит из 3—5 ингаляций. Выпускается во флаконах по 0,003 г препарата.

29.7. Синтетические иммуностимуляторы

Тимоген. Применяется при вторичных иммунодефицитных состояниях с комбинированной иммунологической недостаточностью. Противопоказаниями является гиперчувствительность, а наиболее частым побочным эффектом — аллергические реакции. Препарат применяют интраназально и внутримышечно. Выпускается в тубике-капельнице или в ампулах по 1 мл.

Полиоксидоний. Используется при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся инфекциями различной этиологии. Обладает дезинтоксикационными свойствами. Противопоказан при беременности и индивидуальной непереносимости. Хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами. При острых воспалительных заболеваниях взрослым препарат вводится по 6 мг ежедневно в течение 3 дней, далее через день 5—10 инъекций. При хронических процессах полиоксидоний вводят по 6 мг через день, 5 инъекций, далее 2 раза в неделю 10 инъекций. Детям: при острых воспалительных заболеваниях по 0,1 мг/кг через день (5—7 инъекций), при хронических заболеваниях по 0,1—0,15 мг/кг 2 раза в неделю (курс 7—10 инъекций). Выпускается в ампулах и флаконах.

Липоид. Является производным мурамилдипептида. Активирует фагоцитоз, усиливает синтез цитокинов и антител, стимулирует лейкопоэз. Для профилактики гнойных осложнений назначают по 1 мг в день сублингвально в течение 10 дней, а для лечения осложнений — от 4 до 10 мг в сутки в течение 10 дней. Для лечения папилломатоза шейки матки назначают по 10 мг в день, три курса по 1 неделе с двухнедельным интервалом между курсами. Противопоказания: беременность, осложненная резус-конфликтом, и аутоиммунные заболевания.

Имунофан — гексапептид с мол. массой 836 Д. Препарат обладает иммунорегулирующим, дезинтоксикационным и гепатопротективным действием. Применяют для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний. Назначают по 5—10 инъекций каждый день или через день. При цитомегаловирусной и герпетической инфекциях, токсоплазмозе, хламидиозе, пневмоцистозе: 1 инъекция через двое суток, курс лечения 10—15 инъекций. Противопоказания: беременность, осложненная резус-конфликтом, и гиперчувствительность. Выпускается в ампулах, содержащих по 1 мл 0,005% раствора препарата.

29.8. Вакцины для иммунотерапии неинфекционных заболеваний

Доказана связь многих вирусов и бактерий с заболеваниями, ранее считавшимися неинфекционными (некоторые болезни сердечно-сосудистой системы, крови, желудочно-кишечного тракта и даже психические заболевания). Есть

основания ожидать появления лечебных вакцин и иммуномодуляторов, которые будут применяться не только для лечения известных инфекций. Существует тесная связь между некоторыми видами онкологических заболеваний и возбудителями инфекций. Уже применяется эффективная вакцина против гепатита В, предотвращающая развитие не только вирусного гепатита, но и первичного рака печени. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 540 тыс новых случаев рака печени, 83% из них связаны с вирусным гепатитом В.

Вакцина против бактерий *Helikobacter pylori*, вызывающих язвы двенадцатиперстной кишки и гастрит, препятствует развитию рака желудка.

Разрабатывается вакцина против вируса папилломы человека. Инфекция, вызванная этим вирусом, передается половым путем и влечет за собой большой риск развития рака шейки матки.

Обширной областью применения иммунотерапии для лечения неинфекционной патологии является специфическая иммунотерапия (СИТ) аллергических заболеваний с помощью **аллергенов, аллергоидов и аллерговакцин** (см. раздел 31).

Получены экспериментальные доказательства, что вакцины могут быть использованы в качестве противозачаточного средства. Принцип действия таких вакцин заключается в стимуляции образования антител к хорионическому гонадотропину, который в норме поддерживает функцию желтого тела при беременности.

Многие иммунобиологические препараты, применяемые для иммунотерапии неинфекционных заболеваний, называются вакцинами, хотя и не относятся к разряду классических вакцин. Такие препараты состоят преимущественно из моноклональных антител, блокирующих определенные рецепторы клеток, например вакцины против остеопороза.

29.8.1. Вакцины для иммунотерапии онкологических заболеваний

Постоянно предпринимаются попытки создания противоопухолевых вакцин на основе специфических антигенов. В качестве антигенов используются лизаты опухолевых клеток или выделенные из них фракции. Более успешно внедряются методы неспецифической иммунотерапии онкологических заболеваний с помощью различного рода иммуномодуляторов.

В истории иммуноонкологии немало исследований, посвященных применению корпускулярных бактериальных вакцин (БЦЖ, вакцина Крестовникова, *Corinebacterium parvum*) для неспецифической терапии опухолей. В настоящее время широкое применение получил метод лечения и профилактики рака мочевого пузыря с помощью БЦЖ.

Вакцина «Имурон» (БЦЖ) применяется для иммунопрофилактики рака мочевого пузыря. Предназначена для предупреждения рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после оперативного удаления (трансуретральная резекция) опухолей, а также для лечения рака *in situ* и поверхностных опухолей мочевого пузыря размерами менее 1 см, оперативное удаление которых не представляется возможным. Препарат рассчитан на неспецифическую стимуляцию клеточного иммунитета.

Начинают иммунотерапию не ранее, чем через 3 недели после биопсии. Препарат вводят внутрь мочевого пузыря. Рекомендуемая разовая доза «Имурона» составляет 100—120 мг, вводится 1 раз в неделю. Курс лечения состоит из 6—8 еженедельных инстилляций. Через 3—4 недели проводится контрольное обследование. При недостаточной эффективности лечения проводится повторный курс иммунотерапии.

Противопоказаниями к внутрипузырному введению вакцины БЦЖ являются: ранее перенесенный туберкулез, резко положительная реакция на пробу Манту, заболевания аллергической природы, первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфицирование, малая емкость мочевого пузыря (менее 150 мл), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, иммуносупрессивная терапия, выраженный цистит или макрогематурия.

Почти у всех больных появляются признаки цистита, а у 15—20% больных — макрогематурия. В тяжелых случаях цистита применяют анальгетики, спазмолитики и антибактериальные препараты. При выраженной дизурии, не прекращающейся более 3-х дней, и повышении температуры в пределах 38—39 °С следует прервать иммунотерапию и начать лечение изониазидом, а при более высокой температуре или гипотензии дополнительно провести лечение рифампицином с применением кортикостероидов.

У 5—6% больных после иммунотерапии отмечена преходящая артралгия, а в 0,49% случаев — БЦЖ сепсис. Препарат выпускается в ампулах, содержащих по 25—30 мкг БЦЖ.

В Японии применяются препараты микробного и грибкового происхождения для лечения рака желудка и других органов: Панибанил — экстракт *S. ruogenes*, Крестин и Лентинан — грибковые полисахариды.

29.9. Принципы неспецифической иммунотерапии

Все группы лечебных вакцин и иммуномодуляторов микробного происхождения обладают определенной долей неспецифического действия. Вакцины, приготовленные на основе патогенной флоры, имеют наиболее выраженную специфичность, а у немикробных иммуномодуляторов — цитокинов, препаратов тимуса, костного мозга, пептидов и др. — ее нет (табл. 33).

Неспецифическая иммунотерапия, широко применяемая в клинической практике, превратилась в острейшую проблему. Почти на каждом научном форуме и в научной печати идут дискуссии о целесообразности, о средствах и путях использования такой терапии. Практическому врачу трудно ориентироваться в океане предлагаемых иммуномодуляторов. Сегодня любая пищевая добавка рекламируется как универсальный иммуностимулятор, как панацея от всех иммунологических нарушений.

Главным критерием тяжести иммунодефицитных состояний, возникающих при различных видах патологии, является клиническая картина основного заболевания. Периодическое исследование иммунного статуса необходимо, однако следует иметь ввиду непостоянство показателей иммунитета и индивидуальные

Таблица 33

**Специфичность действия препаратов,
используемых для иммунотерапии**

Препараты для иммунотерапии	Стимуляция иммунного ответа	
	Специфическая	Неспецифическая
Вакцины из патогенной флоры	+++	+
Вакцины из условно-патогенной флоры	++	++
Иммуностимуляторы немикробного происхождения	–	++++

особенности таких показателей. Нецелесообразно вводить два или более иммуномодулятора с одним и тем же механизмом действия.

Иммуномодуляторы могут быть использованы в качестве единственного средства лечения, их необходимо назначать на ранних стадиях иммунологических нарушений. Они могут быть назначены больным независимо от того, есть ли у них признаки нарушения иммунного статуса. Снижение какого-либо показателя иммунитета не является обязательным показанием к назначению иммуномодулятора. Естественно, на эффективность действия препаратов влияют свойства препарата, дозы, схемы его введения, а также характер патологии (ее локализация, тяжесть течения и пр.).

Крайне важно, чтобы каждый препарат, обладающий иммуностропным действием, прошел государственные контролируемые испытания при конкретных видах патологии, указанных в инструкции по его применению. Для выбора наиболее безопасных и эффективных препаратов следует проводить исследования по сравнительному изучению иммуномодуляторов, имеющих сходные или разные механизмы действия на иммунную систему. Необходимо строго регламентировать применение иммуностропных препаратов. В подавляющем большинстве случаев правильно проведенная антибиотикотерапия и мероприятия по дезинтоксикации организма приводят к усилению функций иммунной системы и выздоровлению без применения каких-либо сильно действующих иммуномодулирующих средств.

Можно предложить следующую схему поэтапной иммунотерапии для восстановления функции иммунной системы. В тяжелых случаях приобретенного иммунодефицита, когда имеется недостаточность рецепторного аппарата клеток, когда иммунная система не отвечает на антигены и даже на готовые цитокины, необходима срочная помощь в виде пассивной формы иммунотерапии: применение иммунных сывороток и иммуноглобулинов, введение препаратов типа «фактора переноса», восстанавливающих рецепторный аппарат клеток, и препаратов с дезинтоксигирующими свойствами. Такая форма терапии может проводиться на фоне медикаментозного, в том числе антибактериального лечения.

После восстановления рецепторов клеток можно принимать различные виды цитокинов, а после восстановления способности клеток вырабатывать медиаторы иммунного ответа — препараты, рассчитанные на активное участие самого организма в формировании иммунитета.

Схема поэтапной иммунотерапии

Состояние иммунной системы	Рекомендуемые иммунобиологические препараты для иммунотерапии
Глубокая иммуносупрессия, недостаточность рецепторного аппарата клеток и способности вырабатывать цитокины	Иммуноглобулины, иммунные сыворотки, препараты, восстанавливающие рецепторный аппарат клеток и обладающие дезинтоксигирующими свойствами, интерфероны, факторы тимуса, костного мозга.
Восстановление рецепторов клеток и способности реагировать на готовые цитокины	Интерлейкины, ФНО, интерфероны и другие цитокины, иммуномодулирующие пептиды.
Восстановление способности клеток вырабатывать цитокины, процессировать и представлять антигены.	Интерферонотены, микробные иммуностимуляторы, лечебные вакцины.

Естественно, деление процесса восстановления функции иммунной системы на отдельные стадии весьма условное. Все препараты, рекомендованные для первых стадий иммунотерапии, могут приниматься в последующие сроки. Однако нецелесообразно, а иногда опасно принимать «сильные» иммуностимуляторы, например, микробные препараты, в фазу иммунологического паралича.

Оправдана разработка комплексных препаратов, составные части которых действуют на разные звенья развития иммунологической защиты. Например, выпускаемый отечественным производством Кипферон представляет собой смесь интерферона с иммуноглобулинами, содержащими нормальные антитела ко многим видам возбудителей инфекционных болезней.

30. ПРОБИОТИКИ

Нормальная микрофлора открытых полостей организма является одним из факторов естественной резистентности, обеспечивающих состояние гомеостаза. В микрофлору кишечника входят более 400 разновидностей микроорганизмов. Ее основу (до 90%) составляют анаэробные бактерии.

Состав микрофлоры кишечника у людей сравнительно постоянен, но зависит от питания, образа жизни человека, климатических условий и других факторов. Микрофлора меняется в неблагоприятную сторону при длительном приеме антибиотиков и химиотерапии, стрессовых и иммунодефицитных состояниях, нарушении экологии и физико-химических барьеров слизистой оболочки кишечника.

Участие нормальной микрофлоры кишечника в механизмах естественной резистентности заключается, прежде всего, в конкуренции с патогенными микроорганизмами за рецепторы слизистой оболочки кишечника. Прилипание микробов к слизистой происходит за счет адгезинов (фосфолипидов, полисахаридов, белковых антигенов и пр.), расположенных преимущественно на поверхности фимбрий и пилей микробной клетки. Выраженная селективная адгезия и большая скорость размножения представителей нормофлоры обеспечивают им высокую степень конкурентоспособности. При нарушении количественного и качественного состава микрофлоры потенциально патогенные микроорганизмы могут стать преобладающими и привести к заболеваниям.

Кроме конкурентного вытеснения патогенной флоры нормальная микрофлора оказывает сильное неспецифическое действие на иммунную систему, прежде всего на лимфоидную ткань кишечника. Пробиотики обладают сильным поликлональным действием, под влиянием микрофлоры происходит активация системы комплемента и фагоцитоза, усиление выработки IgM, нормальных секреторных антител, направленных против антигенов, общих с антигенами патогенной флоры. IgA 1 способны фиксироваться на поверхности слизистой за счет тяжелых цепей, а IgA2 поступают в просвет кишечника и обеспечивают инактивацию патогенов.

Применение пробиотиков в качестве лечебных и профилактических средств рассчитано на стимуляцию всех форм резистентности: конкуренцию с патогенами, колонизацию, иммунологическую защиту, синтез веществ антибиотического характера, образование молочной и уксусной кислот, препятствующих размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры, инактивацию щелочной фосфатазы и энтерокиназы, витаминообразование и всасывание витаминов из кишечника.

Основные механизмы защитного действия пробиотиков проявляются независимо от способа введения препарата (перорального, вагинального, ректального). Многие представители нормофлоры обладают синергизмом действия, что имеет важное значение для разработки комплексных препаратов. Во многих

развитых странах препараты из нормофлоры не находят широкого применения из-за того, что механизмы действия пробиотиков на организм и лечебная эффективность некоторых препаратов из нормофлоры недостаточно изучены.

Препараты из пробиотиков создаются на основе живых бактерий. В связи с этим кандидаты для включения в состав препаратов должны удовлетворять жестким требованиям:

- предполагаемые для производства штаммы должны быть выделены от здоровых людей;
- культуры должны быть идентифицированы по фено- и генотипическим признакам;
- должна быть представлена генетическая характеристика штамма, включая внехромосомные факторы наследственности;
- кандидаты в производственные штаммы должны продуцировать широкий спектр необходимых для макроорганизма веществ;
- они должны обладать выраженными антагонистическими свойствами по отношению к патогенным и условно патогенным микроорганизмам;
- не должны угнетать нормальный микробиоценоз;
- должны быть безопасными для людей;
- не должны быть генетически близкими к патогенным микроорганизмам, обитающим в пищеварительном тракте человека и животных;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удобными при изготовлении препаратов.

Для производства препаратов из пробиотиков крайне важны вопросы стандартизации самого производственного процесса и готового продукта. Биопрепараты, выпускаемые разными предприятиями, недостаточно стандартны по количеству живых и погибших клеток, по стабильности препаратов. Во многом это связано с использованием нестандартных питательных сред и ростовых факторов при производстве пробиотиков.

Основную группу препаратов, содержащих пробиотики, составляют живые бактериальные препараты для лечения дисбактериозов. Сюда входят бифидобактерии, лактобактерии, колибактерии, препараты из бактерий рода *Bacillus* и комплексные препараты. Последние могут содержать представителей разных родов бактерий и разных штаммов одного и того же рода бактерий.

Проблемы, решение которых может способствовать повышению качества бактериальных препаратов для профилактики и лечения дисбактериозов

1. Механизмы действия пробиотиков.
2. Природа адгезинов и соответствующих клеточных рецепторов.
3. Иммунологические изменения после введения пробиотиков.
4. Стандартизация препаратов по количеству живых бактерий, по антагонистической и кислотообразующей активности, по биологической стабильности и генетической устойчивости.

5. Оптимизация и стандартизация питательных сред для выращивания производственных штаммов бактерий.
6. Безопасность «физиологической бактериемии» при введении больших доз бактериальных препаратов.
7. Безопасность и механизмы действия препаратов на основе спорообразующих микроорганизмов.
8. Безопасность длительного применения лечебных доз пробиотиков в качестве пищевых добавок для профилактики дисбактериозов.
9. Совершенствование методов контроля препаратов из пробиотиков, разработка методов определения содержания живых микроорганизмов в комплексных препаратах, методов выявления фагов в препаратах нормофлоры.
10. Механизмы синергизма и антагонизма в действии пробиотиков при их совместном введении.
11. Стандартизация производства пробиотиков, особенно комплексных препаратов (бификол, ацилакт и др.).

Препараты-пробиотики изготавливают из живых бактерий, являющихся представителями нормальной микрофлоры кишечника человека: кишечной палочки (колибактерин, бификол), бифидобактерий (бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, бифилиз), лактобактерий (лактобактерин, ацилакт, аципол). В последние годы для лечения дисбактериозов в лечебную практику были внедрены отечественные препараты, изготовленные на основе живых непатогенных антагонистически активных представителей рода *Bacillus*: споробактерин, бактиспорин, биоспорин. Производством препаратов из пробиотиков в России занято более 30 предприятий.

При приеме внутрь содержащиеся в препарате живые микроорганизмы быстро заселяют кишечник, способствуя тем самым нормализации биоценоза и восстановлению пищеварительной, обменной и защитной функций желудочно-кишечного тракта. Аналогичен механизм действия этих препаратов и при других способах их применения например, вагинальном.

Для всех препаратов-пробиотиков характерно отсутствие побочных реакций и как следствие этого противопоказаний к применению. Большинство пробиотиков можно применять одновременно с проведением химио- и антибиотикотерапии. Ряд недавно введенных в практику пробиотиков имеет возрастные ограничения, это в основном обусловлено отсутствием к настоящему времени достоверных данных об их влиянии на детей младшего возраста или характером нормального биоценоза кишечника в данном возрасте. Большинство же пробиотиков (бифидумбактерин, лактобактерин, аципол, ацилакт, бифилиз) могут быть применены уже с первого дня жизни, в том числе и у недоношенных детей.

30.1. Бифидосодержащие препараты

К бифидосодержащим препаратам относят бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, пробифор, бифилиз, бифидин, бификол, состоящий из бифидобактерий и кишечной палочки (Россия), бифиформ (Дания), линекс, в состав

которого входят бифидобактерии, лактобациллы и нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D (Словения) и др. Их действующим началом являются живые бифидобактерии. Они обладают антагонистической активностью против относительно широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, нормализуют деятельность желудочно-кишечного тракта и улучшают обменные процессы, повышая неспецифическую резистентность организма, препятствуя тем самым формированию затяжных форм кишечных инфекций. При интравагинальном применении бифидосодержащие препараты способствуют нормализации микрофлоры влагалища. Бифидосодержащие препараты нецелесообразно назначать больным с выраженной формой кандидамикоза.

Бифидумбактерин. Препарат содержит в 1 дозе не менее 10^7 живых *B. bifidum* 1, 791 или ЛВА-3.

Применяется для лечения острых кишечных инфекций, профилактики и лечения дисбактериозов желудочно-кишечного тракта различной этиологии у детей с первого года жизни и взрослых, лечения хронических воспалительных заболеваний тонкого и толстого кишечника, кишечной дисфункции при раннем переводе детей грудного возраста на искусственное вскармливание, для комплексного лечения детей с сепсисом, пневмонией и другими заболеваниями, а также в акушерско-гинекологической практике.

В порошке препарат применяют перорально у детей до 3 лет, растворяя препарат кипяченой водой комнатной температуры, в таблетках — с 3 лет. Бифидумбактерин в порошке следует назначать с осторожностью детям с лактазной недостаточностью. Вагинально препарат применяют в виде орошений, аппликаций и свечей, наружно — для обработки соска и ореолы родильниц. Растворение содержимого флакона (ампулы) проводят из расчета 5 мл (1 чайная ложка) на 1 дозу препарата. Препарат применяют за 20—30 мин до еды по 3—5 доз 2—3 раза в сутки, грудным детям его можно давать непосредственно перед кормлением. Для обработки соска и ореолы родильниц растворенный препарат наносят стерильным тампоном за 20—30 мин до кормления ребенка в течение 5 дней, тампон оставляют на поверхности молочной железы до начала кормления. В акушерско-гинекологической практике бифидумбактерин разводят водой так же, как и для энтерального применения. Растворенным препаратом смачивают тампон, который вводят интравагинально и оставляют на 2—3 ч, или же 1—2 раза в сутки вводят по одной свече. Лечение продолжают 5—8 дней. Бифидумбактерин выпускается в порошке, таблетках, свечах.

Бифидумбактерин форте. Препарат представляет собой высушенную микробную массу живых бифидобактерий, иммобилизованных на сорбенте (косточковый активированный уголь). 1 доза препарата содержит не менее 10^7 живых бифидобактерий.

Применяется для лечения острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Его следует назначать с осторожностью детям с лактазной недостаточностью. Препарат применяют перорально, запивая водой или молоком, за 30—60 мин до еды, детям от 3 мес до 1 года назначают 2,5 дозы, а всем остальным — по 5 доз 2—3 раза в сутки. Продолжительность

лечения составляет в среднем 20 дней. Выпускается в виде порошка для приема внутрь, 5 доз. Срок годности — 1 год.

Бифилиз (Вигел). Препарат содержит в 1 дозе не менее 10^7 живых бифидобактерий и 10 мг лизоцима.

Применяется для профилактики и лечения дисбактериозов желудочно-кишечного тракта различной этиологии у детей с первого года жизни и взрослых, острых кишечных инфекций (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции), острых и хронических неспецифических воспалительных заболеваний пищевого тракта.

Больные с аллергическими реакциями при приеме бифилиза нуждаются в наблюдении врача. Препарат применяют перорально, запивая водой или молоком, за 30—60 мин до еды, детям до 3-месячного возраста назначают 2,5 дозы, всем остальным — по 5 доз 2—3 раза в сутки. Продолжительность лечения в среднем составляет 24 дня.

Выпускается во флаконах для приготовления раствора при приеме внутрь. Срок годности — 1 год.

30.2. Препараты лактобактерий

К данной группе препаратов относят лактобактерин, ацилакт, аципол (Россия), гастрофарм (Болгария), линекс (Словения) и др. В их состав входят живые лактобактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий. Лактобациллы нормализуют пищеварительную деятельность желудочно-кишечного, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета. Лактосодержащие препараты нецелесообразно назначать больным с выраженной формой кандидиамикоза. Допускается одновременное проведение химио- и антибиотикотерапии.

Лактобактерин сухой. Препарат содержит в одной дозе не менее 10^7 живых лактобактерий. Таблетка или свеча содержит 1 дозу препарата.

Лечение дисбактериозов различной этиологии у детей, начиная с первых дней жизни, и взрослых лиц всех возрастов, острых кишечных инфекций (острая дизентерия, сальмонеллез, эшерихиоз, вирусная диарея), хронических энтероколитов, неспецифического язвенного колита, а также применение в акушерско-гинекологической практике для санации половых путей.

Препарат применяют перорально у детей до 3 лет, растворяя таблетки кипяченой водой комнатной температуры, в таблетках — с 3 лет за 30—40 мин до еды 2—3 раза в сутки, вагинально — в виде орошений, аппликаций и свечей. Грудным детям при острых воспалительных процессах назначают по 2—3 дозы, детям старших возрастов и взрослым — по 5 доз в течение 14—25 дней. При заболеваниях слизистой оболочки полости рта препарат применяют предпочтительно в таблетированной форме путем сосания или в виде орошений по 4—6 растворенных таблеток, либо 5 доз 2—3 раза в течение 14—15 дней. При воспалительных

процессах женских половых органов препарат назначают по 5 доз или по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5—10 дней.

Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора при приеме внутрь и для местного применения, 2—5 или 5—20 доз в ампулах или флаконах. Срок годности — 1 год.

Аналогичными свойствами обладает **ацилакт** сухой.

Аципол в таблетках. Препарат представляет собой микробную массу живых ацидофильных лактобактерий, лиофилизированных в среде культивирования, и инактивированных прогреванием кефирных грибков. Микробная масса спрессована в таблетки. Одна таблетка содержит не менее 10^7 живых лактобактерий и 0,8 мг полисахарида кефирных грибков.

Применяется для лечения дисбактериозов различной этиологии у детей с 3-месячного возраста и взрослых, его можно назначать одновременно с антибиотиками и после курса лечения бактериофагами.

Грудным детям до 6 мес при острых воспалительных процессах назначают по 1—2 дозы, детям до 1 года — по 2—3 дозы, от 1 года до 3 лет — по 3—4 дозы, детям старших возрастов и взрослым — по 4—10 доз в течение 7—8 дней, при затяжных и рецидивирующих формах заболевания — в течение 14—25 дней.

Таблетки в ячейковых контурных упаковках или флаконах. Срок годности — 1 год.

30.3. Колисодержающие препараты

К данной группе препаратов относят колибактерин, бификол (Россия), биофлор (Израиль), диа-биофлор (Болгария) и другие препараты, в состав которых входят живые бактерии *E. Coli*. Лечебное действие препаратов обусловлено антагонистической активностью живых бактерий, а также иммуномодулирующей и адьювантной активностью бактериального липополисахарида, стимулирующего специфические и неспецифические механизмы защиты.

Колибактерин сухой. В одной дозе препарата содержится не менее 6×10^9 живых клеток штамма кишечной палочки М—17, лиофилизированных в среде культивирования с добавлением сахарозо-желатиновой среды или спрессованных в таблетки.

Применяется для лечения затяжных форм острых кишечных инфекций, хронических колитов различной этиологии, острых кишечных инфекций в стадии реконвалесценции и дисбактериозов.

Противопоказаниями являются специфические и неспецифические язвенные колиты. Не допускается одновременное проведение химио- и антибиотикотерапии.

Препарат применяют перорально с 6-месячного возраста. Непосредственно перед использованием препарат растворяют кипяченой водой комнатной температуры. Препарат в таблетках применяют с 3 лет за 30—40 мин до еды 2—3 раза в сутки. При острых кишечных инфекциях, дисфункциях неустановленной этиологии препарат назначают детям от 6 мес до 1 года по 2—4 дозы в течение

4—6 нед; от 1 года до 3 лет — по 4—8 доз в течение 4—6 нед; старше 3 лет и взрослым — по 6—12 доз в течение 4—6 нед. Лечение дисбактериозов, неспецифических и специфических хронических колитов и энтероколитов: детям от 6 мес до 1 года — по 2 дозы в течение 1,5—2 мес; от 1 года до 3 лет — по 4 дозы в течение 1,5—2 мес; старше 3 лет и взрослым — по 6 доз в течение 1,5—2 мес.

Лиофилизат в ампулах по 2,3,5,15,20 и 30 доз. Срок годности — 6—12 мес.

Бификол сухой. В одной дозе препарата содержится не менее 10^7 живых клеток штамма кишечной палочки М—17 и не менее 10^7 живых клеток штамма бифидобактерий *B.bifidum* 1, лиофилизированных в среде культивирования в ампулах или флаконах и спрессованных в таблетки.

Применяется для лечения затяжных форм острых кишечных инфекций, хронических колитов различной этиологии, острых кишечных инфекций в стадии реконвалесценции и дисбактериозов.

Противопоказаниями являются специфические и неспецифические язвенные колиты. Не допускается одновременное проведение химио- и антибиотикотерапии.

Дозы и применение — те же, что и у колибактерина.

Форма выпуска: масса пористая в ампулах по 2, 3, 5, 10, 50 и 100 доз. Срок годности 1 год.

30.4. Препараты из непатогенных представителей рода *Bacillus*

К данной группе относят препараты, действующим началом которых являются живые спороносные палочки рода *Bacillus*: споробактерин, бактиспорин, биоспорин (Россия), бактисубтил (Франция) и др. Они обладают антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (в том числе стафилококков, стрептококков и грибов рода *Candida*) и не влияют на представителей нормальной микрофлоры. Они синтезируют комплекс ферментов, стимулируют пищеварение, способствуют лучшему усвоению пищи.

Данные препараты следует назначать кратковременно для элиминации патогенных и условно-патогенных бактерий с последующим применением препаратов из представителей нормофлоры для полного восстановления нарушенного бактериоценоза.

Споровые пробиотики не имеют противопоказаний к применению, одновременное применение антибиотиков и химиопрепаратов нецелесообразно. Показанием к применению споровых пробиотиков являются острые кишечные инфекции, дисбиозы различного генеза, профилактика гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

В зависимости от характера заболевания препараты применяют перорально (за 30—45 мин до еды), местно и вагинально в виде аппликаций.

Споробактерин. В 1 дозе препарата содержится не менее 1 млрд живых микробных клеток штамма *Bacillus subtilis* 534.

Препарат назначают при хирургической инфекции мягких тканей, остеомиелите (при отсутствии крупных секвестров), дисбактериозах различной этиологии, острых кишечных инфекциях, а также для профилактики инфекций при травмах и оперативных вмешательствах.

После приема споробактерина в редких случаях возможны озноб, кратковременное повышение температуры тела, тошнота, рвота, потеря аппетита, сыпь. С уменьшением дозировки либо с отменой препарата эти явления полностью купируются в течение суток.

Препарат следует применять с осторожностью при микробной аллергии. Действие препарата на беременных не изучалось.

Препарат применяют перорально с 6-месячного возраста. При лечении острых кишечных инфекций препарат назначают 2 раза в сутки в течение 5—7 сут: детям от 6 мес до 1 года — по 0,5 дозы; детям старше 1 года — по 1 дозе; взрослым — по 1—2 дозе. При лечении дисбактериозов кишечника препарат вводят 2 раза в день в течение 10—20 сут: детям от 6 мес до 1 года — по 0,5 дозы, детям старше 1 года — по 1 дозе, взрослым — по 1—2 дозе. Лечение хирургической инфекции мягких тканей: предварительно рану обрабатывают гипертоническим раствором натрия хлорида (10%), или глюкозы (40%), или мочевины (10—30%), затем используют споробактерин местно в виде промываний и перевязок 2 раза в сутки. Профилактика гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде: перорально по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 5—7 дней после операции или травмы.

Форма выпуска: масса пористая в ампулах, 1 доза. Срок годности — 2 года.

Бактиспорин. В 1 дозе препарата содержится не менее 1 млрд живых микробных клеток штамма *Bacillus subtilis* 3Н.

Препарат назначают при острых кишечных инфекциях, в том числе острой дизентерии, сальмонеллезах и др.; дисбактериозах различного генеза, в том числе осложненных аллергодерматозом и пищевой аллергией; бактериальных вагинозах; для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

После приема препарата в редких случаях возможны озноб, кратковременное повышение температуры тела, тошнота, рвота, потеря аппетита, сыпь. С уменьшением дозировки либо с отменой препарата эти явления полностью купируются в течение суток. Препарат следует применять с осторожностью при микробной аллергии. Действие препарата на беременных не изучалось.

Препарат применяют перорально с 6-месячного возраста 2—3 раза в сутки. Лечение острых кишечных инфекций: 2 раза в сутки в течение 5—7 сут; детям от 6 мес до 1 года — по 0,5 дозы; детям старше 1 года — по 1 дозе; взрослым — по 1—2 дозе. Лечение дисбактериозов кишечника и аллергодерматозов: 2 раза в сутки в течение 10—20 сут; детям от 6 мес до 1 года — по 0,5 дозы; детям старше 1 года — по 1 дозе; взрослым — по 1—2 дозе. Лечение бактериального вагиноза: перорально по 1 дозе 2 раза в сутки и вагинально в виде орошений и аппликаций с экспозицией 6—12 ч по 1 дозе 1 раз в сутки в течение 5—10 дней. Профилактика гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде: перорально по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 5—7 дней после операции или травмы.

Лиофилизат в ампулах по 1 дозе. Срок годности 3 года.

Биоспорин. В 1 дозе препарата содержатся живые микробные клетки штаммов *Bacillus subtilis* 3 и *Bacillus licheniformis* 31.

Препарат назначают при лечении острых кишечных инфекций (в том числе острой дизентерии, сальмонеллезов и др.); долечивании реконвалесцентов после этих инфекций; дисбактериозах различной этиологии; в гинекологической практике для лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза (после окончания курса антибактериальной терапии); для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

Препарат применяют перорально с 1 года 2—3 раза в сутки. Лечение острых кишечных инфекций — в течение 5—7 сут: детям от 1 года и старше — по 1 дозе 2 раза в день; взрослым — по 2 дозы 3 раза в день. Долечивание реконвалесцентов после острых кишечных инфекций: 2—3 раза в день в течение 5 сут, по показаниям — до 2 нед, детям от 1 года и старше — по 1 дозе 2 раза в день, взрослым — по 2 дозы 3 раза в день. Лечение дисбактериозов кишечника — 2 раза в день в течение 10—14 сут: детям от 1 года и старше — по 1 дозе, взрослым — по 2 дозы. В гинекологической практике для лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза: перорально по 2 дозы 2 раза в день и вагинально в виде орошений и аппликаций с экспозицией 6—12 ч по 2 дозы 1 раз в день в течение 5—10 дней. Профилактика гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде: перорально по 2 дозы 2 раза в день в течение 5—7 дней до операции и по 2 дозы 2 раза в день в течение 10 дней после операции.

Форма выпуска: лиофилизат в ампулах или флаконах по 1, 2 и 10 доз. Срок годности — 3 года.

31. АЛЛЕРГЕНЫ, АЛЛЕРГОИДЫ И АЛЛЕРГОВАКЦИНЫ

Аллергенами называют вещества, вызывающие сенсibilизацию организма и аллергические реакции. Аллергенами же называют медицинские препараты, которые получают из аллергенного сырья и применяют для специфической диагностики и лечения аллергических заболеваний. Аллергоиды и аллерговакцины представляют собой аллергены, модифицированные таким образом, что они утратили (полностью или частично) способность вызывать аллергические реакции, но сохранили терапевтическую активность.

Любая классификация аллергенов весьма условна. Наиболее широко распространены классификации, составленные на основе происхождения аллергенов.

Аллергенные свойства веществ зависят от их структуры, дозы, пути проникновения в организм, наследственной предрасположенности и состояния физиологических систем организма. Аллергенов в природе огромное множество, они разнообразны по составу и свойствам. Аллергенами в первую очередь являются чужеродные белки и сложные комплексы, содержащие белки, липиды, мукополисахариды животного или растительного происхождения, а также соединения небелковой природы.

Аллергенами могут быть и некоторые низкомолекулярные вещества, например, йод. Мол. масса большинства белковых аллергенов составляет 10—70 кД, в состав низкомолекулярных форм аллергенов (10—19 кД) входят профилины. Низкомолекулярные аллергены (химические, лекарственные) являются гаптенами и приобретают аллергенные свойства после взаимодействия их с белками плазмы и тканей.

Аллергены поступают в организм в основном из внешней среды, их называют «экзоаллергенами». Некоторые аллергены образуются в организме и представляют собой собственные, но видоизмененные, белки организма. Их называют «эндоаллергенами» или «аутоаллергенами».

Экзоаллергены. Экзоаллергены проникают в организм различными путями: через дыхательные пути (пыльца растений, пыль домашняя или промышленная, некоторые лекарства, бактерии, вирусы, грибы); через пищеварительный тракт попадают пищевые, лекарственные аллергены; через кожу и слизистые оболочки могут проникать лекарства, косметические средства, моющие порошки, аллергены насекомых, клещей и др. Многие лекарственные аллергены вводятся в организм путем инъекций.

К экзогенным инфекционным аллергенам относятся возбудители разных инфекционных и паразитарных болезней, а также продукты их жизнедеятельности. В последнее время стали приобретать все большее значение аллергические реакции, вызываемые условно-патогенной флорой. Определенными сенсibilизирующими свойствами обладают вакцины. Их введение иногда сопровождается побочными реакциями, среди которых значительная часть обусловлена ал-

лергическими механизмами. Фармацевтические препараты, в большинстве случаев, являются гаптенами.

Эндоаллергены. Эндоаллергены подразделяются на естественные и приобретенные. К естественным относятся аллергены физиологически изолированных органов (хрусталик, щитовидная железа, яички, нервная ткань). При патологии этих органов происходит нарушение барьера и высвобождение аллергенов (антигенов), которые становятся причиной возникновения аутоаллергических заболеваний. Аутоаллергены могут образовываться в других органах и тканях под влиянием различных повреждающих факторов: инфекционных агентов (вирусов, микробов, токсинов и др.), термических воздействий (ожогов, охлаждений), ионизирующей радиации и пр. Аллергенные свойства у белков и других макромолекул возникают в связи с процессами денатурации и появлением новых детерминантных групп.

В клинике для специфической диагностики и лечения аллергических заболеваний применяют специально приготовленные в промышленных условиях препараты (аллергены). В зависимости от назначения они подразделяются на диагностические и лечебные аллергены.

Область применения аллергенов для диагностики и лечения заболеваний является достаточно консервативной, способы изготовления аллергенов, их состав и методы специфической терапии не меняются в течение десятилетий. Вместе с тем, существует большое число проблем, которые касаются отечественного производства аллергенов. Одна из таких проблем — необходимость увеличения номенклатуры и объема выпуска аллергенов. Во многих развитых странах список аллергенов превышает 1000, в то время как отечественная промышленность выпускает чуть более 100 аллергенов.

Крайне важным являются вопросы стандартизации аллергенов (сырья, полуфабриката, готового продукта). Необходим перевод аллергенов на биологическую стандартизацию аллергенов. Такой способ стандартизации применяется в большинстве стран, выпускающих аллергены. Российские аллергены стандартизуются в единицах белкового азота (PNU), которые не всегда коррелируют с биологической активностью препаратов.

В производстве аллергенов практически не применяются методы их очистки от балластных веществ. Препараты имеют различную окраску в связи с присутствием в них пигментов, в то время как коммерческие зарубежные препараты всегда бесцветны.

В последние годы за рубежом ведется интенсивный поиск создания принципиально новых средств специфической диагностики и лечения аллергических заболеваний, например, получение моноклональных антител к аллергенам, рекомбинантных аллергенов, синтетических пептидов, способных ингибировать связанные специфические IgE аллергенами и т.п. В России институтом иммунологии развивается новое направление по разработке алерговакцин, представляющие собой комплексы алергоидов с полиоксидонием, активным иммуномодулятором, способствующим переходу состояния повышенной чувствительности к аллергенам в состояние устойчивой толерантности.

Особого внимания заслуживает разработка новых способов проведения иммунотерапии аллергических состояний, использование более безопасных, но достаточно эффективных методов аппликации аллергенов (пероральный, сублингвальный методы и т.п.).

В настоящее время для диагностики аллергических заболеваний используются скарификационные кожные пробы, пробы методом укола (прик-тест), внутрикожные и провокационные пробы. Для прик-теста применяют жидкий или сухой аллерген. Жидкий препарат представляет собой водно-солевой раствор аллергена, в который добавлен глицерин, играющий роль стабилизатора и предотвращающий растекание капли аллергена на коже больного. Сухой аллерген фиксирован на кончиках металлических алцетов, применяемых для прик-тестов.

Провокационные тесты (назальный, конъюнктивальный, ингаляционный) проводятся в тех случаях, когда в анамнезе имеются указания на сенсibilизацию к определенным аллергенам, а кожные пробы с этими аллергенами являются отрицательными, а также при положительных кожных пробах и отрицательных данных аллергологического анамнеза.

Существуют специальные формы аллергенов для постановки диагностических тестов *in vitro*. К таким тестам относятся: RAST (радиоаллергосорбентный тест), MAST (радиоиммунный тест), иммуноблоттинг, ИФА (иммуноферментный анализ), тест ППН (показатель повреждения нейтрофилов) и другие методы.

Основным методом лечения аллергических болезней, обеспечивающим наиболее стойкий терапевтический эффект, является специфическая иммунотерапия (СИТ). При подкожном введении аллергена СИТ обычно состоит из курса инъекций постепенно увеличивающихся доз аллергена и поддерживающего лечения, при котором аллерген вводится с интервалом 1—2 месяца. Для лечебных целей применяются: водно-солевые экстракты аллергенов для парентерального (подкожного) введения; пероральные аллергены, содержащие в качестве консервантов и стабилизаторов глицерин, метил- и пропилпарабен, медленно растворяющийся сахар; аллергоиды и аллерговакцины, которые представляют собой аллергены, модифицированные формальдегидом, сорбированные на гидроксиде алюминия, L-тирозине, а также конъюгированные с иммуностимуляторами. Использование модифицированных аллергенов позволяет сократить количество инъекций в 2 раза и значительно повысить дозу вводимого препарата, которая, как предполагается, может обеспечить более высокую степень гипосенсибилизации организма. Для диагностики и лечения аллергических заболеваний нередко используются микст-аллергены, представляющие собой смесь различных видов аллергенов.

Специфическая иммунотерапия рассчитана на усиленное образование блокирующих антител класса IgG и снижение антител (реагентов) класса IgE. Последние исследования указывают, что в механизмах СИТ играют роль изменение Т-клеточного звена иммунного ответа (увеличение соотношения T_H0/T_H1 и снижение соотношения T_H2/T_H0), повышение содержания CD8⁺ клеток, сокращение образования медиаторов воспаления. Предполагается, что при модификации аллергена появляются Т-клеточные эпитопы, способные индуцировать состояние толерантности к этому аллергену.

31.1. Инфекционные аллергены

В группу инфекционных аллергенов входят бактериальные и грибковые аллергены. Бактериальные аллергены состоят из аллергенов условно патогенной флоры и аллергенов, полученных из возбудителей инфекционных болезней.

31.1.1. Бактериальные аллергены, применяемые с целью иммунотерапии

Бактериальные аллергены, в основном, являются диагностическими препаратами, однако некоторые из них используются и для целей специфической иммунотерапии больных с различными хроническими и рецидивирующими инфекционно-аллергическими заболеваниями.

Наиболее часто сенсibilизация к условно патогенным бактериальным антигенам проявляется при инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы, хронической пневмонии с астматическим компонентом, хроническом инфекционно-аллергическом тонзиллите, отите, синусите и другой ЛОР-патологии, бронхоэктатической болезни, полиартритах, гастритах, энтеритах и т.д.

Для диагностики и лечения в нашей стране выпускаются бактериальные аллергены из стафилококка золотистого, бранамеллы катаралис, стрептококка пиогенного, кишечной палочки, стрептококка фекального, стафилококка эпидермального, коринебактерий ксероза, коринебактерий псевдодифтерии, синегнойной палочки, провиденция реттгера, протей мирабилис, протей моргани, пневмококковой группы микробов.

Бактериальные аллергены представляют собой аллергеноактивную белковую термостабильную фракцию супернатанта шестисуточных бульонных культур микроорганизмов, полученную путем осаждения уксусной кислотой с последующим растворением осадка в боратно-солевом буферном растворе.

Бактериальные аллергены выпускаются в жидком виде. Они представляют собой прозрачные или бесцветные желтоватого оттенка жидкости без осадка и посторонних включений. Бактериальные аллергены не содержат консерванта. Бактериальные аллергены стандартизуют, как и все остальные группы препаратов, по белковому азоту. Его концентрация варьирует в зависимости от наименования препарата от 200 до 1000 PNU.

С целью диагностики аллергены вводят строго внутривенно в объеме 0,1 мл. Кожные реакции учитываются через 24 ч (реакции замедленного типа) и регистрируются согласно прилагаемой схеме (табл. 34).

Таблица 34

Схема учета кожной реакции через 24 ч

Оценка реакции	Инфильтрат, мм	Гиперемия
Отрицательная	До 7 мм	Любого размера или отсутствует
Положительная (+)	От 8 до 19	В пределах инфильтрата или более
Положительная (++)	От 20 до 29	В пределах инфильтрата или более
Положительная (+++)	Не менее 30 мм	В пределах инфильтрата или более

Таблица 35

**Схема гипосенсибилизирующей терапии
бактериальными аллергенами**

Разведение бактериального аллергена, содержащего 10 кожных доз в 1 мл	Степень разведения	Доза, мл
1:1 000 000	10 — 6	0,1; 0,2; 0,4; 0,7
1:100 000	10 — 5	0,1; 0,2; 0,4; 0,7
1:10 000	10 — 4	0,1; 0,2; 0,4; 0,7;
1:1000	10 — 3	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,7
1:100	10 — 2	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0
1:10	10 — 1	0,1; 0,2

Специфическую иммунотерапию проводят подкожно в возрастающих дозах для каждого разведения препарата по общепринятой схеме. Дозы препарата и длительность курса лечения определяется лечащим врачом. Курс лечения может продолжаться от 4 до 6 мес, после чего назначается поддерживающая терапия (табл. 35). Инъекции аллергена в разведении от 1:1 000 000 до 1:1000 делают через 3 дня на 4-е сутки, а в разведении 1:100 и 1:10 — через 5 дней на 6-е сутки. Противопоказания к лечению бактериальными аллергенами те же, что и к терапии неинфекционными аллергенами.

Бактериальные аллергены выпускают в комплекте с тест-контрольной (диагностические препараты) и разводящей (для СИТ) жидкостями. Флаконы на 4,0 мл содержат по 40 диагностических доз. Упаковка содержит 1 флакон аллергена и 6 флаконов разводящей жидкости (для лечебно-диагностических препаратов) или 10 флаконов (для диагностических препаратов). Бактериальные аллергены хранят и транспортируют при температуре (6+2) °С. Срок годности — 1,5 года.

31.1.2. Аллергены, применяемые с целью аллергодиагностики инфекционных заболеваний

Отечественное производство выпускает несколько бактериальных аллергенов для аллергодиагностики инфекционных заболеваний с клеточными механизмами иммунитета.

Аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении для внутрикожного применения жидкий (туберкулин). Туберкулин применяется для внутрикожной пробы Манту при отборе лиц, подлежащих вакцинации БЦЖ, перед первичной вакцинацией детей в возрасте 2 мес и старше, для диагностики туберкулеза (раннее выявление начальных и локальных форм у детей и подростков), для выявления инфицирования микобактериями туберкулеза.

При введении 0,1 мл туберкулина (2 ТЕ) строго внутрикожно у инфицированных и вакцинированных лиц развивается специфическая аллергическая реакция замедленного типа в виде инфильтрата (папулы) и/или гиперемии. Противопоказаниями к постановке проб являются генерализованные заболевания кожи, аллергические состояния в острой и подострой фазах с выраженными кож-

ными проявлениями, эпилепсия. При остром заболевании или его обострении препарат вводят не ранее чем через 1 мес после выздоровления или ремиссии. При повышенной чувствительности к туберкулину местные реакции могут сопровождаться лимфангоитами и лимфаденитами. Иногда развивается недомогание, головная боль, повышается температура тела. Пробу Манту следует проводить не ранее чем через 1 мес после профилактической прививки. Вакцинацию можно проводить сразу же после оценки результатов пробы Манту. Прививку БЦЖ делают только при отрицательной пробе Манту. Препарат выпускается в ампулах по 3 мл, содержит в качестве консерванта фенол не более 0,35% и стабилизатор — твин 80.

Аллерген бруцеллезный для внутрикожного применения жидкий (бруцеллин). Применяется для выявления аллергической перестройки у переболевших бруцеллезом, больных или вакцинированных. Представляет собой 0,1% раствор полисахаридно-белкового антигена, выделенного из Br.abortus 19BA. Содержит в 1 мл 10 внутрикожных доз.

Аллерген вводят по 0,1 мл строго внутрикожно в область сгибательной поверхности средней трети предплечья. Реакцию оценивают через 24 ч, а при отрицательной пробе — дополнительно через 48 и 72 ч. После введения аллергена больным (с 7—9-го дня заболевания) или переболевшим бруцеллезом при наличии специфического иммунитета развивается местная реакция (гиперемия, отек, инфильтрат, болезненность), интенсивность которой зависит от тяжести заболевания и степени сенсibilизации. При слабopоложительной реакции размер гиперемии и отека (инфильтрата) составляет 4 см² и меньше, при положительной — 4—20 см², при резкоположительной — более 20 см². Диагноз бруцеллеза подтверждается результатами положительной и резкоположительной проб.

Противопоказаниями к постановке проб являются заболевания в стадии декомпенсации, бронхиальная астма и другие аллергические заболевания, заболевания кожи, беременность. После острого заболевания или его обострения кожную пробу ставят не ранее чем через 1 мес после выздоровления или ремиссии. При высокой степени сенсibilизации к бруцеллезному аллергену могут развиваться общие реакции с повышением температуры тела до 38 °С, озноб, головная боль, недомогание, лимфангоит, артралгия, болезненность в месте введения. Препарат выпускается в ампулах по 10 доз в объеме 1 мл.

Аллерген сибиреязвенный для внутрикожной пробы жидкий. Применяется для диагностики сибирской язвы и оценки иммунологической перестройки у вакцинированных. Препарат получают путем слабого кислотного гидролиза вегетативных форм вакцинного штамма сибиреязвенной палочки после предварительной денатурации балластных белков. В 1 мл препарата содержится 10 внутрикожных доз.

0,1 мл аллергена вводят внутрикожно в среднюю часть сгибательной поверхности предплечья. Реакцию оценивают через 24 и 48 ч. Интенсивность реакции зависит от степени сенсibilизации и тяжести заболевания. Положительная реакция (гиперемия, инфильтрат более 15 мм в диаметре) является подтверждением диагноза сибирской язвы. При сомнительной реакции (диаметр кожной

реакции менее 15 мм) пробу следует повторить через 5—7 дней. Препарат выпускается в ампулах по 1 мл.

Аллерген туляремийный (тулярин) для внутрикожной пробы жидкий.

Препарат применяется для диагностики туляремии и оценки иммунитета у привитых (перед очередной ревакцинацией), представляет собой взвесь убитых нагреванием микробов туляремийного вакцинного штамма 15 линии НИИЭГ в 0,9% растворе натрия хлорида. Консервант — глицерин.

У больных с 3—5 суток от начала заболевания, переболевших или вакцинированных против туляремии после введения аллергена развивается местная реакция в виде гиперемии, отечности и инфильтрата. Препарат вводят по 0,1 мл строго внутрикожно в область средней трети сгибательной поверхности предплечья. Перед введением препарата лицам, работающим с возбудителем туляремии, его необходимо развести в 10 раз 0,9% раствором хлорида натрия. Реакцию оценивают через 24 ч. Гиперемия и инфильтрат в диаметре не менее 5 мм является подтверждением диагноза туляремии или наличия иммунитета у вакцинированных. В последнем случае очередную ревакцинацию откладывают еще на 1 год. Наличие гиперемии без инфильтрата расценивают как отрицательную реакцию. Препарат выпускается в ампулах по 10 доз в 1 мл.

Аллерген туляремийный для на кожного применения жидкий (тулярин для на кожного применения). Состав препарата показания и противопоказания к применению те же, что и у туляремийного аллергена для внутрикожной пробы. При постановке на кожного пробы 1 каплю (0,05 мл) аллергена наносят на кожу в область средней трети наружной поверхности плеча. Ослопрививательным пером через каплю аллергена делают две параллельные насечки длиной 8—10 мм и втирают в них каплю аллергена в течение 30 сек. Реакцию оценивают через 48 и 72 ч. Диаметр реакции не менее 5 мм подтверждает диагноз туляремии или наличие иммунитета у вакцинированного. В последнем случае ревакцинацию откладывают еще на 1 год.

Перед каждой ревакцинацией необходимо ставить кожные пробы. Препарат выпускается в ампулах по 20 доз/мл.

31.1.3. Грибковые аллергены

Сенсибилизация к грибам возникает при любом способе их проникновения в организм человека (респираторном, энтеральном, контактном со слизистыми и кожными покровами). Число патогенных видов грибов, способных сенсибилизировать человеческий организм, превышает 500. В аллергологической практике наиболее часто чувствительность к грибам проявляется в виде бронхиальной астмы, дерматита, крапивницы, отека Квинке.

Грибковые аллергены являются диагностическими препаратами и предназначены для выявления повышенной чувствительности к соответствующим видам плесневых или дрожжеподобных грибов у больных инфекционно-аллергическими заболеваниями.

В настоящее время производится выпуск плесневых и дрожжевых аллергенов следующих наименований: кандида альбиканс, кандида крузеи, аспергил-

лус нигер, аспергиллус флавус, ризопус нигриканс, альтернария тениус, фузариум оксиспорум, кладоспориум хербарум, мукор пузиллис.

Грибковые аллергены представляют собой водно-солевые растворы гликопротеидов, полученные из мицелия гриба, высушенного и обезжиренного ацетоном с последующим экстрагированием 0,9% раствором натрия хлорида и фракционированным этанолом. Выпускаются в комплекте с тест-контрольной жидкостью.

Готовые формы грибковых аллергенов представляют собой прозрачные или слегка опалесцирующие жидкости без взвешенных частиц, бесцветные или с желтоватым оттенком. Интенсивность окраски аллергенов зависит от исходного сырья. Аллергены из грибов не содержат консерванта.

Стандартизуют грибковые аллергены по содержанию белкового азота в PNU/мл. Содержание белкового азота в аллергенах из разных видов грибов различается в достаточно широком диапазоне (от 200 до 4000 PNU/мл).

Специфическую диагностику грибковой аллергии проводят методом постановки внутрикожных проб; препараты вводят в объеме 0,1 мл. Кожные реакции учитываются через 20 мин, как реакции немедленного типа, и через 24 ч, как реакции замедленного типа (табл. 36 и 37).

Таблица 36

**Схема учета кожных реакций на грибковые аллергены
через 20 мин**

Оценка реакции	Размеры и характер реакции
Отрицательная	Отсутствие волдыря, гиперемии или волдырь до 3 мм, гиперемия
Положительная (+)	Волдырь 4—8 мм, гиперемия
Положительная (++)	Волдырь 9—15 мм, гиперемия или волдырь с псевдоподиями 9—15 мм, гиперемия
Положительная (+++)	Волдырь 16—20 мм, гиперемия или волдырь с псевдоподиями 16—20 мм, гиперемия

Таблица 37

**Схема учета кожных реакций на грибковые аллергены
через 24 ч**

Оценка реакции	Инфильтрат, мм	Гиперемия
Отрицательная	До 7 мм	Любого размера или отсутствует
Положительная (+)	От 8 до 19 мм	В пределах инфильтрата или более
Положительная (++)	От 20 до 29 мм	В пределах инфильтрата или более
Положительная (+++)	Не менее 30 мм	В пределах инфильтрата или более

Форма выпуска аллергенов: ампулы по 0,5 мл (5 доз). Упаковка содержит по 5 ампул аллергена и 5 ампул тест-контрольной жидкости.

Грибковые аллергены хранят и транспортируют при температуре (6+2) °С. Транспортирование осуществляют при условиях, исключающих замораживание. Срок годности 2 года.

31.2. Неинфекционные аллергены

Экзогенные неинфекционные аллергены разделены друг от друга по своей природе, составу, а некоторые из них — по технологии изготовления.

31.2.1. Пыльцевые аллергены

Пыльца растений относится к аэроаллергенам (ингаляционным аллергенам). Она является источником массовых аллергических заболеваний — поллинозов, для которых характерна определенная и четкая сезонность появления клинических симптомов, связанная с календарем цветения и пыления тех или иных растений. В разгар цветения различных растений в воздухе одновременно могут находиться несколько десятков видов пыльцы.

Среди сорных трав, пыльца которых обладает аллергенными свойствами, наиболее значимыми являются амброзия, произрастающая в южных районах России, и полынь, характерная для средней полосы России.

Между различными видами пыльцы существует антигенное родство, что является причиной частого возникновения поливалентной аллергии к нескольким видам пыльцы одновременно у одного и того же больного. Образцы пыльцы одного и того же вида растения, произрастающего в разных географических зонах, могут отличаться по антигенному составу, однако для клинического использования аллергенов эти различия являются не столь существенными.

Отечественная промышленность выпускает 24 вида пыльцевых аллергенов. Они подразделяются на 4 группы.

Аллергены из пыльцы деревьев (березы плакучей, дуба, клена ясенелистного, ольхи, орешника (лещины обыкновенной), ясени обыкновенного).

Аллергены из пыльцы сорных трав (амброзии полыннолистной, конопли сочной, лебеда татарской, полыни горькой, пырея ползучего, циклахены).

Аллергены из пыльцы луговых трав (ежи сборной, костра прямого, лисохвоста, мятлика лугового, овсяницы луговой, одуванчика, полевицы, райграса пастбищного, тимopheевки луговой).

Аллергены из пыльцы злаков (кукурузы, ржи посевной) и подсолнечника.

Некоторые из аллергенов входят в состав микст-аллергенов. Выпускаются три вида микст-аллергенов, скомпонованных из пыльцевых аллергенов луговых трав, деревьев и сорных трав с подсолнечником.

Кроме жидких диагностических аллергенов организовано производство алцетов, содержащих аллергены пыльцы амброзии, ольхи, ежи сборной, полыни, тимopheевки, березы, а также смесь аллергенов (амброзии, полыни, лебеда), смесь аллергенов луговых трав (овсяницы, ежи сборной, тимopheевки), смесь аллергенов деревьев (береза, ольха, лещина).

Для лечебных целей производятся алергоиды из пыльцы амброзии, ежи сборной, овсяницы, полыни, тимopheевки.

Полуфабрикат всех пыльцевых аллергенов представляет собой водно-солевой раствор, полученный путем экстрагирования жидкостью Эванса—Кокка

пыльцевых зерен растений. Их действующим началом являются сложные комплексы, содержащие белки, полипептиды, полисахариды.

Жидкие моноаллергены с активностью 10 000 PNU/мл выпускаются во флаконах по 5 мл в комплекте с разводящей и тест-контрольной жидкостью. Препараты хранят в сухом темном помещении при температуре $6 \pm 2^\circ\text{C}$. Транспортирование осуществляют при условиях, исключающих замораживание препаратов. Срок годности препаратов 2 года.

Качество этих препаратов, в первую очередь, их специфическая активность, зависит от чистоты растительной пыльцы, собранной для приготовления аллергенов.

Стандартизация готовых форм пыльцевых аллергенов осуществляется в единицах белкового азота — PNU. 1 PNU (protein nitrogen unit), международная единица, равная 0,00001 мг белкового азота, применяется для выражения концентрации белкового азота в аллергенах. Готовая форма пыльцевых аллергенов (кроме алцетов) представляет собой прозрачную жидкость, не содержащую взвешенных частиц, посторонних включений и осадка. Окраска раствора может варьировать от бесцветной или слегка желтоватой до интенсивно коричневой — в зависимости от вида используемого пыльцевого сырья. Консервант — фенол в концентрации $0,3 \pm 0,1\%$.

В 1 мл готовой формы препарата содержится 1000+2000 PNU. В комплекте с аллергенами выпускается тест-контрольная и разводящая жидкости. Определение специфической активности препаратов основывается на результатах кожных проб (скарификационных или прик-тестов, после постановки которых у больных с сенсibilизацией к определенному виду пыльцы растений развивается специфическая аллергическая реакция в виде гиперемии и волдыря. Реакции кожи оценивают через 15—20 мин (реакции немедленного типа) согласно прилагаемой схеме (табл. 38).

Таблица 38

Схема учета кожных реакций

Оценка реакции	Размеры и характер реакции
Отрицательная	Отсутствие волдыря, гиперемии
Положительная (+)	Волдырь 2—3 мм, гиперемия
Положительная (++)	Волдырь 6—10 мм, гиперемия
Положительная (+++)	Волдырь 6—10 мм, гиперемия или волдырь 6—10 мм с псевдоподиями, гиперемия
Положительная (++++)	Волдырь более 10 мм, гиперемия и волдырь более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия

Одновременно ставят пробы с тест-контрольной жидкостью и 0,01% раствором гистамина. Реакция кожи на гистамин должна быть положительной, реакция на тест-контрольную жидкость — отрицательной.

Противопоказаниями к проведению специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами являются: обострение основного аллергического заболевания, острые интеркуррентные инфекции, хронические болезни в стадии декомпенсации, туберкулезный процесс любой локализации в период обострения,

психические заболевания в период обострения; коллагенозы; злокачественные заболевания; беременность.

Местная реакция на введение аллергена продолжается от 30 до 40 мин, у особо чувствительных больных может возникнуть системная аллергическая реакция, в том числе анафилактический шок. В связи с этим аллергодиагностику и специфическую иммунотерапию аллергических заболеваний может проводить только врач-аллерголог в условиях аллергологического кабинета, оснащенного средствами противошоковой терапии.

В таблице 39 представлена примерная схема предсезонной специфической иммунотерапии при поллинозах.

Таблица 39

Примерная схема предсезонной специфической иммунотерапии при поллинозах

Разведение аллергена	PNU в 1 мл	Доза (мл)
1:100 000	0,1	0,1; 0,2; 0,4; 0,8
1:10 000	1,0	0,1; 0,2; 0,4; 0,7
1:1000	10	0,1; 0,2; 0,4; 0,8
1:100	100	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0
1:10	1000	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0

Алцеты пыльцевые диагностические представляют собой металлические ланцеты для прик-теста с фиксированными на их укалывающих концах лиофилизированными и стандартизованными аллергенами. Препараты выпускаются в герметической упаковке, стерильными, по 1 ланцету в комплекте с алцетом «тест-контроля» (отрицательный контрольный образец). Один пыльцевой ланцет содержит диагностическую дозу аллергена (10000 PNU).

Полуфабрикатом этих препаратов является лиофилизированный высушенный экстракт обезжиренной растительной пыльцы, с остаточной влажностью не более 4%, очищенный от пигмента и низкомолекулярных компонентов, что обеспечивает его высокую специфическую активность и хорошую сорбцию на поверхности ланцетов.

Диагностику проводят сухим прик-тестом. Схема учета кожных реакций, показания и противопоказания к применению, транспортировка, хранение и срок годности аналогичны соответствующим показателям для водно-солевых пыльцевых аллергенов.

31.2.2. Аллергоиды

Модификацию препаратов проводят путем обработки пыльцевого аллергена формальдегидом с последующим диализом. Выпускаются аллергоиды из пыльцы амброзии, овсяницы, полыни, ежи и тимофеевки.

Готовая форма аллергоида представляет собой прозрачную жидкость, не содержащую взвешенных частиц, осадка, посторонних включений с оттенками от светло-желтого до темно-коричневого цвета. Концентрация белкового азота в 1 мл препарата составляет $10\,000 \pm 2000$ PNU/мл. Консервант — формальдегид

в концентрации не более 0,014%. Комплект аллергоида содержит: 1 флакон аллергоида 5 мл (10000 PNU/ мл), 8 флаконов разводящей жидкости по 4,5 мл, 1 пустой стерильный флакон.

Аллергоиды обладают сниженной аллергенной активностью, вызывая у сенсibilизированных лиц кожные реакции, выраженность которых в 1,5 раза меньше (по размеру волдыря) в сравнении с одноименными аллергенами. Постановку кожных проб (прик-тест) и оценку специфической активности аллергоида проводят так же, как и при использовании водно-солевых аллергенов (табл. 40).

Таблица 40

Примерная схема предсезонной специфической иммунотерапии аллергоидами при поллинозах

Разведение аллергена	PNU в 1 мл	Доза (мл)
1:10 000	1,0	0,1; 0,3; 0,7
1:1000	10	0,1; 0,3; 0,7
1:100	100	0,1; 0,3; 0,5; 0,7
1:10	1000	0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9
Цельный	10 000	0,1; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0

Примечание:

- определение начальной дозы осуществляют методом алергометрического тестирования;
- в регионах с высокой чувствительностью больных лечение начинают по усмотрению врача с разведения аллергена 1:100 000 или 1:1 000 000.

Препараты аллергоидов применяют только взрослым. Инъекции делают подкожно в область нижней трети плеча. Первые инъекции 1:10000 и 1:1000 делают ежедневно или через сутки. Последующие инъекции 1:1000 и 1:10 с интервалом 3 сут. Если больной хорошо переносит инъекции аллергоида в дозе 0,9 мл разведения 1:10, следует продолжать инъекции неразведенным аллергоидом (10000 PNU) в дозах 0,1; 0,2; 0,3 мл и т.д. до 1 мл с интервалом 7 сут. После каждой инъекции аллергоида больного наблюдают в кабинете 40—60 мин. В течение этого времени врач отмечает реакцию кожи на месте введения аллергоида и общее состояние больного. При появлении в течение 24 ч общих реакций или гиперергической реакции на месте введения препарата больной должен срочно обращаться к врачу-аллергологу. Противопоказанием для увеличения дозы является местная реакция в виде инфильтрата более 25 мм, общая реакция организма, обострение основного заболевания. В этих случаях дозу уменьшают, а интервалы между инъекциями удлиняют, пока не установится хорошая переносимость. Лечение прекращают за 1—2 нед до начала цветения соответствующего растения.

Аллергоиды выпускают во флаконах по 5 мл. Выпускаются в комплекте, состоящем из одного флакона аллергоида, 8 флаконов с жидкостью для разведения и одного пустого флакона. Условия хранения и транспортирования аллергоидов аналогичны таковым для обычных аллергенов. Срок годности — 2 года.

31.2.3. Бытовые аллергены

К ним относятся: домашняя, гостиничная, библиотечная пыль и некоторые ее компоненты (клещи, микроорганизмы и др.), тараканы, моющие порошки, синтетические изделия, косметические средства.

Бытовые аллергены, особенно аллерген домашней пыли, характеризуются высокой сенсибилизирующей активностью, вследствие чего являются ведущими этиологическими факторами атопических аллергических заболеваний (бронхиальная астма, астматический бронхит, крапивница, отек Квинке, вазомоторный ринит).

По своему составу аллерген домашней пыли представляет собой комплекс аллергенных веществ, поскольку в домашнюю пыль входят различные соединения: остатки пищи, бумажная, уличная пыль, минеральные частицы, остатки высушенных насекомых, перья, волосы, пух, слущенный эпидермис человека, животных, бактерии, споры грибов, плесневые грибы, микроклещи, косметические средства (пудра) и др. Аллергенные свойства домашней пыли в значительной степени зависят от вегетирующих в ней представителей акарофауны жилища (*Dermatophagoides pteronissinus*, *farinae*, *microceras*).

К группе бытовых аллергенов, выпускаемых отечественными производителями, относятся аллергены из домашней пыли, библиотечной пыли, пера подушки, клещей рода *Dermatophagoides pteronissinus* и *farinae*. Все перечисленные бытовые аллергены по своему назначению являются одновременно и диагностическими и лечебными препаратами, кроме аллергена из библиотечной пыли, который применяется только для диагностических целей. Они представляют собой водно-солевые растворы белково-полисахаридных комплексов, экстрагированных из соответствующего сырья.

Готовые лекарственные формы бытовых аллергенов представляют собой прозрачную жидкость, не содержащую взвешенных частиц, осадка, интенсивность окраски которой зависит от используемого исходного сырья и варьирует от светло-желтого до темно-коричневого цвета. Консервант — фенол в концентрации $0,12 \pm 0,04\%$. Аллергены из домашней пыли, пера подушки и библиотечной пыли содержат $10\,000 \pm 2500$ PNU/мл, а аллерген из клещей — 5000 ± 2000 PNU/мл.

Техника постановки диагностических кожных проб, схема их учета, показания и противопоказания к применению, схема СИТ, форма выпуска, упаковка, условия хранения и транспортирования и срок годности бытовых аллергенов не отличаются от таковых для пыльцевых аллергенов.

31.2.4. Эпидермальные аллергены

В России производятся аллергены из шерсти кошки, собаки, овцы, морской свинки, кролика, из волос человека и перхоти лошади. Эпидермальные аллергены представляют собой водно-солевые растворы белково-полисахаридных комплексов, экстрагированных из сырья фосфатно-буферным раствором.

Готовые лекарственные формы эпидермальных аллергенов не содержат осадка и посторонних включений, имеют цвет от светло-желтого до коричневого

(в зависимости от используемого исходного сырья). Консервант — фенол в концентрации 0,2—0,4%. В 1 мл препарата содержится $10\,000 \pm 2500$ PNU. Препараты выпускают в комплекте с тест-контрольной жидкостью.

По своему назначению они являются диагностическими препаратами, хотя в мировой практике для терапии применяются депонированные эпидермальные аллергены. Показанием к применению эпидермальных аллергенов являются аллергические заболевания, возникающие или усиливающиеся при контакте с животными, предметами, изготовленными из шерсти животных, при посещении парикмахерских и т.п.

Специфическую диагностику проводят скарификационно, внутрикожно или методом укола (прик-тест). Для эпидермальных аллергенов характерны перекрестные реакции, которые являются результатом наличия в перхоти и шерсти различных животных общих аллергенов.

Постановка диагностических кожных проб, схемы их учета, показания и противопоказания к применению, форма выпуска, условия хранения, транспортирования, срок годности эпидермальных аллергенов аналогичны таковым для пылевых и бытовых аллергенов.

31.2.5. Пищевые аллергены и другие виды неинфекционных аллергенов

Практически нет пищевого продукта, в отношении которого не были бы зарегистрированы аллергические реакции у человека. Некоторые продукты могут быть псевдоаллергенами. Последними часто бывают ксенобиотики, консерванты, антиоксиданты.

Препараты пищевых аллергенов предназначены для выявления сенсibilизации больных к пищевым продуктам. Отечественная номенклатура препаратов включает аллергены из коровьего молока, куриного яйца и его компонентов (белка, желтка), курицы, утки, говядины, свинины, рыбы (трески, сайды, хека), крупы и муки (овсяной, гречневой, рисовой, ржаной и пшеничной), цитрусовых (апельсин, мандарин, лимон).

Пищевые аллергены из цитрусовых, крупы, муки, молока и яиц представляют собой водно-солевые растворы белково-полисахаридных комплексов, экстрагированных из соответствующего наименованию препарата исходного сырья фосфатно-буферным раствором.

Пищевые аллергены из рыбы и мяса представляют собой водно-солевые растворы белково-полисахаридных комплексов, выделенных щелочным экстрагированием мышечной ткани соответствующего наименованию препарата исходного сырья с последующим осаждением комплексов уксусной кислотой и экстрагированием фосфатно-буферным раствором.

Все вышеперечисленные наименования пищевых аллергенов представляют собой прозрачные жидкости, иногда опалесцирующие (аллерген из коровьего молока), без посторонних включений и осадка. Цвет препаратов зависит от исходного сырья и варьирует от бесцветного (аллерген из молока, рыбы, мяса) до светло-желтого (цитрусовые аллергены) и от светло-желтого до коричневого

цвета в аллергенах из муки и круп. Консервант — фенол в концентрации 0,2—0,4%. В 1 мл препарата содержится $10\,000 \pm 2500$ PNU.

Постановка диагностических кожных проб, схемы их учета, показания и противопоказания к применению, форма выпуска, упаковка, условия хранения и транспортирования пищевых аллергенов аналогичны таковым для пыльцевых, бытовых и эпидермальных аллергенов. Пищевые аллергены выпускают в комплекте с тест-контрольной жидкостью. Срок годности 2 года, кроме аллергенов из цитрусовых (1—2 года).

Лекарственные аллергены. Практически любое лекарственное средство может быть аллергеном, за исключением некоторых простых химических препаратов, например, хлорида натрия.

Инсектные аллергены. Яд и аллергенные субстанции тела пчел, ос, комаров, тараканов, моли, оконных муравьев и другие инсектные аллергены проникают в организм при ужалении, ингаляционным или контактным способами.

Состояние повышенной чувствительности, которое формируется под влиянием яда пчел и ос, является наиболее опасным видом инсектной аллергии.

Химические аллергены. К ним относятся низкомолекулярные аллергены (соли платины, никель, хром, ртуть, динитрохлорбензол и др.) и высокомолекулярные вещества (лаки, краски, полимеры и другие естественные и искусственные химические вещества).

Особые группы неинфекционных аллергенов. К ним относятся некоторые виды промышленных аллергенов, амбарные клещи, сухой корм для рыб и др.

В России зарегистрированы следующие аллергены.

Пуретал (Халл-аллергенен, Нидерланды) представляет собой смесь пыльцевых аллергенов 10 видов луговых и злаковых трав. Аллергены модифицированы глютаральдегидом и адсорбированы на гидроокиси алюминия.

Диагностические аллергены для прик-теста и лечебные аллергены для перорального применения (Севафарма, Чехия), представляющие собой смеси аллергенов из пыльцы ранних и поздних весенних трав и смесь плесневых аллергенов.

АллергоСкан (Иннодженетик, Нидерланды) — диагностические системы из 20 видов аллергенов.

32. СЫВОРОТОЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Мощным средством экстренной профилактики и лечения многих заболеваний, прежде всего инфекционных, являются нормальные и специфические иммуноглобулины, сыворотки, плазма и моноклональные антитела. В практике здравоохранения применяются гомологичные (человеческие) и гетерологичные (лошадиные и др.) иммуноглобулины и сыворотки.

Сывороточные препараты создают непродолжительный пассивный иммунитет, он возникает сразу же после внутривенного введения препаратов, при местном их введении антитела в крови достигает защитного уровня через 12—44 ч после инъекции. Гомологичный иммуноглобулин создает иммунитет на 4—5 недель и не вызывает сильных побочных реакций. Гетерологичные препараты имеют ряд недостатков, они быстро исчезают из циркуляции, иммунитет, созданный ими, длится не более 2-х недель. Препараты обладают сильными аллергенными свойствами, перед введением препаратов необходимо ставить кожные пробы для выявления повышенной чувствительности к гетерологичному белку.

Сывороточные препараты применяются для профилактики и лечения вирусных и бактериальных инфекций, для лечения первичных и вторичных иммунодефицитов, аутоиммунных, аллергических, дерматологических заболеваний, для подавления реакции отторжения пересаженных органов и тканей.

До недавнего времени некоторые зарубежные фирмы получали иммуноглобулин из плацент женщин, а в России выпускались препараты иммуноглобулина, приготовленные из плацентарной и даже абортной крови. Такие препараты содержали большое количество гонадотропинов, трансплантационных антигенов и других нежелательных примесей. В настоящее время выпуск таких препаратов прекращен.

Наиболее часто для получения препаратов иммуноглобулина применяют метод Кона, метод фракционирования белков этиловым спиртом. Применяются различные модификации этого метода, фракционирование проводится при низкой температуре. Используются дополнительные способы фракционирования с целью освобождения препаратов от пигментов, гонадотропных гормонов, групповых веществ крови и других антигенов. Для гарантии исключения вирусной контаминации в современном производстве применяются дополнительные методы обезвреживания сывороточных препаратов: пастеризацию (термическую обработку материала при 60 °С в течение 10 ч), обработку хлороформом, полиэтиленгликолем, β -пропиолактоном, ультрафиолетовое облучение и пр.

Препараты иммуноглобулинов контролируются по физико-химическим свойствам на содержание общего белка, фрагментированных и агрегированных молекул, на электрофоретическую однородность, степень очистки от балластных сывороточных белков, на стерильность, токсичность, пирогенность, способность к хлопкованию, наличию HBsAg и антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. По

европейской фармакопеи и национальным требованиям содержание фрагментов иммуноглобулина не должно превышать 5%, а содержание агрегатов — 10%.

Нормальный иммуноглобулин, полученный по методу Кона, состоит, в основном, из IgG. IgM и IgA остаются в балластных фракциях, хотя они содержат антитела, играющие важную роль в развитии иммунитета против бактериальных и вирусных инфекций (см. раздел 9). Следует отметить, что при производстве сывороточных препаратов огромное количество антител идет на выброс, человечество использует лишь небольшую часть иммунологически активного материала. При использовании метода Кона IgM и IgA попадают в осадок В, наиболее опасный в отношении возможной контаминации ретровирусами. В связи с этим для получения обогащенных препаратов используются дополнительные методы фракционирования и очистки иммуноглобулинов с помощью методов ионообменной хроматографии, адсорбционной хроматографии, ультрафильтрации и пр., а также дополнительные методы их обезвреживания. В России выпускаются комплексные препараты иммуноглобулина для перорального и местного применения.

Иммуноглобулины являются ценным средством профилактики и лечения всех инфекционных заболеваний, при которых развитие иммунитета зависит от циркулирующих антител. За рубежом и у нас в стране разрабатываются новые препараты иммуноглобулинов против вирусов краснухи, герпеса, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, цитомегаловируса Коксаки и др. Тормозит производство таких препаратов отсутствие надежных коммерческих диагностикумов, необходимых для отбора донорских сывороток по титрам антител. Перспективным источником создания специфических иммуноглобулиновых препаратов являются моноклональные антитела, они обладают узкой специфичностью и могут быть получены в большом количестве (см. раздел 32.6).

Отечественные сывороточные препараты, применяемые для профилактики и лечения заболеваний

Гомологичные препараты

- Плазма противопротейная, антистафилококковая и против синегнойной палочки.
- Иммуноглобулин нормальный для внутримышечного и внутривенного введения.
- Специфические иммуноглобулины против ботулизма, гепатита В, гриппа, клещевого энцефалита, коклюша, стафилококковых инфекций, столбняка.
- Иммуноглобулин противоаллергический, гистаглобулин, гистасероглобулин.

Гетерологичные препараты

- Сыворотки лошадиные против ботулизма, гангрены, дифтерии, столбняка.
- Иммуноглобулины лошадиные против бешенства, клещевого энцефалита, лихорадки Эбола, сибирской язвы, японского энцефалита, венесуэльского энцефаломиелита лошадей.
- Иммуноглобулин из сыворотки крови волов для лечения лептоспироза.
- Иммуноглобулин антилимфоцитарный.

- Сыворотки против яда змей.
- Лактоглобулины: против условно-патогенных бактерий и сальмонелл, против протей и кишечной палочки.

Сывороточные препараты, как и вакцины, нуждаются в постоянном совершенствовании. Основные пути научного поиска и повышения качества существующих препаратов следующие:

- Расширение ассортимента специфических иммуноглобулинов человека.
- Отказ от применения гетерологичных препаратов.
- Повышение специфической активности препаратов.
- Очистка от неспецифических биологически активных веществ (групповых веществ крови, трансплантационных антигенов и пр.).
- Повышение стабильности физических свойств препаратов, предупреждение расщепления и агрегации молекул иммуноглобулина.
- Использование дополнительных методов инаktivации возможной вирусной контаминации.
- Разработка препаратов, обогащенных иммуноглобулинами классов IgA и Ig M.
- Разработка новых методов получения иммуноглобулинов и новых видов антител (моноклональных, генноинженерных, антиидиотипических и др.).
- Разработка высокочувствительных экспресс-методов для анализа состава иммуноглобулинов в коммерческих препаратах.

В России препараты иммуноглобулинов выпускают более 20 предприятий и около 50 станций переливания крови.

32.1. Иммуноглобулины человека нормальные

В нормальном иммуноглобулине присутствуют антитела к вирусам гриппа, кори, гепатита А и В, ветряной оспы, краснухи, полиомиелита, возбудителям дифтерии, столбняка, антитела к стрептококку, стафилококку, пневмококку, менингококку, многим представителям энтеробактерий и другим микроорганизмам и их токсинам. Уровень антител в препаратах колеблется в зависимости от эпидемиологической ситуации в регионах, где производятся препараты. Содержание антител в нормальном иммуноглобулине контролируется по уровню одного противовирусного и одного бактериального вида антител.

Благодаря наличию в препаратах иммуноглобулина факторов неспецифического иммунитета (факторов системы комплемента, цитокинов и др.), применение иммуноглобулина может усиливать неспецифическую резистентность организма.

Нормальный иммуноглобулин извлекают из пула плазмы крови, полученной не менее чем от 1000 здоровых людей. В состав нормального иммуноглобулина входит до 95% IgG. Антитела к ВИЧ, вирусу гепатита С и HBsAg должны отсутствовать. Отечественные препараты не содержат мертиолята, антибиотиков и других консервантов.

32.1.1. Иммуноглобулины для внутримышечного введения

Отечественные препараты нормального иммуноглобулина применяются для экстренной специфической профилактики кори, гепатита А, коклюша, полиомиелита, менингококковой инфекции, для повышения неспецифической резистентности организма.

Для профилактики кори препарат назначают детям с 3-месячного возраста, не болевшим корью и не вакцинированным. Препарат вводят не позднее 4 сут после контакта с больным однократно: детям 1,5 или 3 мл (в зависимости от состояния здоровья и времени с момента контакта), взрослым — 3 мл.

Для профилактики полиомиелита вводят 3—6 мл препарата однократно непривитым или не прошедшим полный курс вакцинации детям как можно раньше после контакта с больными паралитической формой полиомиелита.

Для профилактики гепатита А препарат назначают детям 1—6 лет по 0,75 мл, 7—10 лет — 1,5 мл, старше 10 лет и взрослым — 3 мл однократно; повторное введение препарата — по показаниям не ранее, чем через 2 мес.

Для профилактики и лечения гриппа иммуноглобулин вводят детям до 2 лет 1,5 мл, 2—7 лет 3 мл, старше 7 лет и взрослым 4,5—6 мл однократно. При тяжелых формах гриппа показано повторное введение той же дозы через 24—48 ч.

Для профилактики коклюша препарат назначают не болевшим коклюшем детям по 3 мл двукратно с интервалом 24 ч.

Для профилактики менингококковой инфекции иммуноглобулин вводят детям от 6 мес до 7 лет не позднее 7 сут после контакта с больным генерализованной формой инфекции, детям в возрасте до 3 лет включительно — по 1 мл, детям старше 3 лет — по 3 мл.

Для лечения гипо- и агаммаглобулинемии препарат вводят детям в дозе 2,0 мл на кг массы 2—3 раза с интервалом 24 ч. Последующие ежемесячные введения гаммаглобулина проводят в зависимости от уровня IgG в крови. Для повышения общей резистентности организма, находящегося в период реконвалесценции после тяжелых заболеваний, препарат вводят в дозе 0,15—0,2 мл/кг массы 1—4 раза с интервалом 2—3 сут.

Противопоказанием к введению нормального иммуноглобулина является указание в анамнезе больного о тяжелых формах аллергических реакций на введение препаратов крови человека. Иногда отмечают гиперемии кожи в месте введения препарата, повышение температуры тела до 37,5 °С в течение первых суток, озноб, редко аллергические реакции. Иммуноглобулин для в/м введения категорически запрещено вводить в/в. После инъекции препарата следует наблюдать за состоянием пациента не менее 30 мин. Лицам, страдающим системными заболеваниями и заболеваниями иммунной системы, иммуноглобулин следует вводить на фоне соответствующей терапии. При введении иммуноглобулина в первые 2 нед после вакцинации против кори, паротита и краснухи прививки указанными вакцинами следует повторить, но не ранее чем через 3 мес после внутримышечного и 6 мес после внутривенного введения иммуноглобулина. Препараты иммуноглобулина выпускаются в ампулах по 1,5 и 3 мл.

32.1.2. Иммуноглобулины для внутривенного введения

Коммерческие препараты иммуноглобулина для местного введения обладают антикомплементарной активностью в связи с присутствием в них белковых агрегатов, имеющих константу седиментации 9—14 S. Такие препараты не используют для внутривенного введения, так как белковые агрегаты связывают большое количество сывороточного комплемента. Фиксируясь на клеточной мембране с помощью Fc-фрагментов иммуноглобулина, они разрушают клетки с высвобождением биологически активных веществ.

Для снижения антикомплементарной активности применяют различные способы предотвращения образования белковых агрегатов и их удаления, а также методы ферментативного расщепления или изменения структуры Fc-фрагментов, ответственных за побочное действие иммуноглобулинов. Для предупреждения агрегирования используют различного рода стабилизаторы, пригодные для внутривенного введения (полиэтиленгликоль, человеческий сывороточный альбумин, химически модифицированная желатина, сахара и др.).

Иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения (Россия) содержит 4,5—5,5% белка, электрофоретически однороден, в нем нет IgA, он содержит свыше 95% мономеров IgG, 0—5% димеров и не более 0,5% полимеров. В качестве стабилизатора используют мальтозу (9-10%). Концентрация антител выше чем в плазме в 8 и более раз. Минимально допустимый уровень антител к альфа-стафилолизину составляет 2 МЕ/мл, к вирусу кори — 25 МЕ/мл, к HBsAg — 1 МЕ/мл. Препарат стерилен, безвреден, апирогенен и нетоксичен.

Нормальный иммуноглобулин для внутривенного введения применяется для лечения тяжелых форм бактериально-токсических и вирусных инфекций, послеоперационных осложнений, сопровождающихся септициемией. Детям препарат вводят по 3—4 мл/кг (не более 25 мл) в/в капельно со скоростью 8—10 капель в 1 мин ежедневно в течение 3—5 сут. Непосредственно перед введением иммуноглобулин разводят 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (из расчета 1:4). Взрослым вводят по 25—50 мл в/в капельно со скоростью до 40 капель в 1 мин через 1—3 сут, курс лечения состоит из 3—10 инфузий. Препарат перед введением не разводят. Нельзя превышать скорость введения препарата ввиду угрозы развития коллапса. Препарат совместим с другими лекарственными средствами. Выпускается во флаконах 25 и 50 мл.

Наряду с методами, применяемыми для контроля внутримышечного иммуноглобулина, ВОЗ рекомендует контролировать препараты для внутривенного введения на гипотензивную активность (определение содержания активатора прекалликреина), антикомплементарную активность и содержание гемагглютининов.

Крайне редкими осложнениями, возникающими при внутривенном введении иммуноглобулина, могут быть сосудистые и анафилактические реакции, анемия, гипербилирубинемия, ретикулоцитоз, лихорадка, острая почечная недостаточность, асептический менингит.

В России зарегистрированы препараты иммуноглобулина для внутривенного введения: **Биавен ВИ** (Италия), **Веноглобулин** (Франция), **Вигам-ликвид**

(Великобритания), **Интраглобин** (Германия), **Октагам** и **Сандоглобулин** (Швейцария), **Пентаглобин** (Германия), **Хумаглобин** (Венгрия). Последний препарат отличается от всех других иммуноглобулинов для внутривенного введения высоким содержанием IgM.

32.1.3. Иммуноглобулины для перорального введения

Иммуноглобулин, обогащенный IgM, человеческий для перорального применения сухой (Россия) применяется для лечения диарей, энтероколитов, дисбактериозов, вызванных патогенными и условно-патогенными бактериями. Представляет собой белковую фракцию сыворотки или плазмы крови человека, содержащую иммуноглобулины классов M, G и A в смеси с пектином. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия, особенно в отношении грамотрицательных бактерий (шигелл, сальмонелл, патогенных кишечных палочек, синегнойной палочки, клебсиелл и др.).

Применяется перорально за 30 мин до еды 2—3 раза в сут в течение 5 дней. Разовая доза для новорожденных составляет 40 мг, для детей первого года жизни — 80—120 мг, для детей старшего возраста — 120 мг. Выпускается в ампулах (40 мг) или во флаконах (120 мг).

Иммуноглобулиновый комплексный препарат для энтерального применения сухой (Россия). Препарат применяется с однемесячного возраста для лечения острых кишечных инфекций, вызванных энтеробактериями. Препарат представляет собой комплекс иммуноглобулинов классов G, A и M, выделенных из плазмы крови доноров (КИП).

Антитела, содержащиеся в препарате, оказывают антибактериальное действие в отношении энтеробактерий. Применяется перорально по 1 дозе (для любого возраста) 1—2 раза в сутки в течение 5 дней. В очень редких случаях после введения препарата появляются полиморфные высыпания на коже.

32.2. Специфические иммуноглобулины человека для профилактики и лечения инфекционных заболеваний

В практике Российского здравоохранения используются два десятка сывороточных препаратов, полученных от людей-доноров или лиц, переболевших инфекционными заболеваниями или иммунизированных соответствующими вакцинами, а также от иммунизированных животных.

Для получения специфического иммуноглобулина от лиц, отобранных путем скрининга индивидуальных образцов сыворотки крови по титрам антител, применяют плазмаферез. Уровень антител в препаратах специфического иммуноглобулина должен быть в 6—10 раз выше по сравнению с концентрацией антител в нормальном иммуноглобулине.

В России производятся несколько видов специфических иммуноглобулинов человека для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Иммуноглобулин против гепатита В. Препарат применяется для профилактики гепатита В в группах высокого риска заражения. К таким группам относятся лица, получившие повреждение предметами, инфицированными кровью больных; новорожденные дети от матерей — носителей HBsAg или перенесших острый гепатит В в III триместре беременности; лица, имевшие половой контакт с больными гепатитом В и т.д.

Препарат представляет собой 10—16% раствор иммуноглобулина, выделенного из плазмы крови доноров, содержащий антитела к HBsAg. Препарат вводят в/м. Доза иммуноглобулина для новорожденных составляет 1 мл, для лиц, инфицированных при повреждениях — 5 мл. Последним рекомендуется через 1 мес повторное введение препарата в той же дозе. Новорожденным, матери которых перенесли острый гепатит В в III триместре беременности, а также не привитым ранее лицам, одновременно с введением препарата должна быть сделана первая прививка вакциной гепатита В. Препарат выпускается в ампулах по 1 и 5 мл.

Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита жидкий. Иммуноглобулин применяется для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита у детей и взрослых. Препарат содержит 10—16% иммуноглобулина, выделенного из плазмы крови доноров. Титр гемагглютинирующих антител к вирусу клещевого энцефалита составляет не менее 1:80. Стабилизатор — глицин. Выпускается без консерванта.

С профилактической целью и после укуса клеща препарат вводят в/м в дозе 0,1 мл/кг. В последнем случае его следует вводить в наиболее ранние сроки с момента предполагаемого заражения, но не позднее 4 сут после укуса. Для лечения клещевого энцефалита препарат вводят в возможно более ранние сроки после начала заболевания. При стертой и abortивной формах заболевания препарат вводят по 0,1 мл/кг ежедневно в течение 3—5 сут, курсовая доза составляет не менее 21 мл. При менингеальной форме применяют из расчета 0,1 мл/кг 2 раза в сутки не менее 5 сут, курсовая доза составляет не менее 70 мл. При очаговой форме вводят 0,1 мл/кг 2—3 раза в сутки в течение 5—6 сут до снижения температуры и стабилизации неврологических симптомов, курсовая доза 80—130 мл. При крайне тяжелом течении болезни разовая доза может быть увеличена до 0,15 мл/кг. Выпускается в ампулах по 1 и 3 мл.

Иммуноглобулин антистафилококковый жидкий. Применяется для лечения заболеваний стафилококковой этиологии у детей и взрослых. Иммуноглобулин выделен из плазмы крови доноров, содержащих антитела к стафилококковому экзотоксину. Препарат вводят в/м. При генерализованной инфекции разовая доза составляет 5 МЕ антиальфа-стафилолизина на 1 кг массы тела, но не менее 100 МЕ. Курс лечения — 3—5 ежедневных (через день) инъекций. Выпускается в ампулах по 100 МЕ.

Иммуноглобулин противостолбнячный. Применяется для экстренной профилактики и лечения столбняка. Препарат, полученный из плазмы крови доноров, содержит не менее 50 МЕ столбнячного антитоксина в 1 мл. Для профилактики столбняка препарат вводят в/м однократно в дозе не менее 250 МЕ (содержимое ампулы).

За 2 часа до инъекции ампулы с препаратом выдерживают при температуре 20 ± 2 °C.

Реакция на введение препарата, как правило, отсутствует. В редких случаях могут развиваться местные реакции в виде гиперемии и повышения температуры до 37,5 °C. В течение первых суток после инъекции иммуноглобулина у отдельных лиц с измененной реактивностью могут развиваться аллергические реакции, а в исключительно редких случаях — анафилактический шок. В связи с этим лица, получившие препарат, должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

Противопоказано введение иммуноглобулина лицам, имевшим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на введение препаратов крови человека.

Лицам, страдающим аллергическими заболеваниями или имеющим в анамнезе клинически выраженные аллергические реакции, в день введения иммуноглобулина и в течение последующих 8 дней рекомендуется назначение антигистаминных препаратов. Лицам, страдающим иммунопатологическими заболеваниями (болезни крови, соединительной ткани, гломерулонефрит и т.п.) иммуноглобулин следует вводить на фоне соответствующей терапии.

Выпускается в ампулах по 250 МЕ (в объеме от 2 до 5 мл). Препарат хранят в сухом темном месте при температуре 4—8 °C. Транспортирование осуществляют при той же температуре. Срок годности 2 года.

Иммуноглобулин противококлюшный антитоксический. Применяется для лечения коклюша. Представляет собой фракцию, выделенную из плазмы крови доноров, которая содержит антитела к экзотоксину коклюшного микроба. Детям до 3 лет вводят 2000 ЕД, старше 3-х лет — 4000 ЕД. При тяжелом течении коклюша показано повторное введение через 12—24 ч. Выпускается в ампулах по 2000 ЕД.

Иммуноглобулин человека антиротавирусный для энтерального применения. Назначается при лечении ротавирусной инфекции у детей до 3 лет. Представляет собой фракцию, выделенную из плазмы крови доноров. Препарат вводят через рот в разовой дозе 1,5—3 мл за 30 мин до еды 2 раза в сутки в течение 4—5 сут. Выпускается во флаконах по 0,5 и 3 мл.

Иммуноглобулин противогриппозный. Предназначен для профилактики и лечения гриппа. Вводится однократно: детям до 2-летнего возраста — 1 мл (содержимое одной ампулы), 2—7 лет — 2 мл, старше 7 лет — 3 мл. При тяжелых формах заболевания показано повторное введение той же дозы. Вместо противогриппозного иммуноглобулина с целью профилактики возможно введение нормального иммуноглобулина.

Иммуноглобулины противоботулинические. Существует два варианта препарата, предназначенных для внутримышечного и внутривенного введения. Первый выпускается в ампулах, содержащих по 1 дозе в объеме 3—4 мл (100 МЕ антитоксина к токсину типа А, 70 МЕ — типа В и столько же МЕ типа Е). Препарат предназначен для лечения ботулизма и экстренной профилактики заболевания у лиц, употреблявших тот же продукт, который вызвал заболевание ботулизмом. С профилактической целью препарат вводится однократно в объеме 1 дозы независимо от возраста. Больным с тяжелыми формами ботулизма на курс лече-

ния необходимо 5—6 доз препарата, который вводят через каждые 8 ч по 2 дозы. При среднем и тяжелом течении процесса вводят по 1—2 дозы с интервалом 8—12 ч (всего 2—3 дозы). Иммуноглобулин противоботулинический для внутривенного введения предназначен для лечения ботулизма. Лечебная доза составляет 25 мл. Препарат вводят однократно внутривенно капельно со скоростью не более 40 капель в 1 мин. Выпускается в флаконах, содержащих не менее 450 МЕ антитоксина к токсину типа А, 300 МЕ — типа В и 250 МЕ — типа Е.

С лечебной целью применяют также **антистафилококковую, антипротейную и антисинегнойную** специфическую иммунную плазму человека.

В России зарегистрированы следующие зарубежные препараты. **Имогам Раж**, человеческий иммуноглобулин для профилактики бешенства (Франция). **ФСМЕ-Булин**, человеческий иммуноглобулин против клещевого энцефалита (Австрия). **Гепатект**, человеческий иммуноглобулин против гепатита В (Германия).

32.3. Иммуноглобулины человека для лечения аллергических заболеваний

Механизмы действия иммуноглобулинов человека, применяемых для лечения аллергических заболеваний, изучен крайне недостаточно. Противоаллергический иммуноглобулин отбирается путем скрининга из готовых полуфабрикатов донорского нормального иммуноглобулина по его способности защищать морских свинок от смертельного анафилактического шока на модели пассивной системной анафилаксии в 100% случаев.

Иммуноглобулин противоаллергический (Россия). Препарат, основу которого составляет IgG, применяется для лечения аллергических заболеваний (поллинозы, atopическая форма бронхиальной астмы, рецидивирующая крапивница, отёк Квинке, аллергодерматозы, дерматореспираторный синдром и др.). Препарат вводится при заболеваниях лёгкой и средней тяжести в стадию ремиссии у детей старше 1 года и взрослых. К противопоказаниям относятся интеркуррентные заболевания (грипп, ОРВИ и др.). Возможно незначительное кратковременное обострение основного заболевания. При выраженных общих реакциях (артериальная гипотензия, слабость, тошнота, головокружение) и обострении заболевания лечение прекращают.

Препарат вводят в/м. Разовая доза составляет 2 мл, 5 инъекций на курс с интервалом 4 сут. При лечении детей в возрасте 1—5 лет, страдающих atopическим дерматитом и легкой формой дерматореспираторного синдрома, разовая доза составляет 1 мл. Курс лечения повторяют через 4—5 мес. При поллинозах лечение проводят 1 раз в год за 1—2 мес до сезонных проявлений заболевания. Выпускается в ампулах по 1 и 2 мл.

Гистаглобулин сухой (Россия). 1 ампула препарата содержит 12 мг иммуноглобулина человека нормального, 0,2 мкг гистамина дигидрохлорида и 16 мг натрия тиосульфата. Применяется для лечения аллергических заболеваний: хронической рецидивирующей крапивницы, atopических дерматитов, экземы, ато-

пической формы бронхиальной астмы, при невозможности применения специфической терапии аллергенами, аллергической риносинусопатии и конъюнктивитов, поллинозов, рецидивирующих отеков Квинке (за исключением наследственных форм). Препарат целесообразно применять до сезона цветения растений. Его нельзя сочетать с проведением специфической гипосенсибилизации, глюкокортикоидной терапией и профилактическими прививками. Препарат применяют в периоде ремиссии заболевания.

Содержимое ампулы растворяют в 2 мл растворителя. Гистаглобулин вводят п/к в верхнюю часть наружной поверхности плеча взрослым по 2 мл, детям от 3 до 5 лет — 0,25 мл, до 3 лет — 0,1 мл в возрастающих дозах до 0,5 мл. В зависимости от тяжести аллергического заболевания врач может устанавливать индивидуальную дозу препарата, начиная лечение с меньших доз. Лечение проводят курсами: взрослым по 4—10 инъекций на курс с интервалом 3—4 сут, детям по 4—6 инъекций с интервалом 4—7 сут. При необходимости курсы лечения можно повторять через 1—2 мес для взрослых и не менее чем через 2 мес для детей. Препарат выпускается в ампулах с растворителем.

В России зарегистрированы два препарата Швейцарии. **Гистаглобулин**, который содержит в 1 ампуле 12 мг иммуноглобулина человека и 0,15 мкг гистамина дигидрохлорида, и **Гистаглобин триплекс**, содержащий в 1 ампуле утроенное количество иммуноглобулина и гистамина.

32.4. Гетерологичные специфические сыворотки и иммуноглобулины для профилактики и лечения инфекционных болезней

Гетерологичные препараты получают из сыворотки крови животных, чаще лошади, иммунизированных определенной вакциной или специальным антигеном. Препараты содержат антитела, губительно действующие на возбудитель заболевания и нейтрализующие его токсины. Гетерологичные препараты должны быть максимально очищены от балластных белков и подвергнуты концентрации.

При производстве гетерологичных препаратов можно достичь высоких титров специфических антител. Однако, будучи чужеродным белком, гетерологичные препараты индуцируют образование антител, которые взаимодействуют с введенными антителами, направленными против возбудителей инфекций. Это ведет к быстрому выведению специфических антител из организма человека (период полувыведения гетерологичного иммуноглобулина составляет около 14 дней) и снижению эффективности лечения. Кроме того, на 7—10 день после введения гетерологичных препаратов в 15—20% случаев развивается сывороточная болезнь. Особенно опасно вводить гетерологичные препараты лицам, ранее получавшим их, что может привести к развитию анафилактического шока. В связи с этим необходимо обеспечить медицинское наблюдение за больными в течение 1 часа после введения гетерологичного препарата, а также иметь наготове средства противошоковой терапии, в первую очередь адреналин.

С целью выявления состояния сенсibilизации к гетерологичным белкам, например белкам лошадиной сыворотки, перед пассивной иммунизацией в обязательном порядке ставят кожную пробу с гетерологичной, например лошадиной, сывороткой. Разведенную в 100 раз сыворотку в объеме 0,1 мл вводят внутрикожно в сгибательную поверхность предплечья. Через 20 мин учитывают реакцию. Она считается отрицательной, если в участке введения сыворотки нет какой-либо реакции или появляется отек и (или) гиперемия в диаметре менее 1 см. Если размер реакции более 1 см, пробу считают положительной. При отрицательной кожной пробе подкожно в область средней трети плеча вводят 0,1 мл неразведенной сыворотки, а в случае отсутствия местных и общих реакций в течение 30—45 мин вводят внутримышечно всю назначенную дозу препарата, подогретую до температуры 36 ± 1 °С. Максимальный объем препарата, вводимого в одно место, не должен превышать 10 мл.

При положительных пробах на внутрикожное и подкожное введение препарата его применяют с лечебной целью только по жизненным показаниям. В этом случае для гипосенсибилизации организма предварительно вводят подкожно препарат в разведении 1:100 в объеме 0,5; 2,0; 5,0 с интервалом 15—20 мин, затем с такими же интервалами вводят подкожно 0,1 и 1,0 мл неразведенной сыворотки, а в случае отсутствия реакции — всю назначенную дозу на фоне средств противошоковой терапии. При появлении симптомов анафилактического шока на одну из вышеуказанных доз, введение препарата проводят под наркозом. При очень тяжелом состоянии больного допустимо, как это предусмотрено инструкцией по применению противоботулинической сыворотки, введение препарата без постановки кожной пробы на фоне предварительной внутривенной инъекции преднизолонa: 60—90 мг взрослым и 2—3 мг/кг массы тела детям.

Одной из важнейших задач совершенствования сывороточных препаратов является замена гетерологичных препаратов на гомологичные с целью полного отказа от применения гетерологичных препаратов. Отечественное производство выпускает около десятки гетерологичных препаратов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Все они выпускаются в жидком виде, в качестве консерванта содержат хлороформ (0,5%), имеют срок годности 2 года (у противостолбнячной сыворотки — 3 года).

Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная жидкая представляет собой белковую фракцию сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных дифтерийным анатоксином. 1 мл препарата содержит не менее 1500 Международных антитоксических единиц активности (МЕ). Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

При локализованных формах дифтерии зева сыворотку вводят по 10 000—20 000 МЕ (разовая доза), при субтоксической — по 40 000—50 000 МЕ, токсической I степени — по 50 000—70 000 МЕ, токсической II степени — по 60 000—80 000 МЕ, токсической III степени и геморрагической — по 100 000—120 000 МЕ. При дифтерии гортани — по 40 000—50 000 МЕ. Курсовые дозы в 2—2,5 раза больше разовых. При отсутствии эффекта введение сыворотки можно повторить через сутки, а при токсических формах дифтерии в течение первых 2-х суток сы-

воротку вводят повторно через 12 часов. Препарат вводят внутримышечно в область верхней трети передне-наружной поверхности бедра или ягодицу.

В 1995 г. Минздрав РФ рекомендовал следующие дозы противодифтерийной сыворотки (в тысячах МЕ) (табл. 41).

Таблица 41

Дозы противодифтерийной сыворотки

Форма заболевания	Доза в мл	Способ введения
Локализованная дифтерия рото-глотки, носа, половых органов, глаз, кожи	15—30	внутримышечно
Распространенная дифтерия ротоглотки	30—40	-«-
Субтоксическая дифтерия	50—60	-«-
Токсическая дифтерия:		
I степень тяжести	60—80	-«-
II степень тяжести	80—100	внутривенно или внутримышечно
III степень тяжести	100—120	-«-
Гипертоксическая дифтерия	120—150	внутримышечно
Круп локализованный	15—20	-«-

Перед первым введением сыворотки в обязательном порядке ставят кожную пробу с лошадиной сывороткой, разведенной 1:100, для определения чувствительности к белкам сыворотки лошади (см. выше). Сыворотка выпускается в ампулах по 10 000 МЕ (2 дозы). В коробке 5 ампул сыворотки (синяя маркировка) и 5 ампул сыворотки в разведении 1:100 (красная маркировка). Сыворотку хранят в сухом месте при температуре 4—8 °С, срок годности — 2 года.

Сыворотки противоботулинические типов А, В, Е очищенные концентрированные лошадиные выпускаются в виде монопрепаратов в ампулах, содержащих по одной лечебной дозе: тип А — 10 000 МЕ, тип В — 5000 МЕ, тип Е — 10 000 МЕ. Упаковка содержит 5 ампул. Препарат предназначен для лечения и экстренной профилактики ботулизма. При использовании с лечебной целью препарат предпочтительнее вводить внутривенно капельно (60 капель в 1 мин), разведя его в 200 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Профилактическая доза составляет половину лечебной. В том случае, если тип токсина не известен, вводят равную по объему смесь моновалентных сывороток.

Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная выпускается в ампулах по 3000 МЕ (для профилактики), 10 000, 20 000, 50 000 МЕ (для лечения). Упаковка содержит 5 ампул. Препарат предназначен для экстренной профилактики столбняка (совместно с АДС-М или АС-анатоксином). Профилактическая доза составляет 3000 МЕ. Лечебная доза — 100 000—200 000 МЕ, препарат вводится медленно внутривенно, возможно введение части дозы в спинномозговой канал.

В зависимости от тяжести заболевания введение сыворотки повторяют до исчезновения судорог.

Перед первым введением противостолбнячной сыворотки для выявления чувствительности к чужеродному белку ставят внутрикожную пробу с разведенной 1:100 сывороткой (см. раздел 32.5).

Препарат хранят в сухом темном месте при температуре 4—8 °С. Транспортирование осуществляется при той же температуре. Срок годности — 3 года.

Сыворотка противогангренозная лошадиная очищенная концентрированная выпускается в ампулах. Упаковка содержит 5 ампул. Препарат предназначен для лечения и экстренной профилактики газовой гангрены и содержит по 10 000 МЕ антитоксина *Cl.perfringens*, *Cl.oedematiens*, *Cl.septicus* (всего 30 000 МЕ). С лечебной целью вводят внутривенно капельно (60 капель в 1 мин), разведя содержимое 5-ти ампул препарата в 200 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Профилактическая доза препарата соответствует содержанию одной ампулы.

Иммуноглобулин против клещевого энцефалита (из лошадиной сыворотки) выпускают в ампулах по 3 и 6 мл. Упаковка содержит 5 ампул. Назначение — экстренная профилактика клещевого энцефалита у взрослых при отсутствии иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита. Препарат вводят однократно в дозе 3,0 мл.

Иммуноглобулин против японского энцефалита (из лошадиной сыворотки) выпускается в ампулах. Упаковка содержит 5 ампул. Препарат предназначен для лечения и профилактики заболевания в случаях множественных укусов комаров в очагах японского энцефалита при неблагополучной эпидситуации. Дозировка препарата для детей до 12 лет — 1,5 мл; 12—16 лет — 2,0 мл; старше 16 лет — 3,0 мл.

Иммуноглобулин противосибиреязвенный лошадиный жидкий. Препарат оказывает специфическое антибактериальное и антитоксическое действие, используется для экстренной профилактики и лечения сибирской язвы. Глобулин вводят в/м только при отрицательной внутрикожной пробе, с профилактической целью однократно в возможно короткие сроки после подозреваемого заражения, с лечебной — немедленно по установлению диагноза сибирской язвы. Профилактическая доза для взрослых 20—25 мл, для подростков 14—17 лет — 12 мл, для детей до 14 лет — 5—8 мл. Лечебная суточная доза 30—50 мл при среднетяжелом и тяжелом течении болезни и 75—100 мл при крайне тяжелом течении и сепсисе. Препарат вводят дробно 2—3 раза с интервалом 10—15 мин. Выпускается в ампулах по 10 мл.

Иммуноглобулин противолептоспирозный из сыворотки крови волков выпускают в ампулах по 5 мл. Упаковка содержит 5 ампул. Препарат, предназначенный для лечения больных лептоспирозом с 8-летнего возраста, содержит антитела к лептоспирам 6 серогрупп: *L. icterohaemorrhagiae*, *Pomona*, *Hebdomadis*, *Griffiths*, *Canicola*, *Tarasovi*. Разовая доза для детей 8—13 лет — 3,0 мл, для подростков и взрослых — 5,0—10,0 мл. На курс лечения используют соответственно 5—10 мл и 20—30 мл.

Лактоглобулин противоколипротейный коровий для перорального применения сухой. Препарат представляет собой очищенную фракцию глобу-

линов иммунного молозива коров. Действующим началом являются антитела к патогенным *E. coli* серогрупп О-26, О-55, О-111, О-115, *Proteus vulgaris* серогруппы О-43 и *Proteus mirabilis* серогруппы О-35. Применяется для лечения коли-инфекции, дисбактериоза кишечника, сопровождающегося массивным выделением *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*, у детей в возрасте от 1 мес до 2 лет. Противопоказанием является непереносимость коровьего молока. Препарат разводят кипяченой водой комнатной температуры из расчета 10 мл на 1 дозу, применяют внутрь за 20—30 мин до кормления. Детям в возрасте до 6 мес назначают по 2 дозы 2 раза в сутки. Лечение проводят в течение 7—14 сут. В тяжелых случаях можно увеличить кратность введения препарата до 3 раз в сутки, курс лечения продлить до 21 дня. Выпускается во флаконах по 1 и 2 дозы.

Лактоглобулин против условно-патогенных бактерий и сальмонелл коровий для перорального применения сухой. Препарат представляет собой очищенную фракцию глобулинов иммунного молозива коров. Действующим началом являются антитела к сальмонеллам группы В (*S. typhimurium*) и группы Д (*S. enteridis* и *S. dublin*), к протею (*P. mirabilis* и *P. vulgaris*), клебсиелле пневмонии и синегнойной палочке. Применяется для лечения диарейных заболеваний и дисбактериозов, а также гнойно-воспалительных заболеваний соответствующей этиологии у детей.

Противопоказанием является непереносимость коровьего молока. Препарат разводят кипяченой водой комнатной температуры из расчета 10 мл на 1 дозу, применяют внутрь за 20—30 мин до кормления ребенка. Препарат назначают в наиболее ранние сроки с момента установления диагноза: новорожденным по 1 дозе 1—2 раза в сутки, детям от 1 до 6 мес по 1 дозе 2 раза в сутки, детям от 6 мес до 1 года по 2 дозы 2 раза в сутки, детям старше 1 года 2 дозы 2—3 раза в сутки. Курс лечения 7—14 сут, но в тяжелых случаях его можно продлить до 21 дня. Выпускается во флаконах по 2 дозы.

Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий (Украина). Представляет собой белковую фракцию иммунной сыворотки крови лошади с титром специфических антител не менее 150 МЕ/мл. Препарат применяют в комбинации с антирабической вакциной для предупреждения заболевания людей гидрофобией при тяжелом укусе бешеным или подозрительным на бешенство животным. Иммуноглобулин вводят в дозе 40 МЕ/кг однократно. При отрицательной внутрикожной пробе вводят п/к 0,7 мл разведенного 1:100 препарата. При отсутствии реакции через 30 мин дробно и в 3 приема с интервалом 10—15 мин вводят всю дозу иммуноглобулина, подогретого до $37 \pm 0,5$ °С, набирая препарат для каждой порции из не вскрытых ранее ампул. Рассчитанную дозу иммуноглобулина необходимо ввести вокруг ран и в глубину раны. Если анатомическое расположение повреждения (кончики пальцев и т.д.) не позволяют вводить всю дозу вокруг ран, то остаток иммуноглобулина вводят в/м в те места, куда не вводили вакцину (мышцы ягодицы, верхняя часть бедра, предплечье). Всю дозу антирабического иммуноглобулина вводят в течение 1 ч. Наиболее эффективно введение препарата в первые сутки после укуса. При положительной аллергической реакции иммуноглобулин вводят с соблюдением особых предосторожностей. Перед первой инъекцией рекомендуют парентеральное вве-

дение адреналина и антигистаминного препарата. После введения антирабического иммуноглобулина пациент должен находиться под медицинским наблюдением не менее 1 ч. Препарат выпускается в ампулах по 5 и 10 мл.

32.5. Гетерологичные сывороточные препараты для профилактики и лечения неинфекционных заболеваний

Сыворотка против яда гадюки обыкновенной лошадиная очищенная концентрированная жидкая (Россия). 1 мл сыворотки против яда гадюки содержит не менее 50 антитоксических единиц активности (АЕ). Применяется для лечения людей, укушенных гадюкой.

При укусе гадюки вводят 1 лечебную дозу (150 АЕ) сыворотки п/к дробно в любой участок тела пострадавшего: вначале 0,1 мл, при отсутствии реакции через 10—15 мин вводят 0,25 мл, а затем через 15 мин при отсутствии побочных реакций — всю оставшуюся дозу. Учитывая возможность возникновения анафилактического шока и других осложнений, целесообразно перед введением сыворотки дать пострадавшему внутрь любой антигистаминный препарат или 1—2 таблетки преднизолона. Выпускается в ампулах по 1 лечебной дозе — 150 АЕ.

В России зарегистрирован **Тимоглобулин**, кроличий иммуноглобулин к тимоцитам человека (Франция). Препарат обладает иммуносупрессивной активностью за счет подавления системы Т-лимфоцитов. Применяется для профилактики отторжения пересаженных органов и лечения апластической анемии, лечения синдрома «трансплантат против хозяина».

32.6. Моноклональные антитела

В основе технологии получения моноклональных антител лежат два достижения: получение линий миеломных клеток и разработка метода гибридизации соматических клеток, в том числе метода слияния миеломных и нормальных антителообразующих клеток. Это позволило получать гибридомы, которые наследуют от миеломных клеток способность к неограниченному росту, а от антителообразующих клеток — секрецию специфических антител. Для слияния клеток используют раствор полиэтиленгликоля, гибридомы сначала выращивают в селективной среде, затем проводят клонирование гибридом, тестируя их на способность вырабатывать моноклональные антитела. Отобранный клон клеток выращивают в больших объемах, моноклональные антитела получают из надосадочной жидкости культуры гибридом *in vitro* или из экссудата сингенных мышей, которым предварительно было введена гибридома.

В силу гетерологичности мышинных моноклональных антител они редко используются для иммунотерапии заболеваний человека. К сожалению, пока не удается разработать технологию получения гибридом на основе клеток человека. Проблема решается с помощью метода «гуманизации» мышинных антител. Суть

метода заключается в создании генетических структур, которые объединяют V-гены мышиных моноклональных антител и С-гены иммуноглобулина человека необходимого изотипа. В результате специфичность образующихся гибридных антител определяются генами мыши, а их антигенные свойства — преимущественно генами человека. Более сложный, но радикальный способ заключается в объединении гипервариабельных частей V-генов мыши с человеческими С-генами и генами, кодирующими каркасную последовательность V-гена.

Моноклональные антитела широко используются в качестве инструмента для молекулярного анализа различных биологических субстанций и решения фундаментальных проблем иммунологии. Они применяются для диагностических целей, создания сложных диагностических систем. Методы «гуманизации» моноклональных антител открывают перспективу получения больших объемов моноклональных антител, которые могут использоваться для иммунотерапии самых разнообразных патологических состояний у человека. В современном производстве имеются примеры, когда для синтеза моноклональных антител используют многотонные культиваторы, что позволяет получать килограммы моноклональных антител.

У нас в стране пока нет производства лечебных моноклональных антител. В России зарегистрированы следующие препараты, применяемые для иммунотерапии человека.

IOR T3 (Муромонаб). Производство Кубы. Препарат представляет собой мышинные моноклональные антитела против маркеров CD3, применяется для лечения и профилактики острых кризов отторжения аллотрансплантатов почек.

Симулект. Производство Англии. Моноклональные антитела являются химерными (мышь/человек) и направлены против CD25 (рецептор ИЛ-2). Применяются для подавления реакции отторжения пересаженных органов.

Мабтера (Ритуксимаб). Производство США. Препарат представляет собой химерные моноклональные антитела против CD20 (маркер пре В-лимфоцитов и зрелых В-клеток). Используется для лечения рецидивирующих и химиоустойчивых В-клеточных неходжкинских лимфом.

Герцептин (Трастузумаб). Производство США. Рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, лизирующие клетки, которые несут рецепторы к эпидермальному фактору роста человека. Применяется для лечения метастазирующего рака молочной железы.

33. ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ РАЗНЫХ КОНТИНГЕНТОВ НАСЕЛЕНИЯ

33.1. Вакцинация особых групп людей

Вакцинация лиц с тяжелыми реакциями или осложнениями на предыдущие дозы вакцин. Продолжение введения вакцины противопоказано детям, у которых после введения этого препарата развилась тяжелая реакция или осложнение. Тяжелой общей реакцией является повышение температуры до 40°C и выше, а тяжелой местной реакцией — реакция 8 см в диаметре и более.

К осложнениям относятся: энцефалопатия, судороги, выраженные немедленные реакции анафилактического типа (шок, отек Квинке), крапивница, продолжительный пронзительный крик, коллаптоидные состояния (гипотензивно-гиподинамические реакции).

При осложнениях, связанных с введением АКДС-вакцины, последующую вакцинацию проводят АДС анатоксином. При редких осложнениях на АДС или АДС-М анатоксины, завершение вакцинации по эпидпоказаниям может быть проведено теми же вакцинами на фоне введения (один день до и 2—3 дня после вакцинации) стероидов (внутрь преднизолон 1,5—2 мг/кг/сутки или другой препарат в эквивалентной дозе). Этот же метод можно использовать при введении АДС анатоксина детям, давшим выраженную реакцию на АКДС-вакцину. Живые вакцины (ОПВ, ЖКВ, ЖПВ) детям с реакцией на АКДС вводят как обычно.

При анафилактической реакции на содержащиеся в живых вакцинах антибиотики или антигены субстрата культивирования последующее введение этих и сходных по составу вакцин противопоказано. Противопоказанием к ревакцинации БЦЖ и ОПВ являются также специфические осложнения, развившиеся после предыдущего введения препарата.

Вакцинация недоношенных детей. Детям, родившимся с весом менее 2000 граммов, БЦЖ не вводят, эти дети должны получить прививку БЦЖ-М в конце пребывания в отделениях 2-го этапа выхаживания новорожденных.

Дети, родившиеся с весом ниже 1500 г у матерей-носителей HBsAg прививаются вакциной против гепатита В в первые 12 часов жизни. Учитывая возможность их недостаточного иммунного ответа, таким детям рекомендуется одновременное введение иммуноглобулина человека против гепатита В в дозе 100 МЕ.

Вакцинация детей, не привитых по календарю. Всем детям, не привитым по календарю, проводятся необходимые прививки с теми же интервалами, которые указаны в календаре. Пропуск одной прививки из цикла прививок какой-либо вакцины, например АКДС или оральной полиомиелитной вакцины, не влечет за собой повторения всего цикла прививок; вакцинация продолжается так, как если бы необходимый интервал между прививками был сохранен. При этом применяются те вакцины, которые рекомендованы для данного возраста в соответствии с инструкцией по их применению.

Вакцинация лиц, имевших контакт с инфекционными больными. Контакт с инфекционным больным к числу противопоказаний для вакцинации не относится, поэтому отвод от прививки ребенка, который мог находиться в инкубационном периоде инфекции, не может считаться обоснованным.

Вакцинация беременных. К моменту наступления беременности женщина должна быть полностью вакцинирована. Беременность не является противопоказанием к введению анатоксинов (АДС-М, АД-М, АС) женщинам, находившимся в непосредственном контакте с больным дифтерией или получившим травму. В случае контакта с коревым больным предпочтение следует отдавать введению иммуноглобулина, который беременным не противопоказан, хотя риск вакцинации против кори как для беременных, так и для плода установлен лишь на основании теоретических данных.

При проведении вакцинации подростков и молодых женщин против краснухи необходимо убедиться в отсутствии беременности и рекомендовать профилактику беременности в течение 3-х месяцев после проведения вакцинации. Вакцинация беременных строго противопоказана.

Оральная полиомиелитная вакцина у беременных не применяется. Противопоказано и применение беременным вакцин против клещевого энцефалита (вводится не ранее, чем через 2 недели после родов).

Вакцинацию беременных против желтой лихорадки проводят только по эпидпоказаниям не ранее 4 месяцев беременности. Беременность не является противопоказанием к вакцинации против гриппа (рекомендуются сплит-субъединичные вакцины), бешенства и гепатита В.

Вакцинация женщин, кормящих детей грудным молоком. Кормление грудным молоком не является противопоказанием иммунизации женщин живыми и инактивированными вакцинами. Инфицирование ребенка вакцинными вирусными штаммами наблюдается крайне редко.

Вакцинация лиц, выезжающих за пределы России. Допускается одновременная иммунизация вакциной против желтой лихорадки и АДС (АДС-М)-анатоксином. Не допускается одновременная иммунизация против желтой лихорадки и холеры.

Дифтерия и столбняк. Иммунизация против этих инфекций проводится детям, не завершившим курс первичной вакцинации, сократив интервалы между прививками до 4—6 недель, а также лицам, не получившим бустерной дозы дифтерийно-столбнячного анатоксина в установленные сроки.

Полиомиелит. Лица, выезжающие в регионы, где полиомиелит все еще является эндемичным или эпидемическим заболеванием, должны завершить полный курс первичной иммунизации и если этот курс закончен, получить бустерную дозу полиомиелитной вакцины.

Корь и паротит. Все дети, не имевшие в анамнезе заболевания корью и паротитом и не получившие хотя бы одну дозу соответствующей вакцины, должны быть привиты до выезда.

Туберкулез. Иммунизация против туберкулеза может быть рекомендована лицам, особенно врачам и учителям, выезжающим на длительную работу среди населения стран с высокими показателями заболеваемости этой инфекцией.

Перед поездкой и после возвращения желательна постановка туберкулиновой пробы, что особенно важно для туберкулиннегативных лиц, работающих в полевых условиях и проживающих с ними детей.

Брюшной тиф. Брюшнотифозная вакцина вводится лицам, отправляющимся в развивающиеся страны на длительный период, особенно тем, кто планирует работать в полевых условиях.

Гепатит А. Лицам, выезжающим в развивающиеся страны для работы в полевых условиях, проводится вакцинация или пассивная иммунизация иммуноглобулином, особенно медицинскому персоналу и преподавателям. Доза иммуноглобулина зависит от продолжительности пребывания в стране: до 3-х месяцев — 0,02 мл/кг, свыше 3-х месяцев — 0,06 мл/кг. Доза повторяется каждые 4—6 месяцев.

Гепатит В. Вакцинация против гепатита В рекомендована лицам, выезжающим в эндемичные регионы. При этом следует учитывать, следующие обстоятельства:

- поездка будет длиться более, чем 6 месяцев,
- возможны сексуальные контакты с местным населением,
- для медицинского персонала возможен контакт с продуктами крови и другим биологическим материалом, полученным при обследовании местного населения.

Первичный курс иммунизации следует завершить за 6 мес до выезда; если это невозможно, его завершают за рубежом.

Японский энцефалит. Иммунизация показана лицам, направляющимся в эндемичные районы ряда стран Южной Азии и Дальнего Востока для работы в полевых условиях на срок более месяца поздним летом или ранней осенью. Вакцинация может быть проведена в стране пребывания.

Менингококковая инфекция. Иммунизация показана лицам, выезжающим на длительный срок в страны, эндемичные по бактериальному менингиту.

Международные требования. Каждая страна имеет свои собственные требования к иммунизации пребывающих в нее или отъезжающих. Всемирная Организация Здравоохранения ежегодно публикует требования для всех стран, предъявляемые к иммунному статусу иммигрантов, а также рекомендации об иммунизации и профилактике малярии и других болезней у этой группы лиц.

Более не требуется вакцинация против оспы. В 1988 году Всемирная Организация Здравоохранения изыла рекомендацию по вакцинации против холеры, хотя некоторые страны все еще требуют этого.

Обязательной является иммунизация против желтой лихорадки лиц, направляющихся в эндемичные районы Африки и Южной Америки. Сертификат об иммунизации против желтой лихорадки действителен от 10 дней до 10 лет после вакцинации.

33.2. Экстренная иммунопрофилактика

Постэкспозиционную иммунопрофилактику осуществляют в экстренном порядке лицам с отсутствием иммунитета (не болевшим соответствующей инфекционной болезнью или не привитым против нее) или неполноценным имму-

нитетом (нарушение схемы прививок, недостаточность иммунной системы) при высоком риске их заражения: непосредственный контакт с больным (воздушно-капельные и кишечные инфекции), возможность инфицирования при травме (столбняк), употребление в пищу инфицированного продукта (ботулизм, сибирская язва), укусы клеща (клещевой энцефалит) и др.

В зависимости от инфекционной болезни для экстренной профилактики используют активную (вакцины, анатоксины) или пассивную (иммуноглобулины человека, гетерологичные сыворотки) иммунизацию или их сочетание. Препараты следует вводить в как можно более ранние сроки после возможного заражения. В случае наличия однонаправленных гомологичных и гетерологичных сывороточных препаратов предпочтение должно быть отдано первым. Введению гетерологичных сывороток в обязательном порядке должно предшествовать определение чувствительности прививаемого к внутрикожному введению 0,1 мл сыворотки, разведенной 1:100, которую выпускают в комплекте с препаратами. При положительной кожной пробе сыворотки с профилактической целью не вводят, их разрешается в этом случае использовать только по жизненным показаниям.

33.3. Вакцинация лиц с различными видами патологии

Острые заболевания. При проведении плановой вакцинации лицам с острыми заболеваниями введение вакцины откладывается на 2, а в более тяжелых случаях — на 4 недели от конца острых проявлений болезни.

При вакцинации по эпидемическим показаниям допускается введение вакцин под наблюдением врача (коревой вакцины, вакцины против гепатита В, АДС-М-анатоксина) лицам с нетяжелыми заболеваниями с субфебрильной температурой.

Хронические болезни. Плановая вакцинация лиц откладывается до окончания обострения хронических заболеваний. Вакцинация лиц с хроническими заболеваниями проводится в период ремиссии на фоне полной или частичной компенсации патологического процесса.

Сроки окончания обострения и наступления ремиссии, определяющие возможность вакцинации, выбираются индивидуально; в большинстве случаев они не должны превышать 1—2 месяца. Поддерживающая терапия во время ремиссии (кроме иммуносупрессивной) не препятствует вакцинации.

Частые ОРВИ не могут быть поводом для отвода от прививок. Прививки проводят вскоре (через 5—10 дней) после очередного ОРВИ, остаточные катаральные явления (насморк, кашель, и др.) не являются препятствием к вакцинации.

Дети с хроническими и подострыми прогрессирующими инфекционными или соматическими заболеваниями в отсутствие ремиссии вакцинации не подлежат.

Аллергия. Антигены вакцины редко бывают причиной возникновения аллергии, наиболее часто она развивается на различные примеси и добавки, содержащиеся в вакцинах: аминокликозиды (вакцины, содержащие гентамицин,

канамицин), чужеродный белок (гриппозные вакцины, коревая, паротитная вакцины), мертиолят (большинство сорбированных вакцин).

Аллергические состояния, астма, экзема не являются противопоказаниями к проведению профилактических прививок. Лишь анафилактические реакции, которые развиваются наиболее часто на введение вакцин, содержащих примесь гетерологичных белков, являются истинным противопоказанием к прививке.

Вакцинация лиц с аллергическими заболеваниями проводится при достижении полной или частичной ремиссии; в последнем случае речь идет о сохранении у больного неярких клинических проявлений без признаков обострения заболевания.

У детей первых месяцев жизни часто появляются кожные сыпи в виде потницы и контактного дерматита (пеленочная сыпь) на ягодицах и нижней части живота в результате контакта кожи с остатками моющих средств. Такая сыпь не является основанием для отсрочки прививок. При себоррейном дерматите при тенденции к уменьшению симптомов под влиянием лечения ребенку проводят вакцинацию в соответствии с его возрастом.

Атопические проявления (молочный струп, необильные папулезные высыпания, которые в отечественной педиатрии часто называют «экссудативным диатезом»), обычно быстро исчезают после диетической коррекции и назначения противогистаминных средств; на фоне обратного развития кожных изменений вакцинацию этих детей проводят в полном объеме. Детей с истинной экземой вакцинируют по полной программе на фоне соблюдения диеты и приема противогистаминных средств.

Респираторная аллергия у детей первых месяцев жизни редка, проявляется в бронхолите или обструктивном бронхите, имеющими вирусную природу. К ним относятся как к любому острому заболеванию и проводят вакцинацию в полном объеме через 2—4 недели после выздоровления. Сохранение у таких детей легких проявлений обструкции и прием по этому поводу бронхолитических препаратов не является препятствием к введению вакцин.

Дети с 2 или 3 эпизодами обструкции часто на фоне повторной ОРВИ при наличии аллергической предрасположенности составляют группу риска по развитию бронхиальной астмы. Дети этой группы в состоянии ремиссии (через 2—4 недели после острого эпизода) могут быть привиты по полной программе, при необходимости на фоне спазмолитических средств.

У лиц с бронхиальной астмой прежде чем приступить к вакцинации необходимо добиться ремиссии, используя арсенал терапевтических средств (эуфиллин, симпатомиметики, стероиды в ингаляциях и др.).

У детей с аллергией проведение лечения, включая использование стероидных препаратов местно, не препятствует введению вакцин. Проводя вакцинацию детей с аллергией, необходимо обращать внимание родителей на важность соблюдения диетических ограничений и предотвращение контакта с аллергенами. Следует исключить в поствакцинальном периоде из рациона детей потенциально аллергенные продукты, такие как шоколад, мед, варенье, ягоды, цитрусы и пр.

Лицам с тяжелыми анафилактическими реакциями в анамнезе (шок, рецидивирующий отек Квинке или крапивница) вместо АКДС вакцины вводят АДС или

АДС-М-анатоксин. Повторную дозу анатоксина детям вводят в стационаре, назначив за 2—3 дня до прививки противогистаминные средства и гипоаллергенную диету, а за 2 часа — дозу кортикостероидов. Этот комплекс следует использовать при введении АДС-М-анатоксина детям, давшим выраженную реакцию на АКДС или АДС вакцины.

Наличие в анамнезе анафилактической реакции на антибиотики, содержащиеся в вакцинах, и антигены субстрата культивирования, используемого в производстве, является противопоказанием к введению коревой и паротитной вакцин. При прививках гриппозными вакцинами, приготовленными на курином субстрате, выяснение у прививаемого переносимости яичного белка в пище гарантирует от развития реакций на такие вакцины.

Психоневрологическая патология. Неврологические заболевания прогрессирующего (прогрессирующего) характера являются абсолютными противопоказаниями к прививкам. Ими являются декомпенсированная гидроцефалия, нервно-мышечные дистрофии, дегенеративные заболевания мозга, поражения ЦНС при внутриутробных инфекциях, врожденные дефекты метаболизма с поражением нервной системы и ряд других расстройств. В эту группу следует относить детей с прогрессирующим отставанием психомоторного развития и меняющейся грубой неврологической симптоматикой в отсутствии конкретного неврологического диагноза.

В сомнительных случаях отвод должен касаться только коклюшного компонента вакцины. Оральная полиомиелитная вакцина и АДС-анатоксин следует вводить таким детям на первом году жизни. Дети со стабильной (непрогрессирующей) неврологической симптоматикой могут быть привиты всеми вакцинами. Сюда относятся болезнь Дауна, другие хромосомные заболевания, детский церебральный паралич, акушерские параличи и парезы, последствия травм или острых заболеваний при отсутствии судорог или грубых очаговых симптомов.

Поскольку установление факта отсутствия прогрессирования процесса может потребовать 2—3 месяца этих детей готовят к прививкам заранее совместно с невропатологом, заключение которого должно содержать, помимо диагноза, указание на отсутствие судорог и прогрессирующей симптоматики. На основании этих данных педиатр решает вопрос о выборе вакцинальной тактики.

Дети, перенесшие менингит, прививаются по достижению стойкой ремиссии и стабилизации остаточных неврологических изменений, т.е. через 6 мес после серозного менингита и 1—1,5 года после гнойного менингита. Этим детям вводится оральная полиомиелитная вакцина, АДС-анатоксин и коревая вакцина.

Введение паротитной вакцины определяется такими же правилами, что и коревой. Однако с учетом тропизма вируса паротита к мягкой мозговой оболочке решение о вакцинации детей, перенесших менингит, а также с гидроцефалией принимается с осторожностью.

Афебрильные судороги в анамнезе ребенка являются абсолютным противопоказанием для введения АКДС-вакцины. При наличии судорожной готовности желательно проведение ЭЭГ. В случае ее подтверждения на ЭЭГ АКДС-вакцина заменяется на АДС-анатоксин. БЦЖ (если не введена в роддоме), оральная

полиомиелитная вакцина и в последующем коревая вакцина вводятся в обычном порядке.

Большинство судорог, появляющихся в поствакцинальном периоде, имеют характер фебрильных, т.е. связанных с повышением температуры. Поэтому детям с судорогами в анамнезе вакцинацию (АДС-М- анатоксин, коревая и паротитная вакцины) целесообразно проводить одновременно с введением жаропонижающих средств. Если последние не введены, при повышении температуры рекомендуется применять жаропонижающие (парацетамол в разовой дозе 10—15 мг/кг) в течение 1—2 суток после введения анатоксинов и в более поздние сроки после прививки против кори и паротита.

При проведении вакцинации против кори и паротита, а также ревакцинации против дифтерии и столбняка, детям старше года с судорожным синдромом или установленным диагнозом эпилепсии введение вакцин целесообразно проводить на фоне противосудорожных средств.

Проведение вакцинации детей с неврологической патологией требует настойчивого разъяснения родителям опасности для детей инфекционных болезней и необходимости применения вакцин с низким риском проявления их побочного действия.

Перинатальная энцефалопатия с тенденцией к обратному развитию не является основанием для отвода от прививок. Если трудно оценить направленность процесса у ребенка с диагнозом «перинатальная энцефалопатия», не следует сразу же «отводить» ребенка от прививки, надо проследить в течение 1—2 мес за динамикой расстройств и тогда вновь вернуться к вопросу о ее проведении.

В затруднительных случаях отвод должен касаться только коклюшного компонента, тогда как полиомиелитная вакцина вместе с АДС-анатоксином должны быть введены на первом году жизни. С учетом опасности коклюша для таких больных в условиях повышенного риска заражения (например, проживание в общежитии и т. д.) отвод от АКДС следует проводить по особенно строгим показаниям.

Психические заболевания не являются противопоказанием для вакцинации. Ее проводят в период ремиссии на фоне назначения или продолжения противорецидивной терапии нейролептиками, психотропными, седативными и другими препаратами.

Болезни свертывающей системы крови. Противопоказаний к вакцинации лиц с гемофилией нет, нужна осторожность при парентеральном введении вакцин из-за опасности кровотечения: внутримышечный способ введения следует заменить на подкожный. Детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой следует прививать АДС-М и живыми вакцинами в период стойкой ремиссии.

Прививки против холеры и желтой лихорадки могут сопровождаться понижением свертываемости крови, их следует применять с осторожностью у лиц, получающих антикоагулянты.

Сердечно-сосудистые заболевания. Вакцинацию следует проводить в период ремиссии по достижении минимальной степени гемодинамических нарушений. Вакцинируют также лиц с врожденными пороками сердца, аритмиями, в т.ч. на фоне длительного лечения.

Больные ревмокардитом могут давать обострение на введение дифтерийного анатоксина. Поскольку этот эффект зависит от дозы, используются препараты с его низким содержанием, например АДС-М. Препарат вводится в стадии ремиссии.

Для всех детей с сердечной патологией настоятельно необходима прививка от кори, а также от гриппа и пневмококковой инфекции.

Хронический гепатит. Больные хроническим гепатитом, в т.ч. с начинающимся циррозом печени, могут быть привиты с период ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз.

Муковисцидоз. Вакцинация этих больных проводится по полной программе, хотя и может быть затруднена частыми обострениями, безопасна и вполне оправдана, т.к. эти больные очень тяжело переносят корь и коклюш.

Хронические болезни почек. Лиц с хронической инфекцией мочевых путей, в т.ч. с пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом, прививают в период полной ремиссии. Если больной находился на иммуносупрессивной терапии, живые вакцины вводят не ранее 6 мес после ее окончания.

Эндокринная патология. Эндокринная патология не является противопоказанием для проведения прививок при условии адекватной компенсации утраченных функций (с помощью инсулина при диабете, стероидов при надпочечниковой недостаточности и т.д.). Вакцинация проводится на фоне базисного лечения.

Оперативные вмешательства. Иммунизация при оперативных вмешательствах проводится не ранее, чем через 3—4 недели после операции. В случае предстоящей плановой операции прививки следует проводить не позже, чем за 1 месяц до операции.

Другая патология. Не являются противопоказаниями также врожденные пороки развития, дисбактериоз, проведение гомеопатического лечения, поддерживающей терапии при хронических заболеваниях. Не могут также служить поводом для отвода от прививок указания в анамнезе на перенесенные тяжелые заболевания (сепсис, желтуху новорожденных и т.д.) и наличие патологии у родственников (эпилепсия, аллергия, осложнения вакцинации, внезапная смерть и т.д.).

Синдром увеличения размеров вилочковой железы не является поводом для отвода от профилактических прививок. У детей с таким синдромом часто имеются сопутствующие заболевания нервной системы и аллергические состояния, поэтому целесообразно провести соответствующую терапию до вакцинации.

Дети и взрослые, вакцинация которых должна быть отсрочена по времени, либо проведена на фоне соответствующего лечения, не считаются «отведенными» от вакцинации. Все они должны включаться в списки подлежащих вакцинации с указанием вероятного срока ее проведения и необходимых при этом условий. Подготовка к вакцинации таких лиц состоит прежде всего в проведении полноценного лечения основного заболевания и подавлении остаточной активности процесса в период ремиссии.

Иммунодефицитные состояния. К иммунодефицитным состояниям относятся первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефи-

циты, нарушения иммунной системы при лимфопролиферативных и некоторых онкологических заболеваниях, лекарственная иммуносупрессия (применение антиметаболитов, цитостатиков, иммуносупрессоров, кортикостероидов), ВИЧ-инфекция, аспления (врожденная или после удаления селезенки).

Первичные иммунодефицитные состояния являются наследственными заболеваниями, проявления которых может происходить через разные сроки после рождения. Значительная часть этих детей вакцинируется в общем порядке.

Возникновение остита или генерализованного заболевания после вакцинации БЦЖ позволяет заподозрить комбинированный иммунодефицит или хроническую гранулематозную болезнь. Развитие вакциноассоциированного полиомиелита после полиомиелитной вакцины характерно для гуморальных иммунодефицитов. Данные осложнения наблюдаются крайне редко в связи с тем, что первичные клеточные и комбинированные иммунодефициты встречаются не чаще, чем 1 случай на 1—3 млн новорожденных. У детей с гипогаммаглобулинемией и дефицитом продукции антител введение убитых вакцин и анатоксинов может не сопровождаться выработкой достаточно напряженного иммунитета.

Вопрос о допустимости вакцинации больного с первичным иммунодефицитом возникает в том случае, если диагноз заболевания уже поставлен. Обычно это имеет место при раннем проявлении иммунодефицита. Детей с первичным иммунодефицитом нельзя прививать живыми вакцинами (БЦЖ, живой полиомиелитной, коревой, паротитной, краснушной, против желтой лихорадки). Их вакцинируют инаktivированными вакцинами и анатоксинами (АКДС, инаktivированная полиомиелитная вакцина и др.). Защиту этих детей от кори и других инфекций, для предупреждения которых используются живые вакцины, обеспечивают введением иммуноглобулина. При вакцинации других детей в семье больного иммунодефицитом живую полиомиелитную вакцину заменяют на инаktivированную.

Детей первого года с затянувшейся младенческой гипогаммаглобулинемией (поздний иммунологический старт) прививают убитыми вакцинами. После достижения нормальных уровней иммуноглобулинов вакцинируют от кори и паротита.

Вторичные иммунодефициты чаще всего развиваются в результате применения массивной иммуносупрессивной терапии у больных лейкозами, лимфогранулематозом, злокачественными опухолями или после удаления селезенки.

Вакцинация этих больных в активном периоде противопоказана. По наступлении ремиссии вакцинацию проводят инаktivированными вакцинами. Живые вакцины вводят через 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии. При необходимости защита от инфекций проводится введением иммуноглобулина.

Иммуносупрессивная терапия широко применяется для лечения онкологических и ряда других (гломерулонефрит, волчанка и т. д.) заболеваний. Реципиенты трансплантированных органов обычно находятся на постоянной лекарственной иммуносупрессии.

Вакцинация таких детей проводится в периоде выхода в ремиссию. Введение положенных им по возрасту убитых вакцин не противопоказано. Живые вакцины вводят через 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии, и ни в коем случае не ранее, чем через 3 мес. Исключение составляет вакцина против

ветряной оспы — опоясывающего лишая, которую в ряде стран используют для защиты именно этих больных от данной, часто летальной для них, инфекции.

Дети с лейкозом могут получить живую вакцину в периоде ремиссии через 3—6 мес после полного прекращения иммуносупрессивной терапии. Больных лимфогранулематозом в случае предстоящего курса терапии вакцинируют за 10—15 дней до его начала или через 3 мес и более после его окончания. Инактивированную гриппозную вакцину вводят не ранее, чем через 4 недели после окончания терапии (при числе лимфоцитов более 1000 в 1 мкл).

Для детей после трансплантации костного мозга обязателен курс вакцинации убитыми вакцинами (прежние вакцинации считаются утраченными), вопрос о живых вакцинах решается индивидуально.

Кортикостероидная терапия приводит к временной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз препаратов в течение длительного времени. Лица, получающие низкие и средние дозы стероидов, могут быть вакцинированы живыми вакцинами.

Безосновательно также отводить от вакцинации детей с нехарактерными для первичных иммунодефицитов или ВИЧ-инфекции отклонениями иммунологических параметров (уровня иммуноглобулинов, числа Т-клеток и их субпопуляций) от нормы. Необоснованы и требования об обязательной подготовке этих детей к вакцинации (обычно с помощью адаптогенов и аналогичных средств). Таким детям не вводят живые вакцины, но убитые вакцины им не противопоказаны. Вместе с тем иммунизация таких детей не всегда эффективна, недостаточность иммунного ответа зависит от характера и глубины дефектов при иммунодефицитных состояниях.

ВИЧ-инфекция. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции присоединяются бактериальные, вирусные, грибковые и онкологические заболевания (саркома Капоши, первичная лимфома и пр.). ВИЧ-инфицированные лица относятся к группе людей высокого и постоянного риска заражения, в связи с этим крайне важной является правильная и своевременная специфическая профилактика возможных сопутствующих инфекций.

При иммунизации ВИЧ-инфицированных лиц любыми вакцинами соблюдаются все противопоказания, существующие для здоровых людей. Кроме того, имеется ряд дополнительных требований. ВИЧ-инфицированных детей не иммунизируют БЦЖ вакциной и вакциной против желтой лихорадки, другие живые вакцины вводятся при наличии высокой степени риска заражения. Широко используется замена живых вакцин на альтернативные химические вакцины (инактивированную полиомиелитную вакцину, бесклеточную коклюшную вакцину и др.). В поствакцинальном периоде проводятся дополнительные мероприятия: патронаж, госпитализация и пр. У детей с прогрессирующим течением заболевания наблюдается уменьшение концентрации циркулирующих антител. В случае прямого контакта с инфекционным больным ВИЧ-инфицированным рекомендуется введение иммуноглобулина и антибактериальная химиотерапия.

Помимо АКДС, ИПВ и гепатитной В вакцин ВИЧ-инфицированным детям рекомендуется вакцинация гемофильной b вакциной (с возраста 3 месяца), гриппозной субъединичной или сплит-вакциной (с возраста 6 месяцев) и пневмококковой вакциной (после 2 лет).

Ввиду возможного снижения иммунного ответа у этой категории вакцинируемых рекомендуется контролировать результаты иммунизации путем определения титров соответствующих антител.

Не может служить поводом для отказа от вакцинации выявление у ребенка без соответствующей клинической картины отклонений показателей иммунного статуса, не достигающих уровней, характерных для конкретного иммунодефицита. Нерезкое снижение уровней иммуноглобулинов, изменения в соотношении субпопуляций лимфоцитов, численности Т-клеток и т.д. закономерно возникают при различных заболеваниях и состояниях.

Дети, не имеющие клинических проявлений иммунодефицитных состояний, должны прививаться на общих основаниях.

33.4. Совместимость вакцин, иммуноглобулинов и препаратов крови человека

При парентеральном одновременном применении вакцин их смешивание не допускается и вакцины должны вводиться разными шприцами в разные участки тела в дозах, предусмотренных инструкциями по применению.

По эпидпоказаниям допускается одновременная иммунизация:

- вакцинами против дифтерии и менингококковой инфекции;
- вакциной брюшнотифозной полисахаридной из Ви-антигена и АДС-М (АД-М, АС) анатоксином;
- вакциной туляреминой живой и вакциной чумной живой;
- вакциной туляреминой живой и вакциной бруцеллезной живой;
- вакциной Ку-лихорадки живой и вакциной бруцеллезной живой.

Возможность одновременной иммунизации зарубежными вакцинами, зарегистрированными в России, определяется инструкциями по их применению.

В таблице 42 указаны интервалы между введением препаратов крови и иммунизацией живыми вакцинами против кори, паротита и краснухи.

Таблица 42

Сроки введения живых вакцин после применения препаратов крови

Препараты крови	Доза	Интервал (до введения вакцин)
Иммуноглобулин для профилактики		
— гепатитов А и В, столбняка	1 доза	3 мес
— кори (3,0 мл)	2 дозы	5 мес
— бешенства	12,5 Ед/кг	6 мес
Отмытые эритроциты	10 мл/кг	0
Эритроцитарная масса	10 мл/кг	3—5 мес
Цельная кровь	10 мл/кг	6 мес
Плазма, тромбоцитарная масса	10 мл/кг	7 мес
Иммуноглобулин для внутривенного введения	300—400 мг/кг	8 мес
	750 мг/кг	9 мес
	1000 мг/кг	10 мес
	>1500 мг/кг	11 мес

После вакцинации против кори и паротита иммуноглобулин следует вводить не ранее, чем через 2 недели; в случае необходимости применение иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию против кори и эпидемического паротита следует повторить, но не ранее 2 мес.

Указанные выше положения не распространяются на вакцину живую полиомиелитную (антитела не подавляют ее размножение в кишечнике) и против желтой лихорадки (антитела к вирусу у населения Российской Федерации практически отсутствуют), инаktivированные вирусные, а также бактериальные вакцины. Все эти препараты могут быть применены в любые временные интервалы, до и после инъекции иммуноглобулина, в том числе одновременно с ним. В определенных случаях иммуноглобулин показано вводить вместе с вакцинами против бешенства, столбняка и гепатита В.

34. ВАКЦИНЫ БУДУЩЕГО

Различают несколько поколений вакцин. К препаратам первого поколения относятся вакцины, основу которых составляют живые ослабленные или убитые (инактивированные) вакцины. Это корпускулярные вакцины. Препаратами второго поколения являются вакцины, состоящие из отдельных фракций возбудителей или их продуктов. К ним относятся так называемые химические вакцины и анатоксины. Третье поколение препаратов составляют рекомбинантные векторные вакцины. Наконец, к вакцинам четвертого поколения, еще не внедренным в практику здравоохранения, относятся пептидные синтетические, антиидиотипические вакцины, вакцины из ДНК, вакцины, содержащие продукты генов ГКГ и полученные на трансгенных растениях.

Долгосрочные планы разработки новых вакцин, как правило, не осуществляются в полном объеме. Многие кандидаты в вакцины не выдерживают лабораторных и клинических испытаний. За 1—2 года мировая медицинская практика приобретает по одной новой вакцине, не считая различные варианты усовершенствованных вакцин.

Современная вакцинология основывается на изучении клеточных и молекулярных механизмов развития иммунитета, на использовании точных параметров структуры антигенов и кодирующих их генов, на применении компьютерного анализа при подборе потенциальных эпитопов и расчете интенсивности иммунного ответа.

34.1. Новые вакцины ближайшего будущего

В ближайшие годы следует ожидать появление российской вакцины для профилактики краснухи, комплексной вакцины против кори, паротита и краснухи, бесклеточной коклюшной вакцины, а также вакцин для профилактики цитомегаловирусной инфекции, гемофильной и пневмококковой инфекций. Имеется необходимость в разработке хламидийной вакцины и вакцины против *Helicobacter pylori*, в создании эффективных вакцин для профилактики грибковых и паразитарных болезней, диарейных заболеваний, вызванных ротавирусами, шигеллами, энтеротоксигенными *E. coli*, вакцин против респираторного синцитиального вируса и вируса парагриппа.

В мире нет вакцин против онкологических болезней. В основе противоопухолевого иммунитета лежат клеточные реакции, поэтому попытки лечения онкологических больных только с помощью специфических для опухоли антител, как правило, не приносят успеха. В экспериментальных условиях постоянно испытываются различные варианты вакцин (вакцины, рестриктированные по антигенам гистосовместимости, ДНК-вакцины и пр.). Наиболее перспективными считаются молекулярно-генетические вакцины, содержащие гены, контролирующие

синтез ассоциированных с опухолью антигенов, костимулирующих факторов и цитокинов. Такие вакцины проходят испытания в клинике, предварительные данные свидетельствуют о возможности индукции гуморального и клеточного иммунитета.

Следует подчеркивать тесную связь между инфекционными, прежде всего вирусными, заболеваниями и онкологическими болезнями, между вирусами гепатита В и С и первичным раком печени, между вирусом герпеса (серотип 2) и раком шейки матки. Иммунизация против инфекций, вызванных этими вирусами, является одновременно профилактикой онкологических заболеваний.

Вакцины против СПИДа. После регистрации первых случаев СПИДа прошло всего 20 лет, за это время от СПИДа погибло 22 млн человек. Человечеству грозит тотальное заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Благодаря скорости и широте распространения, бурному развитию в финальной стадии с неминуемым летальным исходом, ВИЧ-инфекция получила название «чума XX века». Сейчас в мире насчитывается 40 млн человек, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом.

В 1989 году в нашей стране была создана специализированная служба по профилактике и борьбе с ВИЧ-инфекцией, включающая центральные, региональные, территориальные центры борьбы со СПИДом, диагностические лаборатории и кабинеты анонимного обследования. Принятый закон о профилактике СПИДа и разработанная целевая программа «Анти-СПИД/ВИЧ» направлена прежде всего на прерывание механизмов передачи ВИЧ-инфекции.

СПИД является одной из немногих инфекций, повреждающих иммунную систему, и единственным заболеванием с избирательным поражением CD4-хелперов. Кроме Т-лимфоцитов клетками-мишенями для вируса СПИДа являются некоторые субпопуляции В-клеток, макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, М-клетки, клетки микроглии. При ВИЧ-инфекции возникает истощение иммунной системы с нарушением иммунного надзора за возникновением сопутствующих болезней, при которых состояние иммунной системы имеет первостепенное значение. До сих пор не установлено соотношение гуморальных и клеточных факторов, участвующих в формировании иммунитета против СПИДа.

В отдельных странах циркулируют разные виды вируса СПИДа. Всего насчитывается 10 видов, отличающихся друг от друга по генотипам и антигенному составу. У вируса, вызывающего СПИД, существуют два основных вида антигенов (gp 41 и gp 120). Антиген gp41 находится глубоко в мембране вируса, другой (gp 120) располагается на поверхности вируса, прикрывая антиген gp41.

При создании вакцин против СПИДа испробованы многочисленные антигены: инактивированные вирусы, субъединичные антигены, белки gp 120 и gp 160, рекомбинантные антигены на основе вируса осповакцины, аденовирусы, синтезирующие одновременно несколько антигенов ВИЧ и пр.

В эксперименте на животных не удастся получить надежный иммунитет к вирусу иммунодефицита с помощью вакцин. Они обеспечивают защиту только части животных, уменьшая вирусемию и удлиняя интервал между заражением и развитием заболевания. В испытаниях на обезьянах и исследованиях на людях обнаружено появление нейтрализующих антител, а в некоторых случаях выра-

ботка цитотоксических клеток, специфичных для ВИЧ. Необходим, вероятно, целый комплекс различных антигенных детерминант, обеспечивающих развитие стойкого гуморального и клеточного иммунитета против СПИДа. По-прежнему нет хорошей модели для испытания вакцин против СПИДа.

Вакцины против ВИЧ-инфекции разрабатываются во многих странах. Два десятка вакцин находятся на разных стадиях клинических испытаний. Среди них: белковые вакцины на основе gp 120, ДНК-вакцины, рекомбинантные вакцины, вакцины с использованием вирусных и бактериальных векторов (вирус оспы канарейки, сальмонеллы и др.). Вируснейтрализующие антитела образуются преимущественно на белковые/пептидные вакцины, а клеточный иммунитет — на векторные и ДНК-вакцины. Первые российские варианты вакцин против СПИДа представлены для проведения первой фазы испытаний.

Вакцины против ВИЧ-инфекции должны быть направлены на профилактику, лечение заболевания и прекращение передачи вируса между людьми. К сожалению еще не разработаны международные требования к таким вакцинам, хотя сейчас существует много неясных и трудных вопросов, особенно в области возможных механизмов действия вакцин, стандартизации и контроля вакцин при их доклинических и клинических испытаниях.

Возможно первые вакцины против ВИЧ-инфекции будут вызывать только эффект стерилизации с освобождением организма от вируса. Кроме того профилактическая эффективность вакцин против ВИЧ-инфекции может оказаться низкой (40—60%), но несмотря на это такие вакцины могут быть зарегистрированы.

При создании и проверке вакцин необходимо учитывать субтипы вирусов, циркулирующих в стране, иметь стандартные методы оценки свойств вакцин, особенно их иммуногенной активности, стандартные и высокочувствительные методы диагностики (ПЦР и др.). Главным преимуществом кандидатов в вакцины против СПИДа будет их способность вызывать клеточный иммунный ответ и мукозальный иммунитет.

При клинических испытаниях вакцин следует:

- определять у вакцинированных людей уровень CD4 лимфоцитов, который является хорошим прогностическим признаком;
- исследовать персистенцию вируса у пациентов, участвующих в испытаниях,
- использовать не менее двух методов определения антител, прежде всего метод обнаружения вируснейтрализующих антител;
- оценивать уровень клеточного иммунитета, например, по количеству цитотоксических CD8 Т-лимфоцитов.

Для борьбы со СПИДом и сопутствующими заболеваниями исключительное значение имеет повышение уровня профессиональных знаний у врачей всех специальностей и правильное проведение мероприятий по профилактике заболеваний, усугубляющих развитие СПИДа. Гарантией успешной борьбы со СПИДом является строгое соблюдение всех рекомендаций и нормативных документов, посвященных профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции.

Вакцина против малярии крайне необходима, особенно для южных регионов африканского континента. В мире ежегодно регистрируется 300 млн случаев

малярии и 1 млн смертельных исходов от этого заболевания. На трех стадиях испытаний находятся несколько вариантов вакцины против малярии, включая ДНК-вакцину. Любая из этих вакцин будет принята, если ее эффективность будет составлять хотя бы 50%.

Респираторный синтициальный вирус поражает нижние отделы дыхательного тракта и часто вызывает пневмонии и бронхиолиты. Ежегодно болеет 64 млн детей, из них 160 тыс. случаев заканчивается летальным исходом. Вакцина, приготовленная из убитых формалином вирусов, оказалась неэффективной. Более того, при контакте с живым вирусом у вакцинированных людей развивались более тяжелые формы болезни по сравнению с заболеваниями у непривитых лиц. Предполагается, что профилактической эффективностью могут обладать живые аттенуированные вакцины.

Расширение сферы обитания комаров-переносчиков **вируса геморрагической лихорадки денге** сопровождается увеличением заболеваемости лихорадкой. В настоящее время эта инфекция распространена в более чем 100 странах, в мире ежегодно насчитывается около 50 млн случаев лихорадки денге, летальные исходы заболевания регистрируются редко. Разрабатываются различные виды вакцин: аттенуированные, рекомбинантные, субъединичные, ДНК-вакцины. Появление вакцины на рынке ожидается через 7—10 лет.

Диарея, вызываемая энтеротоксигенными штаммами E. coli, является причиной гибели 2 млн людей ежегодно. Предпринимаются попытки разработать антидиарейную моновакцину и комбинированную векторную вакцину, направленную одновременно против E. coli и шигелл.

От **ротавирусной диареи** погибает ежегодно 500—600 тыс. людей. В развивающихся странах ротавирус является причиной смертельных исходов у четвертой части детей, больных диареей. Во многих странах разрабатываются вакцины против ротавирусной инфекции на основе аттенуированных штаммов вируса для перорального введения.

В мире 91 млн людей инфицированы **возбудителями дизентерии**, ежегодно от дизентерии умирают 605 тыс. людей. Среди разрабатываемых вакцин наиболее эффективными считаются те, которые содержат много субтипов возбудителей дизентерии.

Имеется необходимость в разработке и внедрении в практику вакцин против паразитов, вызывающих **лейшманиоз** и **шистосомоз**. Лейшманиозом страдают в мире 12 млн человек, ежегодно регистрируется 41 тыс. смертельных случаев от этого заболевания. В отношении шистосомоза эти цифры составляют соответственно 200 млн и 11 тыс. Несколько вариантов вакцин против этих заболеваний находятся на разных стадиях испытаний.

По частоте возникновения **рак шейки матки, вызываемый вирусом папилломатоза**, стоит на третьем месте после рака груди и прямой кишки. 630 млн людей заражены вирусом папилломатоза, ежегодно возникает около 500 тыс. новых случаев заболевания, количество летальных исходов составляет 280 тыс. в год. Разрабатывается несколько вариантов лечебных и профилактических вакцин, большинство из которых составляют рекомбинантные вакцины.

34.2. Новые комбинированные вакцины

В практике здравоохранения имеется два десятка комбинированных вакцин. Их можно разделить на две группы. Комбинированная вакцина первой группы содержит антигены вакцинных штаммов разных возбудителей, вакцина второй группы состоит из антигенов разных серотипов одного и того же возбудителя. К первой группе комбинированных вакцин относятся АКДС-вакцина, дивакцина (корь, паротит), тривакцина (корь, паротит, краснуха), вакцина против гепатитов А и В и более сложные вакцины (АКДС-вакцина+инактивированная вакцина против полиомиелита, АКДС-вакцина+вакцина против гепатита В и др.). Вторую группу комбинированных вакцин составляют трехвалентная полиомиелитная вакцина, менингококковые вакцины из 2—4 серотипов менингококка, пневмококковая вакцина из 23 серотипов пневмококка, комплексные вакцины из условно патогенных микроорганизмов и пр.

Разработка новых комплексных вакцин имеет важное значение для решения медицинских, социальных и экономических проблем вакцинопрофилактики. Число новых комбинированных вакцин, применяемых для профилактики инфекционных болезней, быстро увеличивается. Лишь за 5 последних лет мировая вакцинопрофилактика приобрела около десятка новых комплексных вакцин, состоящих из различных комбинаций АКДС-вакцин, вакцин против гепатита А, В, полиомиелита, гемофильной и менингококковой инфекций. Некоторые из предложенных комплексных вакцин содержат антигены, обеспечивающие развитие иммунитета к 5—6 видам инфекций. Наиболее сложные комплексные вакцины представляют собой сочетание АКДС с инактивированной поливакциной и вакцинами против инфекций, вызываемых вирусом гепатита В и гемофильной палочкой типа b. Создание многокомпонентных вакцин способствует:

- упрощению календаря прививок и сокращению числа прививок;
- уменьшению частоты возникновения побочных реакций и поствакцинальных осложнений;
- сокращению числа амбулаторных приемов и вызовов;
- сокращению расходов на упаковки, ампулы, шприцы и др.,
- решению этических проблем, связанных с необходимостью многократного введения вакцин.

На основании многолетних исследований комплексных вакцин можно сформулировать основные положения по конструированию и свойствам таких вакцин.

1. Комплексные вакцины могут быть получены при многих сочетаниях однотипных и разнотипных моновакцин (живых, убитых, химических и пр.). Наиболее совместимыми и эффективными являются вакцины, сходные по физико-химическим свойствам, например белковые, полисахаридные, живые вирусные вакцины и др.
2. Теоретически количество компонентов в ассоциированных вакцинах может быть неограниченным.
3. «Сильные» в иммунологическом отношении антигены могут угнетать активность «слабых» антигенов. Это зависит не от числа антигенов, а от их свойств. При введении комплексных препаратов может происходить запаз-

дывание и быстрое угасание иммунного ответа на отдельные компоненты по сравнению с ответом на моновакцины.

4. Дозы «слабых» антигенов в вакцине должны быть выше по сравнению с дозами других компонентов. Возможен и другой подход, который заключается в снижении доз «сильных» антигенов с максимального уровня до уровня среднеэффективных доз.
5. В некоторых случаях наблюдается феномен синергии, когда один компонент вакцины стимулирует активность другого антигенного компонента.
6. Иммунизация комплексной вакциной не влияет существенно на интенсивность иммунного ответа при введении других вакцин при условии соблюдения определенного промежутка времени после вакцинации комплексным препаратом.
7. Побочная реакция организма на ассоциированную вакцину не является простой суммой реакций на моновакцины. Реактогенность комплексной вакцины может быть равной, несколько выше или ниже реактогенности отдельных вакцин.

Таким образом, существующая теоретическая база и накопленный опыт позволяет ожидать появления сложных вакцин из многих видов антигенов, среди которых могут быть традиционные комплексные вакцины в сочетании с антигенами гемофильной палочки типа b, респираторно-синтициального, парагриппозного вирусов, микобактерий туберкулеза, менингококков, пневмококков и других возбудителей инфекций.

Вместе с тем, первичный энтузиазм в создании сложных вакцин несколько остыл. В разработке и применении многокомпонентных вакцин имеются трудности, среди которых можно отметить следующие:

- возможность конкуренции и интерференции антигенных компонентов вакцины;
- физико-химическая несовместимость некоторых антигенов, стабилизаторов, консервантов, адъювантов и других составных частей вакцины;
- недостаточная стабильность сложных комбинаций из антигенов;
- различная длительность приобретенного иммунитета к отдельным компонентам комплексной вакцины, что препятствует определению оптимального интервала между повторными введениями комбинированной вакцины;
- экспериментальные разработки и клинические испытания комплексных вакцин являются трудоемкими, длительными и дорогостоящими процессами;
- лабораторный контроль комплексных вакцин сложнее, чем контроль моновакцин. Возможны большие материальные потери в случае производственного или рекламационного брака одного из компонентов сложной вакцины;
- не все комплексные вакцины пригодны для любой страны. Особенности эпидемиологической ситуации в отдельных странах требуют применения особых сочетаний моновакцин. Свои комбинации моновакцин нужны для вакцинации отдельных возрастных контингентов населения и групп риска.

Технические, экономические и другие трудности в создании вакцин будут ограничивать дальнейшее увеличение количества антигенных компонентов в вакцинах и числа комплексных вакцин. Для создания комплексных вакцин будут

широко использоваться новые технологии, в первую очередь генные технологии и генная вакцинация.

Перспективным направлением является разработка своеобразных комбинированных вакцин, содержащих нужные антигены и различные цитокины, которые являются естественными регуляторами иммунного ответа. Такие вакцины могут быть получены не только путем простого смешивания компонентов, но и с помощью генной инженерии (живые векторные вакцины, рекомбинантные, растительные вакцины и пр.).

34.3. Мукозальные и накожные вакцины

Такие вакцины вводятся через естественные пути проникновения инфекционных агентов в организм. Кожа и слизистые отличаются богатым содержанием клеток, принимающих участие в фагоцитозе, переработке антигенного материала и представлении антигена Т-клеткам. Хорошо развитая сеть лимфатических сосудов и региональных лимфатических узлов обеспечивают быстрое формирование иммунитета.

К мукозальным вакцинам относятся энтеральные вакцины, разработка которых идет по трем направлениям: использование *reg os* обычных вакцин, применяемых парентерально, конструирование специальных вакцин и использование адъювантов или носителей.

Одним из подходов создания новых вакцин заключается в разработке средств, препятствующих колонизации возбудителей инфекционных заболеваний на поверхности слизистых оболочек. Основу таких вакцин может составить белок-адгезин, который находится на концах пилей, специальных волосков, с помощью которых бактерии прикрепляются к поверхности слизистой. Введение такого адгезина сопровождается образованием антител, которые препятствуют колонизации бактерий и развитию инфекционного процесса. Такой же эффект наблюдается при введении готовых антител.

Эффективность оральной холерной вакцины зависит от иммуногенных свойств холерного токсина (СТ), его нетоксической пентамерной субъединицы (СТ-В). СТ-В имеет перекрестные антигенные свойства с термолабильным токсином (LT-В) энтеротоксигенных *E. Coli*. Иммунологическая активность СТ-В и LT-В объясняется их способностью связываться с рецепторами поверхности слизистой оболочки. На основе этих субъединиц разрабатываются вакцины для профилактики холеры и диареи, вызванной токсигенными штаммами *E. coli*.

Вместе с тем, субъединицы можно использовать как носители и средство доставки других видов антигенов. Принцип создания таких мукозальных вакцин заключается в связывании (химически или генетически) антигенов или их пептидов с СТ-В или LT-В. Сам антиген (или его пептид) в чистом виде при оральном способе введения может и не работать, но его конъюгат с носителем вызывает сильную иммунную реакцию не только на участке его введения, но на других территориях слизистой (верхние дыхательные пути, урогенитальный тракт и пр.) и в лимфоидной ткани, не связанной непосредственно со слизистой.

Механизм действия субъединиц токсина не известен. Они способствуют транс-мукозному транспортированию антигена, стимулируют процессы расщепления и распознавания антигена, обеспечивая тем самым интенсивный синтез специфических IgA и IgG.

В практике здравоохранения применяются две вакцины, которые могут быть отнесены к разряду мукозальных: живая полиомиелитная вакцина, вводимая *per os*, и живая гриппозная вакцина, вводимая интраназально. В эксперименте на животных испытаны с положительным результатом мукозальные вакцины с антигенами пневмококка, вируса простого герпеса, гриппа, вируса Sendai. Вакцины вызывали интенсивное образование IgA антител, которые обнаруживались не только в секрете слизистой, но и в сыворотке крови.

Перспективным направлением в создании мукозальных вакцин является использование живых векторных вакцин на основе *Salmonella tythimurium*, которые вызывают не только гуморальный, но и клеточный иммунитет.

Особую группу составляют вакцины, предназначенные для транскутанной иммунизации. Ее можно осуществить с помощью накожной аппликации пластыря, содержащего антиген. Антиген проникает через кожу в течение 15 минут после аппликации и вызывает образование антител против многих возбудителей инфекционных заболеваний: холеры, столбняка, дифтерии, гриппа, бешенства и др.

Известно, что оральное введение антигена является эффективным способом получения толерантности к различного вида антигенам и гаптенам, особенно к тем, которые вызывают клеточные иммунные реакции. На этом основании сделаны попытки создания мукозальных вакцин для предупреждения и подавления воспалительных реакций, ГЗТ, аутоиммунных поражений. Показана возможность получения таких «вакцин» при взаимодействии СТ-В с основным белком миелина, инсулином, коллагеном П и тимоцитами. «Вакцины» предотвращали развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита, аутоиммунного диабета, артрита и реакции отторжения трансплантата. Таким образом, мукозальные вакцины индуцируют активную продукцию антител, особенно класса IgA, но способны подавлять клеточные реакции, что можно использовать для подавления аллергических, аутоиммунных поражений и феномена отторжения пересаженной ткани.

При интраназальной вакцинации людей рекомбинантным СТ-В в секретах слизистых и сыворотке крови появляются IgA и IgG антитела в высоких титрах. На большие дозы антигена могут возникать побочные явления: профузное выделение секрета из носа, зуд, чихание.

34.4. Микрокапсулированные вакцины

Для получения таких вакцин используются биodeградирующие микросферы, которые с одной стороны предохраняют антиген от вредного влияния окружающей среды, а с другой стороны распадаются и освобождают антиген в заданное время.

Микрокапсулы состоят из нетоксичных неантигенных полимеров лактида или гликолида или их сополимеров. Микросферы могут быть разной величины, максимальный диаметр обычно не превышает 10 микрон. Вакцины можно вводить любым способом (парентерально, орально, интраназально и пр.).

В экспериментальных условиях испытано несколько десятков таких вакцин. С помощью микросфер можно проводить комплексную вакцинацию против нескольких инфекций одновременно: каждая капсула может содержать несколько антигенов, а для иммунизации можно брать смесь различных микрокапсул. Таким образом, микрокапсулирование позволяет значительно сократить количество инъекций при вакцинации. Кроме того, сами микрокапсулы обладают выраженным адьювантным действием. Это позволяет уменьшить дозы вводимых антигенов.

Требуют дальнейшего исследования вопросы стабилизации микрокапсулированных вакцин и утилизации деградирующих полимеров и возможности использования непарентеральных способов иммунизации.

34.5. Генноинженерные вакцины

Рекомбинантная технология совершила прорыв в создании принципиально новых вакцин. Принцип создания генноинженерных вакцин заключается в том, что в геном живых аттенуированных вирусов, бактерий, дрожжей или клеток эукариотов встраивается ген, кодирующий образование протективного антигена того возбудителя, против которого будет направлена вакцина.

В качестве вакцин используются сами модифицированные микроорганизмы или протективный антиген, образующийся при их культивировании в условиях *in vitro*. В первом случае иммунный ответ направлен не только против продуктов встроенного гена, но и на носитель вектора.

Примером рекомбинантной вакцины, состоящей из готового антигена, является вакцина против гепатита В, а примером векторных вакцин, антигены которых образуются *in vivo*, является антирабическая вакцина. Она получена на основе осповакцины и нашла широкое применение в профилактике бешенства среди диких животных с помощью приманки, содержащей эту вакцину.

Для создания векторных живых вирусных вакцин используют аттенуированный ДНК-содержащий вирус, в геном которого встраивается необходимый предварительно клонированный ген. Вирус, носитель вектора, активно размножается, а продукт встроенного гена обеспечивает формирование иммунитета. Вектор может содержать несколько встроенных генов, отвечающих за экспрессию соответствующих чужеродных антигенов. Экспериментальные векторные вакцины на основе вируса осповакцины получены к ветряной оспе, гриппу А, гепатиту А и В, малярии, простому герпесу. К сожалению, вакцины испытаны преимущественно на животных, которые устойчивы к большинству из этих инфекций.

Рекомбинантный продукт не всегда имеет ту же структуру, что и естественный антиген. Иммуногенность такого продукта может быть сниженной. Естественные вирусные антигены в клетках эукариотов подвергаются гликозилированию, что повышает иммуногенность таких антигенов. В бактериях гликозилирование от-

существует или оно происходит не так, как в клетках высших эукариотов. У низших эукариотов (грибов) посттрансляционные процессы занимают среднее положение.

Разработчик генноинженерной вакцины должен представить данные о стабильности системы экспрессии антигена во время хранения рабочего банка клеток. При наличии изменений в посевной культуре, которые могут сопровождаться перестройкой, делением или вставками нуклеотидов, необходимо определить нуклеотидную последовательность, исследовать пептидные карты и последовательность концевых аминокислот генноинженерного продукта. Использование рестриктазного картирования в сочетании с изучением маркеров, кодируемых вектором (чувствительность к антибиотикам и пр.), могут указать о появлении изменений в структуре вектора.

Принципы создания бактериальных рекомбинантных вакцин аналогичны. Важным этапом является клонирование генов и получение мутантных генов, кодирующих иммуногенные, но не токсические формы антигена. Клонированы гены для дифтерийного и столбнячного токсинов, токсина синегнойной палочки, сибиреязвенного, холерного, коклюшного, шигеллезного токсинов. Предпринимаются попытки получить рекомбинантные вакцины против гонореи и менингококковой инфекции.

В качестве носителя бактериального вектора используется БЦЖ, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella tythimurium*. Кишечная группа возбудителей перспективна для разработки энтеральных вакцин. Живые рекомбинантные вакцины, введенные через рот, имеют короткий период жизни, но способны за этот период вызвать стойкий иммунитет. Возможно создание многокомпонентных вакцин для одномоментной профилактики против нескольких диарейных инфекций. Бактериальные векторные вакцины в отличие от вирусных можно контролировать с помощью антибиотиков. Прошли экспериментальную проверку оральные вакцины против гепатита В и малярии.

В перспективе предполагается использовать векторы, в которые встроены не только гены, контролирующие синтез протективных антигенов, но и гены, кодирующие различные медиаторы иммунного ответа. Получены рекомбинантные штаммы БЦЖ, которые секретируют γ -интерферон, интерлейкины, гранулоцитарно-стимулирующий фактор. Предварительные исследования свидетельствуют о высокой эффективности штаммов в отношении туберкулеза и рака мочевого пузыря. Получать эффективную векторную вакцину на основе бактерий достаточно трудно из-за нестабильности трансфекции генного материала, токсичности чужеродного антигена для бактерий, малого количества экспрессированного антигена.

34.6. Синтетические пептидные вакцины

Идея использования синтетических пептидов в качестве вакцин родилась при изучении клеточных и молекулярных механизмов развития иммунитета, прежде всего исследования начальных этапов развития иммунитета — процессинга антигена в вспомогательных клетках и презентации антигена Т-клеткам.

Вирусные и бактериальные пептиды, образующиеся из персистирующих в клетках возбудителей, взаимодействуют с антигенами гистосовместимости класса I и индуцируют прежде всего цитотоксические CD8 Т-клетки. Экзогенные антигены, попадающие в клетку в составе лизосом, расщепляются до пептидов, которые в комплексе с антигенами гистосовместимости класса II, активируют CD4 Т-хелперы.

В 1974 г. М. Села впервые описал искусственно полученный пептид, вызывающий образование антител к яичному лизоциму. При определенных условиях синтетические пептиды могут обладать такими же иммуногенными свойствами, как и естественные антигены, выделенные из возбудителей инфекционных заболеваний.

Для получения хорошего иммунного ответа необходимо, чтобы синтетический антиген содержал на менее 8 аминокислотных остатков, хотя в структуру антигенной детерминанты могут входить 3—4 аминокислоты. Минимальный молекулярный вес такой детерминанты составляет около 4000 кД.

Получены многочисленные виды искусственных антигенов: линейные полимеры, состоящие из L-аминокислот, разветвленные многоцепочечные сополимеры, конъюгаты различного рода пептидов с аминокислотами гомополимерами.

Синтезированы и испытаны полисахариды, аналогичные естественным антигенам, например, сальмонеллезным полисахаридам. Молекула синтетических вакцин может содержать разнородные эпитопы, которые способны формировать иммунитет к разным видам инфекций.

Экспериментальные синтетические вакцины получены против дифтерии, холеры, стрептококковой инфекции, гепатита В, гриппа, ящура, клещевого энцефалита, против пневмококковой и сальмонеллезной инфекций.

Несмотря на значительные успехи в теоретическом обосновании возможности использования синтетических пептидов для создания вакцин, ни один препарат такого типа не зарегистрирован в международной медицинской практике. Однако есть все основания считать, что синтетические пептиды найдут применение в качестве вакцин.

У синтетических пептидов нет недостатков, характерных для живых вакцин (реверсия патогенных свойств, остаточная вирулентность, неполная инаktivация и т.п.). Синтетические вакцины отличаются высокой степенью стандартности, обладают слабой реактогенностью, они безопасны, с помощью таких вакцин можно избежать развития аутоиммунных процессов при иммунизации, а при использовании доминантных пептидов можно получить вакцины против возбудителей с высокой степенью изменчивости.

ВОЗ одобрила рекомендации по разработке и контролю синтетических пептидных вакцин (1997 г.). Прежде всего должен быть детально отработан метод искусственного синтеза выбранных пептидов и получены доказательства устойчивости такого синтеза. Должны быть идентифицированы отдельные пептиды, определены модифицирующие гликозильные, липидные и другие группировки, охарактеризованы примеси, которые могут быть при синтезе пептидного мономера, описаны методы его очистки. Все контрольные измерения необходимо

производить с использованием референс-препаратов. Следует определить лимиты конечной концентрации всех добавок (консерванты, стабилизаторы и пр.). Консерванты не добавляются в препараты, расфасованные по 1 дозе.

Синтетические пептиды обладают слабой иммуногенностью. Для их стабилизации, доставки к иммунокомпетентным клеткам и стимуляции иммунного ответа необходим носитель или какой-либо другой адъювант (иммуностимулирующий комплекс, микросферы, липосомы и пр.). Носитель не только помогает пептиду, он способен индуцировать ответ на себя, но не должен доминировать над ответом к пептиду и нарушать его специфичность. Необходимо изучить, на какие иммунокомпетентные клетки действует конъюгат пептида с носителем.

На стадии конъюгирования пептида с носителем надо следить за постоянством весовых соотношений пептида с носителем, которые не должны колебаться от серии к серии. Носитель должен иметь собственную спецификацию по характеристике его биологических свойств и структуры, включая молекулярные параметры.

При использовании других адъювантов следует описать способ взаимодействия пептида с адъювантом и изучить процесс десорбции пептида с адъюванта в течение срока годности препарата.

Конъюгирование и полимеризация, необходимые для получения вакцин, не должны вызывать побочных реакций у экспериментных животных и человека. Образующиеся антитела должны быть проверены на перекрестные реакции с антигенами из различных тканей человека.

Все химические и биологические реагенты, используемые в процессе получения вакцины, должны удовлетворять требованиям международной или национальной фармакопеи. Доклиническая фаза изучения пептидных вакцин должна включать биологические, биохимические, иммунологические, токсикологические, гистопатологические исследования, испытания разных доз и схем введения препарата, получение доказательств его стабильности и безвредности. В рамках рутинного контроля определяются пирогенность, стерильность, иммуногенность и другие параметры безопасности и активности вакцин.

34.7. ДНК-вакцины

В настоящее время интенсивно разрабатываются вакцины из плазмидных ДНК, кодирующих протективные антигены возбудителей инфекционных болезней. Такая ДНК, введенная животному, проникает в ядро клетки, длительное время существует вне хромосом без репликации, транскрибируется и экспрессирует соответствующие антигены, вызывающие в организме привитого формирование иммунитета. ДНК-вакцины сохраняются в организме 3—4 недели. За это время ДНК-вакцина индуцирует Т- и В-клеточный иммунитет, однако многие механизмы развития иммунного ответа на ДНК-вакцины остаются не изученными.

Наиболее распространенным способом введения ДНК-вакцины является внутримышечный, поэтому считается, что ДНК-вакцина проникает в мышечную клетку. Вместе с тем, мышечная клетка слабо экспрессирует продукты генов ГКГ

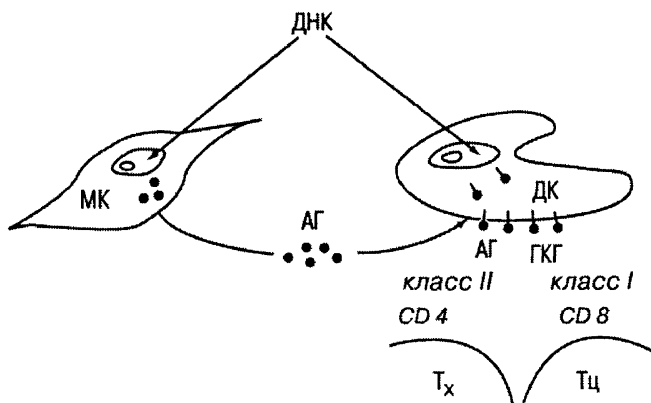


Рис. 13. Механизмы действия ДНК-вакцин.

ДНК — ДНК-вакцина, *АГ* — антиген, *МК* — мышечная клетка, *ДК* — дендритная клетка, *АГ* *ГКГ* — антигены главного комплекса гистосовместимости класса I и II, *Тх* — Т-хелпер и его маркер CD4, *Тц* — цитотоксический Т-лимфоцит и его маркер CD8.

классов I и II, которые необходимы для представления антигена Т-клеткам. Выйдя из мышечной клетки, антиген должен найти вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.), которые обладают сильной антигенпрезентирующей способностью.

Вероятно, ДНК-вакцина может проникать непосредственно в макрофаг или дендритную клетку, в которых существуют хорошие условия для образования комплексов антигена с продуктами генов ГКГ и представления этих комплексов Т-хелперам и цитотоксическим Т-лимфоцитам (рис. 13). Этот процесс может происходить в участке инъекции ДНК-вакцины и в регионарных лимфатических узлах и других лимфоидных органах, куда антиген поступает быстро после его внутримышечного введения.

Для приготовления ДНК-вакцины можно использовать смесь ДНК, которая обеспечивает образование разных антигенов против одной или (теоретически) против нескольких инфекций.

ДНК-вакцины могут быть получены в большом количестве, они стабильны и лишены инфекционных агентов. Перспективным направлением является разработка многокомпонентных вакцин, содержащих две или несколько плазмидных форм, которые кодируют разные антигены, цитокины или другие биологически активные молекулы.

При иммунизации людей обычной рекомбинантной вакциной против гепатита В у определенной части вакцинированных не образуются циркулирующие антитела даже после повторной вакцинации. ДНК-вакцина против гепатита В, введенная в липосомах или в смеси с интерлейкином-2, способна преодолеть такую рефракторность у вакцинированных. Известно также, что вакцины, особенно живые вакцины, вызывают у новорожденных слабый иммунный ответ в

связи с присутствием у них материнских антител. В опытах на новорожденных шимпанзе и мышах показано, что ДНК-вакцины способны индуцировать клеточный иммунитет на фоне материнских антител или антител, введенных извне.

На животных изучены вакцины из ДНК вирусов приобретенного иммунодефицита человека, гриппа, бешенства, лимфоцитарного хориоменингита, гепатитов В и С, простого герпеса, папилломатоза, а также возбудителей малярии, лейшманиоза, туберкулеза. На стадии клинических испытаний находится ДНК-вакцина против малярии, ВИЧ-инфекции, гриппа, гепатита В.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по созданию и контролю ДНК-вакцин (1997) необходимо тщательно отработать процедуру получения и очистки плазмидной ДНК. Особое внимание должно быть уделено примесям РНК, хромосомной ДНК и примесям бактериального происхождения. Должны быть представлены: характеристика плазмидной ДНК, описание источника ее получения, нуклеотидная последовательность гена, кодирующего антиген. В конечном продукте должны быть установлены лимиты концентрации денатурированных и деградированных ДНК. Для установления таких лимитов используют метод иммуноблота и другие чувствительные физико-химические и иммунологические методы с применением высоко аффинных антител против антигенных компонентов.

Проблемы безопасности при разработке вакцин из плазмидной ДНК являются наиболее важными.

1. Прежде всего следует исключить онкогенную опасность. Еще недостаточно изучено, может ли вводимая ДНК встраиваться в геном клетки человека и вызывать мутагенный эффект.
2. Длительная экспрессия антигена может вызывать иммунопатологические реакции. Образование антигена в организме может продолжаться более месяца. Это может привести к развитию различных форм иммуносупрессии и других патологических явлений.
3. Использование генов, кодирующих цитокины или другие костимулирующие молекулы, представляет собой определенный риск. Назначением таких медиаторов, образующихся *in situ* благодаря введению дополнительных плазмидных ДНК, является усиление иммунного ответа к ДНК-вакцине. Вместе с тем, некоторые цитокины в высоких концентрациях могут вызывать различные формы патологии. Например, интенсивное образование провоспалительных цитокинов может спровоцировать длительный воспалительный процесс.
4. Чужеродная ДНК может вызывать образование анти-ДНК-антител, которые в силу перекрестных свойств способны индуцировать различные формы аутоагрессии и иммунопатологии.
5. Сам экспрессированный антиген может обладать побочным биологическим действием.

В доклинических испытаниях при введении ДНК-вакцины животным необходимо изучить распределение плазмидной ДНК, длительность ее присутствия в организме и степень риска интеграции ДНК в геном клетки. В исследованиях на животных и людях следует выяснить возможность образования анти-ДНК-антител и антител к примесям вакцины.

Контроль ДНК-вакцины на производстве должен осуществляться на 3-х уровнях: входной контроль сырья, контроль продукции на разных этапах производства и контроль конечного продукта. Не все методы, применяемые для контроля образцов ДНК-вакцин при их разработке, должны использоваться для контроля серий вакцин. Обязательными являются контроль на идентичность, степень очистки, активность, стерильность, пирогенность. При установленной корреляции результатов контроля вакцины *in vivo* и *in vitro* могут применяться методы *in vitro*, при этом необходимо использовать соответствующие референс-препараты.

Вакцины можно получать не только из ДНК, но и из РНК. Такие вакцины более безопасны в отношении бластогенного эффекта, однако они нестабильны и вызывают кратковременный иммунитет. Производство РНК-вакцины более трудоемкое.

34.8. Антиидиотипические вакцины

Идиотипом называют структуру, характеризующую индивидуальные антигенные свойства V-области молекулы антител и клеточных рецепторов. Антиидиотипические антитела являются «зеркальным отражением» антигена и поэтому способны вызывать образование антител и цитотоксических клеток, реагирующих с антигеном. Идиотипы отличаются от видоспецифических, изотипических и аллотипических маркеров клеточных рецепторов и антител. Идиотипы способны взаимодействовать с антигеном и антиидиотипическими антителами. На этом основана идея создания антиидиотипических вакцин, имитирующих структуру необходимых антигенов.

Для приготовления вакцин могут быть использованы как гомологичные, так и гетерологичные идиотипы. Экспериментальные вакцины на основе антиидиотипов получены к многочисленным возбудителям вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний. Вакцины безопасны, так как идиотипы являются естественными эндогенными регуляторами иммунного ответа. Производство таких вакцин удобно в тех случаях, когда трудно получить достаточное количество антигена и он слабо иммуногенен.

К сожалению, надежда, которую возлагали на антиидиотипические вакцины, пока не оправдалась. Интерес к антиидиотипическим вакцинам падает. С помощью таких вакцин не удастся достичь необходимого уровня нейтрализующих антител и напряженного иммунитета. При использовании гетерологичных идиотипов возможны аллергические реакции.

34.9. Вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости

Иммунный ответ к крупномолекулярным антигенам начинается с процесса антигена вспомогательными клетками. Пептиды, образующиеся из антигена, не обладают выраженной иммуногенностью, но приобретают ее после взаимодействия с продуктами (антигенами) генов гистосовместимости классов I или

II. Отсутствие таких продуктов является одной из основных генетических причин слабой иммунной реакции организма на вакцину.

У каждой расы людей существуют свои аллели антигенов гистосовместимости, определяющие интенсивность иммунного ответа на отдельные протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний. Каждой инфекции соответствует свой набор антигенов ГКГ, свои гаплотипы, ответственные за высокий или низкий уровень иммунитета.

С учетом этих положений фундаментальной иммунологии разрабатываются ГКГ- рестриктированные вакцины для лечения больных гепатитом В, цитомегаловирусной инфекцией и онкологическими заболеваниями (меланомой, раком простаты, папилломой). Вакцина, представляющая собой комплекс антигенов гистосовместимости класса I с антигенами вируса гепатита В, проходит клинические испытания. По предварительным данным, такая вакцина вызывает сильный ответ цитотоксических лимфоцитов и может способствовать усилению иммунитета у больных гепатитом В.

Разрабатываются другие варианты вакцин с учетом роли антигенов гистосовместимости в иммунном ответе. Показана возможность индукции гуморального иммунитета с помощью конъюгатов, состоящих из пептидов, полученных из вирусов, бактерий или опухолей и моноклональных антител к антигенам гистосовместимости класса II. Антитела являются средством доставки вакцины к продуктам генов гистосовместимости, экспрессированным на поверхности иммунокомпетентных клеток. Вместо моноклональных антител можно использовать искусственно синтезированные пептиды, хорошо взаимодействующие с антигенами ГКГ.

Одна из важных проблем будущей вакцинологии — создание вакцин против опухолей. Введение онкологическим больным антител, как правило, не приносит успеха, так как в основе противоопухолевого иммунитета лежат клеточные реакции. Постоянно испытываются различные варианты вакцин, в том числе вакцины, рестриктированные по антигенам ГКГ, и вакцины на основе антиидиотипических антител.

34.10. Растительные вакцины

Революционным направлением в современной вакцинологии является разработка вакцин на основе трансгенных растений. Впервые эта концепция была выдвинута в 1995 г. С. Arntzen и его группой. Было показано, что листья трансгенных растений табака способны экспрессировать HBsAg. Количество антигена достигает 2—14% от общего белка, содержащегося в листьях растений. Полученный из растений и частично очищенный антиген, введенный мышам, вызывает иммунный ответ подобно вакцине против гепатита В. Показана возможность образования IgG и IgA антител к энтеротоксину *E. coli* при скормливания мышам клубней трансгенного картофеля. Принципы получения растительных вакцин указаны на рис. 14. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о широ-

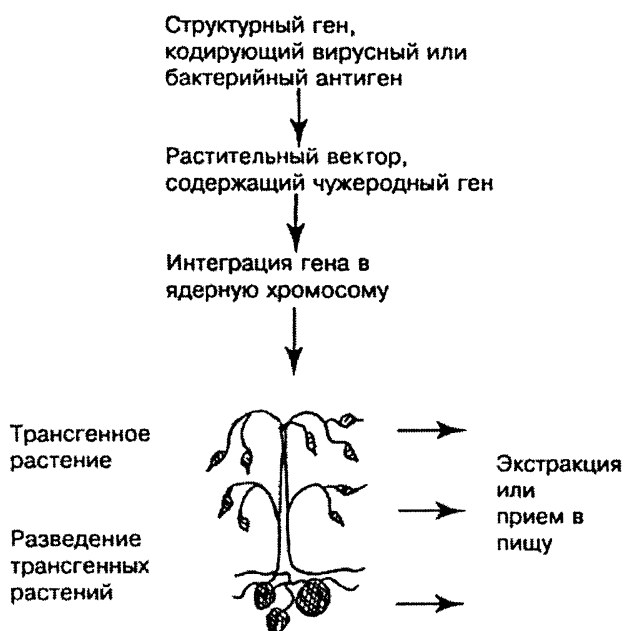


Рис. 14. Получение растительных вакцин.

кой перспективе в разработке и практическом использовании растительных вакцин. Оральный способ иммунизации является самым безопасным. Ассортимент пищевых источников растительных вакцин не ограничен. Немаловажное значение имеет высокая экономичность растительных вакцин с учетом, что по прогнозам многих специалистов стоимость существующих вакцин будет возрастать, а цена многих вновь разрабатываемых вакцин будет выше стоимости применяемых в практике вакцин.

35. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ВАКЦИНАЦИИ

Различия в устойчивости людей к инфекционным заболеваниям связаны с климатическими условиями, эпидемической ситуацией в регионах, наличием эндемичных территорий по отдельным инфекциям, действием демографических, генетических и других факторов. Нестабильность эпидемической обстановки, природные, социологические и биологические факторы, действующие в разных регионах, диктуют необходимость дифференцированного подхода к проведению профилактических мероприятий по снижению инфекционной заболеваемости на разных территориях страны. Такой же подход должен использоваться внутри территорий для вакцинации определенных групп лиц и отдельных людей. На необходимость такого подхода указывают результаты многочисленных исследований. В практике не применяются индивидуальные схемы вакцинации, не говоря уж об использовании каких-либо индивидуальных вакцин. Календарь прививок с усредненными дозами вакцин и жесткие правила вакцинопрофилактики по эпидпоказаниям уравнивают условия иммунизации большинства граждан и рассчитаны на среднего по иммунологической реактивности человека.

При обсуждении вопросов индивидуализации вакцинации и разработке принципов ее проведения важно договориться о самом понятии этого термина. Можно дать следующее определение: индивидуализация вакцинации — применение различных средств и методов вакцинации для создания достаточного иммунитета у каждого прививаемого человека.

Чувствительность к отдельным инфекционным заболеваниям связана во многом с присутствием на клетках специальных рецепторов для вирусов и бактерий. Мыши не восприимчивы к заражению вирусом полиомиелита. Вместе с тем, трансгенные TgPVR мыши, чувствительные к полиомиелиту, созданы путем введения в их геном гена, кодирующего клеточный рецептор к вирусу полиомиелита. Решение проблем индивидуальной вакцинации в значительной степени ускорилось бы, если бы мы знали степень чувствительности каждого человека к отдельным инфекциям. Надежных методов определения такой чувствительности пока нет.

Иммунологическая антиинфекционная устойчивость находится под полигенным контролем, она складывается из 2-х систем резистентности: неспецифической и специфической. Первая система включает неспецифические факторы иммунитета и контролируется преимущественно генами, не связанными с главным комплексом гистосовместимости. Вторая система обеспечивает развитие приобретенного иммунитета, связанного с образованием антител и эффекторов клеточного иммунитета. Эта система имеет свой генетический контроль, зависящий от генов главного комплекса гистосовместимости и их продуктов.

Существует тесная связь между чувствительностью человека к отдельным видам инфекций и наличием или отсутствием у него определенных продуктов

Таблица 43

Инфекции и HLA

Инфекции	Ассоциация с заболеванием	
	Прямая	Обратная
Лепра	A10, A1, B8, B14, B17, B7, BW40, B40, DR2, DR1, DR8	A2, AW19, DR4, DRW6
Туберкулез	B5, B14, B27, B8, B15, A28, BW35, BW49, B27, B12, CW5, DR2	BW40, BW21, BW22, BW44, B12, DRW6
Сальмонеллез	A2	
Инфекции, вызванные Staph. aureus.	DR3	DR1, DR2, BW35
Малярия		BW35, A2, BW17
Корь	A10, A28, B15, B21	
ВИЧ-инфекция (прогрессирование)	B35, A1, B8, DR3	B27
Гепатит В (персистенция)		DRB1*1302
Гепатит С (персистенция)		DR5

генов, расположенных в локусах A, B и C класса I и локусах DR, DQ, DP класса II HLA системы (табл. 43). При прямой ассоциации относительный риск заболеть той или иной инфекцией возрастает в несколько раз. Например, недостаточно напряженный иммунитет к кори связан с наличием HLA-A 10, A28, B15, B21 маркеров, а уровни относительного риска заболевания соответственно этим маркерам составляют 3,2; 2,3; 3,4 и 4,0. Присутствие отдельных антигенов гистосовместимости отрицательно сказывается на течении инфекции. У лиц, в генотипе которых имеются антигены HLA A2, B7, B13, Bw 35, DR2 и особенно их сочетания, корь протекает тяжелее по сравнению с людьми, имеющими антигены HLA A1, B8, Cw1, DR3 и их сочетания.

Механизмы действия антигенов гистосовместимости, присутствие которых увеличивает риск возникновения заболевания, остаются неизвестными. По наиболее распространенной гипотезе мимикрии структура некоторых микробных антигенов имеет сходство со структурой определенных антигенов гистосовместимости, что позволяет вирусам и бактериям избежать реакции со стороны иммунной системы.

Существование обратной ассоциации, когда высокий уровень отдельных антигенов гистосовместимости сочетается с высокой степенью устойчивости к инфекционному агенту, можно объяснить тем, что эти антигены гистосовместимости могут быть продуктами Ir-генов, от которых зависит сила иммунного ответа на конкретные антигены.

Сила иммунного ответа на конкретные антигены наследуется по доминантному типу: гибриды F_1 , полученные от скрещивания мышей высокореагирующей линии с мышами низкореагирующей линии, дают высокий иммунный ответ. Гибриды возвратного скрещивания мышей F_1 с мышами исходных линий состоят из 50% сильных и 50% слабых продуцентов антител. Таким образом, сила иммун-

ного ответа зависит от доминантных генов. Продуктами таких генов являются антигены гистосовместимости классов I и II.

Вместе с тем, подобно всем биологическим процессам иммунологическая отвечаемость подчиняется закону распределения Гаусса и имеет колоколообразную форму. Известно, что разные люди неодинаково реагируют на одну и ту же вакцину. Для каждой вакцины существуют группы людей с сильной и слабой иммунной реактивностью. Основная масса людей занимает среднее положение. Сила иммунного ответа на конкретный антиген зависит от многих факторов, прежде всего от состава вакцин, функционального состояния организма и его генетических особенностей, связанных с системой главного комплекса гистосовместимости. Гены этого комплекса обеспечивают образование в организме антигенов гистосовместимости, способных связываться с экзоантигенами. Любой антиген (бактерии, вирус, крупномолекулярный антиген) после фагоцитоза (пиноцитоза) подвергается внутриклеточному расщеплению ферментами фаголизосом. Образующиеся отдельные пептиды экзоантигена взаимодействуют с образующимися в клетке продуктами генов гистосовместимости и в таком виде представляются Т-клетками (Т-хелперам, Т-киллерам). Недостаток антигенов гистосовместимости, способных связываться с экзоантигеном, ведет к снижению уровня иммунного ответа.

Неслучайно, существует корреляция между наличием или отсутствием у человека отдельных продуктов генов HLA системы, с одной стороны, и силой иммунного ответа, с другой стороны. Генетический контроль иммунного ответа и его рестрикция по антигенам гистосовместимости осуществляется на разных уровнях иммунной системы: на уровне вспомогательных клеток, клеток-хелперов и эффекторных клеток,

Кроме генетики на силу иммунного ответа влияют фенотипические особенности организма, приобретенные им во время жизни. Важное значение имеют различные виды иммунопатологии, особенно иммунодефицитные состояния. Свойства антигена и генотипические особенности организма являются основными факторами, определяющими интенсивность иммунных реакций. Демографические, природные, профессиональные факторы также оказывают влияние на уровень иммунного ответа у людей. У лиц с IV группой крови чаще наблюдается недостаточность Т-системы, что повышает риск возникновения инфекций. У лиц с I и III группами крови наблюдаются более низкие титры противодифтерийных и противостолбнячных антител.

Для достижения хорошего противозидемического эффекта необходимо достичь 90—95% охвата населения прививками с соблюдением декретированных сроков вакцинации и других правил вакцинопрофилактики. Вакцина считается высокоэффективной, если процент сероконверсии (появление антител или трехкратное увеличение их титров) составляет 90 и выше. Для многих инфекций определен защитный титр антител, обеспечивающий устойчивость к заражению у большинства привитых (табл. 44). Защитный титр, естественно, является относительным понятием: титры ниже защитного могут играть существенную роль в противоинфекционной резистентности, а высокие титры антител не являются абсолютной гарантией защиты.

Таблица 44

Защитные и максимальные титры антител у привитых

Инфекции	Титры антител после вакцинации		Методы определения антител
	Защитный титр	Максимальные титры	
Дифтерия	1:40	$\geq 1:640$	РПГА
Столбняк	1:20	$\geq 1:320$	РПГА
Коклюш	1:60	$\geq 1:2560$	РА
Корь	1:10	$\geq 1:80$	РНГА
	1:4	$\geq 1:64$	РТГА
Паротит	1:10	$\geq 1:80$	РПГА
Гепатит В	0,01 МЕ/мл	≥ 10 МЕ/мл	ИФА
Клещевой энцефалит	1:20	$\geq 1:60$	РТГА

Для некоторых видов вакцин не удастся установить защитный титр. С другой стороны, уровень циркулирующих антител может не отражать степень защиты организма от инфекций, так как кроме гуморального иммунитета в любой антиинфекционной резистентности важное значение имеет клеточная устойчивость, клеточный иммунитет. Для большинства инфекций, защита против которых обусловлена клеточными факторами (туберкулез, туляремия, бруцеллез и др.), защитные титры клеточных реакций при вакцинации не установлены.

Лица, плохо реагирующие на одну вакцину, могут хорошо отвечать на другую вакцину. Первостепенное значение в этом феномене имеют генетические особенности организма, которые хорошо изучены в опытах на инбредных мышах при использовании в качестве антигенов синтетических пептидов, имеющих в своем составе по 8—12 аминокислот. Любой крупномолекулярный антиген, используемый для приготовления вакцины, содержит несколько таких детерминантных групп. Каждая из них вызывает свой иммунный ответ. Иммунологическая реакция на вакцину является, по существу, суммой ответов на пептиды, в связи с чем различия между группами, сильно и слабо реагирующими на вакцину, сглажены. Еще более сложная мозаика иммунных ответов возникает при введении комплексных вакцин, направленных на профилактику нескольких инфекций одновременно.

Основанием для разработки системы индивидуальной вакцинации являются необходимость защиты слабореагирующих лиц и нецелесообразность излишней иммунизации. К категории слабореагирующих людей относятся три группы лиц.

1. Лица с различными видами патологий, особенно с иммунологической недостаточностью. Среди детей с клиническими признаками иммунологических расстройств (инфекции, аллергия и пр.) чаще встречаются дети, слабо реагирующие на иммунизацию коревой вакциной или ревакцинацию АКДС-вакциной.
2. Слабоиммуногенные вакцины (гангренозный анатоксин порфрингенс, дизентерийные вакцины, паротитная вакцина, гриппозные вакцины и т.п.) вызывают низкий иммунный ответ у большинства людей.

3. Среди лиц, иммунизированных высокоиммуногенными вакцинами, всегда существуют группы рефрактерных людей. Их примерно 5%. Кроме того, около 10% лиц слабо реагируют на отдельные виды вакцин.

Вторая сторона проблемы — излишняя иммунизация. В связи с постоянной циркуляцией возбудителей некоторых инфекций происходит естественная иммунизация людей без вакцинации. Некоторые из них имеют высокий исходный титр антител и не нуждаются в первичной вакцинации. Другие лица дают очень высокие титры антител при первичной вакцинации и не требуют ревакцинации.

Среди вакцинированных всегда можно выделить группу людей (15—20%) с очень высоким уровнем антител. Гипериммунизация возникает главным образом при ревакцинации, которая требуется в соответствии с инструкцией по применению для большинства коммерческих вакцин. При интенсивном образовании антител ревакцинация является излишней и нежелательной. Лица с высоким уровнем предшествующих антител плохо реагируют на ревакцинацию, у некоторых из них происходит снижение предшествующего уровня антител.

Высокий уровень предшествующих антител может инактивировать вводимый антиген, подавлять приживание вакцинных штаммов при введении живых вакцин против кори, паротита, краснухи, полиомиелита и других живых вакцин. Интенсивные реакции антиген-антитело способствуют возникновению аллергических реакций. Таким образом, с точки зрения целесообразности, медицинской этики и экономичности избыточная иммунизация является неоправданной.

В идеале желательно знать потенциальный уровень иммунологических возможностей человека до вакцинации. Существуют методы математического прогнозирования иммунологической эффективности ревакцинации, основанные на иммунологическом мониторинге больших коллективов людей. Однако проблема прогнозирования развития иммунитета на вакцину у отдельных людей практически не разрабатывается. Трудности такого прогнозирования заключаются в том, что иммунный ответ на вакцину всегда конкретен, организм неодинаково реагирует на разные вакцины.

Кроме того, на состояние и развитие иммунитета влияют многие неспецифические факторы, например питание, возраст, окружающая среда и пр.

Существует несколько способов определения показателей, по которым можно судить об иммунологических потенциях организма. Эти показатели могут быть специфическими, связанными с конкретным антигеном (вакциной), или неспецифическими, характеризующими состояние неспецифических факторов иммунитета. Среди них наиболее существенными являются следующие:

1. Оценка иммунного статуса прививаемого по содержанию в крови иммуноглобулинов, по количеству иммунокомпетентных клеток и их соотношению и функциональной активности. Эти показатели имеют относительно низкую ценность, так как их колебания очень значительны как у здоровых лиц, так и у больных с различными видами патологии.
2. Определение содержания медиаторов клеточного взаимодействия, особенно провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.). Существует обратная корреляция между уровнем провоспалительных цитокинов в крови

пациентов до введения вакцин и титрами циркулирующих антител, образующихся после вакцинации.

3. Типирование клеток по антигенам гистосовместимости классов I и II. Иммунный ответ на все антигены, в том числе и антигены вакцин, ассоциирован с наличием у иммунизируемых соответствующих сочетаний антигенов гистосовместимости I и II классов. Большой разброс по интенсивности иммунного ответа на вакцину связан с разнообразием аллелей в HLA системе у привитых. Интенсивность иммунного ответа зависит также от степени экспрессии антигенов гистосовместимости на клетках.
4. Оценка гуморального иммунитета по уровню специфических антител. До годовалого возраста в крови детей сохраняются материнские антитела, которые могут тормозить развитие иммунного ответа на вакцины. Предварительное определение уровня материнских антител у невакцинированных детей может служить основой для подбора доз и схем введения вакцин. Аналогичный подход может быть использован для прогнозирования иммунного ответа у ранее вакцинированных детей и взрослых, хотя в этом случае интенсивность ответа будет зависеть не только от титров циркулирующих антител, но и уровня иммунологической памяти.
5. Оценка клеточного иммунитета по реакциям *in vitro* или *in vivo* (по кожным пробам на повышенную чувствительность замедленного типа). Тестирование иммунокомпетентных клеток на их способность участвовать в специфических реакциях клеточного иммунитета может дать более точную информацию о потенциальной возможности организма реагировать на конкретную вакцину. К сожалению, нет достаточно простых методов тестирования клеточного иммунитета *in vitro*, все они являются весьма трудоемкими.

Прививочный анамнез, возраст и другие неспецифические факторы не являются достаточными критериями для оценки специфической защищенности конкретных людей. В качестве основных показателей специфического антиинфекционного иммунитета могут быть использованы серологический анализ и анализ состояния клеточного иммунитета к конкретному возбудителю. Важно, чтобы серологический анализ и оценка состояния иммунной системы проводилась стандартными методами и тест-системами, прошедшими все стадии регистрации. В настоящее время серологический скрининг является основным инструментом для объективной оценки состояния противoinфекционного иммунитета в коллективах. Принцип предварительного скрининга применяется на отдельных группах риска в отношении дифтерии, гепатита В и других инфекций.

Оценку иммунитета можно проводить после первичной иммунизации или на любой стадии цикла вакцинации. Это позволяет определить необходимость дальнейшей иммунизации, отмены вакцинации или наоборот, принятие мер по усилению иммунного ответа у прививаемого.

Для оценки иммунитета могут быть приняты два параметра: защитный титр и верхний титр, превышать который с помощью повторной вакцинации нецелесообразно. Установление верхнего уровня антител значительно труднее, чем защитного титра, и потребует возможно дополнительных исследований. В качест-

ве такого уровня могут быть использованы верхние значения титров, определенных для каждой вакцины. Все данные иммунологических исследований должны быть внесены в карты иммунизации всех вакцинируемых. Это будет основой для принятия вакцинологом и клиническим иммунологом решения о применении индивидуальной иммунизации.

В научном плане необходимо проанализировать имеющиеся данные и провести дополнительные исследования по следующим направлениям:

- прогнозирование силы иммунного ответа у человека на вакцины;
- установление верхнего уровня достаточной иммунизации для конкретных вакцин;
- изучение иммунологических особенностей контрастных групп людей, имеющих низкие или высокие титры антител;
- определение и оценка клеточных показателей защиты для вакцин, вызывающих клеточный иммунитет;
- разработка способов преодоления иммунологической рефрактерности, включая создание вариантов и модернизацию известных вакцин для селективной иммунизации низко- и высокореагирующих лиц;
- разработка специальных тест-систем для одномоментного определения титров антител к антигенам определенных групп вакцин, например, вакцин календаря прививок.

В практической вакцинологии уже сейчас целесообразно провести ряд мероприятий по расширению применения индивидуальных методов вакцинации. Пока нет условий для организации службы прогнозирования силы иммунного ответа перед первичной вакцинацией и определения уровня антител после первичной вакцинации у всех вакцинируемых. В первую очередь принципы индивидуальной вакцинации следует распространить на группы риска. К лицам групп риска относятся: больные острыми и хроническими заболеваниями (частые ОРВИ, болезни сердечно-сосудистой системы, заболевания крови, эндокринной системы, неврологическая патология и др.), больные аллергией, больные с иммунодефицитами (врожденные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, лучевая, лекарственная иммуносупрессия и др.), беременные, медицинские работники, организованные контингенты домов престарелых лиц, домов ребенка, интернатов и пр., беженцы, выезжающие за рубеж.

Индивидуализация вакцинации крайне важна для лиц с различными видами патологии: иммунодефицитами, аллергией, злокачественными новообразованиями и пр. К сожалению, селективная вакцинация этих групп ограничена рамками требований календаря прививок, различных положений и инструкций, отступление от которых влечет за собой юридическую ответственность в случае возникновения поствакцинальных осложнений.

Таким образом, индивидуализация вакцинации могла бы осуществляться за счет подбора доз, схем введения вакцин и использования адъювантов. Естественно каждая вакцина имеет свои особенности и для каждой вакцины необходим свой подход к выбору тактики индивидуальной вакцинации. Вместе с тем можно рекомендовать общие методы и средства индивидуальной вакцинации для различных видов вакцин.

Методы и средства индивидуализации вакцинации

У здоровых лиц с уровнем иммунитета ниже защитного:

- увеличение дозы вакцины;
- использование более иммуногенных вакцин;
- применение дополнительных средств повышения иммуногенности вакцины (адъюванты, цитокины и пр.);
- изменение схемы вакцинации (дополнительная ревакцинация и пр.).

У здоровых лиц с гиперпродукцией антител:

- уменьшение дозы вакцины;
- сокращение схемы первичной вакцинации;
- отказ от ревакцинации.

У лиц с патологией:

- использование вакцин с уменьшенной антигенной нагрузкой;
- применение вакцин, вводимых щадящими методами;
- дробное введение малых доз вакцины;
- изменение схемы вакцинации.

Не все высказанные положения являются бесспорными, некоторые из них требуют проведения дополнительных исследований. Можно конечно возразить, что индивидуальная иммунизация не является столь необходимой, поскольку правильное проведение вакцинации уже сейчас позволяет купировать эпидемический процесс в отношении любой управляемой инфекции. Вместе с тем, следует учесть, что благодаря внедрению индивидуальной вакцинации большая часть низкорезагирующих лиц будет защищена от инфекций, а другая часть населения будет избавлена от излишней гипериммунизации. Обе эти группы людей составляют около 20—30% от всех вакцинируемых. Есть все основания полагать, что индивидуализация вакцинации в значительной степени снизит частоту возникновения побочных реакций и осложнений после введения вакцин. Селективная иммунизация может решить многие злободневные этические проблемы массовой вакцинации.

Затраты на внедрение индивидуализации вакцинации не очень значительные. Они во многом будут компенсироваться отменой вакцинации 10—15% гиперактивных людей и большой экономией вакцин. Произойдет перераспределение вакцин от тех, кому они излишни, тем, кому они необходимы. Определение уровня антител в крови, как правило, стоит дешевле, чем вакцинация. Индивидуализация вакцинации позволит в более короткие сроки достичь достаточного «коллективного иммунитета», снизить уровень заболеваемости, уменьшить циркуляцию возбудителя и предупредить вспышки заболевания.

Важно, чтобы проблемы индивидуализации вакцинации были обсуждены в научной среде и, в случае признания их существования, получили бы скорейшее развитие и решение. Естественно, все изменения доз и схем иммунизации людей, использование средств стимуляции вакцинального процесса и другие принципы индивидуальной вакцинации должны получить одобрение в Национальном органе контроля — ГИСК им. Л.А.Тарасевича, Комитете по иммунобиологичес-

ким препаратам и утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в установленном порядке.

Селективная вакцинация широко применяется для иммунопрофилактики различных групп риска. В практике здравоохранения имеются отдельные варианты однонаправленных вакцин, многие вакцины выпускаются в дозах, рассчитанных раздельно для детей и взрослых, некоторые препараты содержат уменьшенное количество антигена и применяются для плановой возрастной иммунизации (АДС-М, АД-М вакцины), для вакцинации недоношенных и ослабленных детей (БЦЖ-М вакцина). К сожалению, на этом селективные способы вакцинации заканчиваются.

Индивидуальных вакцин для профилактики инфекционных заболеваний нет, хотя постоянно предпринимаются попытки использовать аутовакцины в практике лечения хронических инфекционных болезней. Они не являются истинными вакцинами, так как применяются для лечебных целей. Такие вакцины готовятся преимущественно из патогенов, выделенных у конкретных больных. Несмотря на хороший лечебный эффект, такие вакцины не производятся в связи с большими технологическими трудностями и нерентабельностью государственного контроля их качества.

Идея использования индивидуальных вакцин для лечения многих видов инфекционной патологии кажется крайне привлекательной. При введении таких вакцин иммунный ответ направлен на весь спектр антигенов возбудителя, персистирующего в организме, а формирующийся иммунитет является наиболее полным и стойким. Это же касается групповых вакцин, пригодных для иммунизации отдельных групп людей, сходных по генотипическим и фенотипическим признакам.

Конечно, разработка индивидуальных и групповых вакцин требует определенных условий и значительных материальных затрат. Сейчас это имеет преимущественно теоретическое значение, хотя в недалеком будущем такие вакцины, вероятно, будут созданы.

В заключение следует отметить, что проблема индивидуального подхода к применению лекарственных средств касается не только вакцин, но и других иммунобиологических препаратов и прежде всего различных иммуномодулирующих средств, широкое и стандартное применение которых при многих видах патологий недостаточно аргументировано.

36. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИН

На эффективность вакцинации влияет ряд факторов. Вакцинация наиболее эффективна, если она применяется для профилактики острых инфекций, и менее эффективна для предупреждения хронических и затяжных заболеваний. Вакцинация недостаточно эффективна при тех инфекциях, при которых иммунитет, развивающийся после перенесенного заболевания, недостаточно напряженный и кратковременный. Генетическая изменчивость возбудителя, дрейф его антигенного состава также препятствуют достижению стойкого иммунитета.

Ярким примером эффективности вакцин и вакцинации является ликвидация оспы. Мероприятия по вакцинации проводились по программе, принятой ВОЗ в 1958 г. Широкое применение вакцин привело к падению уровня инфекционной заболеваемости в 70-е годы во многих европейских странах. В 1974 году ВОЗ приступила к созданию расширенной программы иммунизации, в которой участвуют практически все члены ВОЗ.

В бывшем СССР к 70-м годам заболеваемость и смертность от инфекций, управляемых с помощью средств специфической профилактики, уменьшилась в несколько десятков и даже сотен раз. Однако, начиная с 80-х годов, снижение заболеваемости прекратилось. Наоборот, по отдельным инфекциям заболеваемость стала повышаться. Это связано прежде всего с ослаблением внимания к проведению мероприятий по вакцинации и недостатками в практической системе вакцинопрофилактики. Несмотря на это, сфера применения вакцин расширяется. Совершенствуются существующие отечественные вакцины, внедрены новые вакцины для профилактики вирусных гепатитов А и В, гриппа, брюшного тифа, инфекций, вызванных условно-патогенными микробами и др. Вакцинация против гепатита В и краснухи введена в календарь обязательных прививок.

В то же время появляются новые инфекционные заболевания (СПИД, лихорадка Ласса, болезнь Марбурга—Эбола и др.), которые ждут своих эффективных средств иммунопрофилактики. Возрастает заболеваемость энтерококковыми и пневмококковыми инфекциями, туберкулезом и другими «возвращающимися» инфекциями.

Массовая вакцинация против управляемых инфекций является наиболее эффективным средством профилактики этих инфекций. Смысл массовой вакцинации заключается не только в достижении коллективного иммунитета и снижении циркуляции возбудителя, но в защите конкретного человека от инфекции. Вакцинация слабо влияет на циркуляцию возбудителя инфекции, если хозяином для возбудителя является не человек и существует природный резервуар для возбудителя. Эффект вакцинации зависит также от свойств вакцин. Дифтерийный анатоксин подавляет передачу возбудителя, но не предотвращает бактерионосительство. БЦЖ и коклюшная вакцина предохраняют от тяжелых проявлений заболевания, но слабо влияют на передачу возбудителя.

Ранняя вакцинация изменяет возрастной состав болеющих со сдвигом в сторону групп старшего возраста. У детей старшего возраста происходит отно-

сительное (относительно групп младшего возраста) повышение числа заболеваний, хотя общее число заболеваний уменьшается.

Польза от проведения вакцинации заключается в уменьшении инфекционной заболеваемости, сокращении процента средних и тяжелых форм болезни, осложнений и смертности. Это в значительной степени превышает риск появления побочных реакций у вакцинированных лиц.

Эффективность вакцин изучают в контролируемых полевых опытах. Организация таких опытов имеет свои особенности. Группы населения, включенные в программу испытаний, должны быть тождественны по всем показателям (возрастным, социально-экономическим, географическим и т.п.). Это гарантирует сопоставимость полученных в опытах данных. Серии вакцин, используемые в полевых испытаниях, должны быть проверены Национальным органом контроля. Должна быть уверенность, что они могут быть воспроизведены в промышленных условиях. Необходимо иметь статистическое обоснование количественных параметров опыта (число групп и лиц, участвующих в испытаниях, частота взятия биологического материала для лабораторных исследований и пр.) с учетом особенностей инфекции и уровня заболеваемости. Следует использовать идентичные методы и тесты для обследования разных групп испытуемых.

36.1. Иммунологическая эффективность вакцин

Вопрос о внедрении вакцины в практику решается с учетом всех ее особенностей: реактогенности, безопасности, профилактической, противоэпидемической и экономической эффективности. Профилактическая эффективность вакцины может быть установлена опытным путем двумя способами: по иммунологическим показателям или по снижению числа заболевших данной инфекцией в группе привитых по сравнению с контрольной группой лиц, получивших плацебо. Задачей первого этапа испытаний является изучение иммунологической эффективности вакцин, второго — изучение профилактической эффективности вакцин. Иммунологическая эффективность вакцин может отражать ее профилактическую эффективность в том случае, если известен защитный уровень иммунологических показателей при данной инфекции. Защитный титр антител устанавливается заранее в опытах с однонаправленным препаратом. Для каждой инфекции определяется свой защитный титр антител: для кори, паротита и гриппа он равен 1:10, столбняка 1:20, дифтерии 1:40 по РПГА. Для коклюша — 0,03 МК/мл, гепатита В — 0,01 МЕ/мл по иммуноферментному анализу и т.д. При инфекциях, где не установлен защитный уровень антител, приходится проводить испытания профилактической эффективности вакцин по показателям заболеваемости данной инфекцией.

Изучение иммунологической эффективности вакцин проводится путем сопоставления титров специфических антител в сыворотке крови привитых до и в разные сроки после иммунизации, а также путем сравнения этих результатов с данными определения уровня антител, полученными в те же сроки при обследовании лиц, которым вводили плацебо или препарат сравнения.

Наиболее объективную оценку иммунологической эффективности можно получить при вакцинации людей, не имеющих антител к антигенам вакцины. Для

этой цели проводят скринирование сывороток крови лиц, подлежащих вакцинации, на присутствие в них специфических антител. Из лиц, не имеющих антител, методом случайной выборки формируют основную и контрольную группы. В этом случае оценку иммуногенности проводят по числу лиц, как в основной, так и в контрольной группе, в сыворотке крови которых появились специфические антитела. Сформировать группы лиц, не имеющих антител к возбудителям широко распространенных инфекций (грипп, гепатит А и др.), бывает трудно, поэтому иммунологическую эффективность препаратов в этом случае оценивают по нарастанию титров специфических антител до и после вакцинации как в основной, так и в контрольной группе. Иммунологические сдвиги, возникающие при вакцинации, оцениваются также по проценту сероконверсии. Вакцина считается высокоэффективной, если процент сероконверсии составляет 90 и выше.

Иммунопрофилактика направлена на создание активного иммунитета с помощью вакцин или пассивного иммунитета при введении иммуноглобулина или иммунной сыворотки. Лишь в редких случаях, например, для профилактики бешенства, вводят одновременно вакцину и иммуноглобулин. Эффективность пассивной защиты от введения готовых антител показана при ряде инфекций: дифтерии, столбняке, стафилококковых инфекциях, клещевом энцефалите, гангрене, ботулизме. Пассивный иммунитет является кратковременным, он исчезает после метаболизма введенных антител.

Конечно, стойкий иммунитет при вакцинации развивается не во всех случаях. Это зависит прежде всего от индивидуальной генетической способности организма. Кроме генетических особенностей на результат иммунизации влияют другие факторы, такие как свойства самой вакцины, ее дозы и интервалы между инъекциями вакцины. Живые вакцины создают более стойкий иммунитет даже при однократном применении, корпускулярные убитые вакцины менее иммуногенны и вводятся, как правило, многократно. Напряженный и длительный иммунитет создают вакцины против желтой лихорадки, туляремии, кори, паротита, полиомиелита, столбняка, дифтерии, другие вакцины индуцируют иммунитет длительностью до одного года (чума, сибирская язва, бруцеллез, сыпной тиф, холера).

Напряженность гуморального иммунитета зависит от уровня циркулирующих антител, клеточный иммунитет зависит от функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Деление иммунитета на гуморальный и клеточный достаточно условное, в том и другом типе иммунитета могут участвовать одни и те же клетки. Даже при антитоксическом иммунитете, который является ярким примером гуморального иммунитета, можно доказать участие клеточных элементов защиты. В связи с этим не для всех инфекций удастся установить защитный титр антител, в этом случае уровень циркулирующих антител может не отражать степень защиты организма от инфекции.

Выбор теста для оценки иммунологической эффективности вакцины зависит от характера иммунитета при данной инфекции. Например, для столбняка, дифтерии, кори, паротита критерием эффективности вакцины является определение уровня циркулирующих антител, а для туберкулеза, туляремии и бруцеллеза — клеточные реакции, например, кожные пробы замедленного типа. К сожа-

лению для большинства инфекций, в основе которых лежит клеточный иммунитет, защитные уровни клеточных реакций не установлены.

Для изучения иммунологической активности вакцин используют ограниченные группы людей, численностью, как правило, не более 100 человек в группе. При однократной иммунизации следует исследовать парные сыворотки, взятые непосредственно перед вакцинацией и через определенный период времени, обычно через 21 день после введения вакцины. При дву-, трехкратном введении вакцин необходимо исследовать 3 и 4 образца сыворотки, включая образец, взятый до вакцинации. Образцы сывороток должны храниться в замороженном состоянии. Сроки исследования образцов сыворотки должны быть минимальными, тест-системы для определения антител должны быть высокочувствительными и стандартными.

Коэффициент иммунологической эффективности определяется по следующей формуле:

$$КЭ = \frac{a \times 100}{A} - \frac{b \times 100}{B} \%,$$

где: КЭ — коэффициент иммунологической активности, А — число привитых испытуемым препаратом, у которых исследовали парные сыворотки крови, Б — то же в контрольной группе лиц, а — число привитых, у которых возник иммунологический сдвиг, б — то же в контрольной группе лиц.

Важно исключить действие факторов, способных влиять на уровень иммунного ответа. Например, умеренные дозы антибиотика не влияют на вакцинацию убитыми и химическими вакцинами, однако при увеличении дозы антибиотика можно наблюдать снижение иммунного ответа. Механизм действия антибиотиков на вакцинальный процесс обусловлен непосредственным действием антибиотиков на возбудитель и влиянием антибиотиков на иммунокомпонентные клетки. Другой пример: кортикостероиды подавляют образование антител и тем самым ослабляют поствакцинальный иммунитет.

36.2. Профилактическая эффективность вакцин

Профилактическая эффективность вакцин, определяемая по заболеваемости, устанавливается в опытах на расширенных контингентах людей при сравнении уровней заболеваемости у привитой и контрольной групп или групп лиц, привитых разными вариантами однонаправленной вакцины.

Численность опытной и контрольной групп зависит от заболеваемости в регионе, где проходят испытания, и должна быть достаточно большой (обычно несколько сот человек), чтобы получить необходимую информацию о профилактической активности вакцины. Наблюдаемые группы людей должны быть одинаковы по своим количественным и качественным характеристикам, они должны обследоваться в одно и то же время с одинаковыми интервалами после вакцинации.

Лица, включенные в опыт, не должны принимать препараты иммуноглобулина на протяжении 6 недель до момента вакцинации. Должно быть обеспечено

тщательное выявление и регистрация заболевших во всех группах всеми видами инфекций, а также случаи контакта привитых с источниками возбудителя инфекции. Важное значение имеет территория, на которой проводится опыт, сезонность заболевания, против которого проводится вакцинация. Для составления групп, участвующих в испытаниях, используется метод случайной выборки. Препараты, включая плацебо, шифруются. Если имеется возможность, используется препарат сравнения.

Показателями профилактической эффективности вакцинации являются индекс (ИЭ) и коэффициент эффективности (КЭ):

$$\text{ИЭ} = \frac{\text{показатель заболеваемости на 1000 лиц, получивших плацебо}}{\text{показатель заболеваемости на 1000 привитых испытуемым препаратом}};$$

$$\text{КЭ} = \frac{\text{показатель заболеваемости среди лиц, получивших плацебо} - \text{показатель заболеваемости среди привитых испытуемым препаратом}}{\text{показатель заболеваемости среди лиц, получивших плацебо}}.$$

Вакцинацию необходимо закончить за месяц до начала ожидаемого сезонного подъема заболеваемости, а регистрацию случаев заболеваемости среди наблюдаемых контингентов следует начинать через месяц после окончания иммунизации и продолжать ее в зависимости от характера инфекции в течение 8—12 месяцев.

36.3. Противозидемическая эффективность вакцин

В цепи эпидемического процесса участвуют три звена: источник инфекции, путь передачи инфекции и восприимчивость населения. Исчезновение одного из трех звеньев приводит к прекращению эпидемического процесса. В соответствии с этими звеньями все профилактические мероприятия, проводимые по снижению инфекционной заболеваемости, также подразделяются на три группы. Вакцинация теснейшим образом связана с мероприятиями по повышению уровня невосприимчивости населения к инфекционным заболеваниям.

Для обеспечения надежной защиты населения для большинства управляемых инфекций необходимо достичь 90—95% охвата людей прививками. В этом случае образуется хорошая иммунная прослойка, препятствующая распространению возбудителей инфекций. Прерывание естественных путей передачи возбудителей некоторых инфекций наступает даже при наличии 60—70% иммунных лиц в популяции. Образование иммунной прослойки и ограничение циркуляции возбудителей заболеваний лежат в основе естественного самоограничения многих инфекций. Без проведения мероприятий по вакцинопрофилактике численный состав иммунной прослойки нарушается и возникают благоприятные условия для появления новой вспышки инфекции. Изменение антигенной структуры циркулирующего штамма возбудителя и приток восприимчивого контингента из

других регионов ослабляют популяционный иммунитет и ускоряют появление нового подъема эпидемического процесса.

На эффективность вакцинопрофилактики влияют также социально-экономические, эпидемиологические и климатические факторы. Вакцинопрофилактика позволяет снизить уровень заболеваемости, предупредить вспышку заболевания или купировать начавшийся эпидемический процесс.

Для определения противоэпидемической эффективности вакцин проводятся исследования на широких контингентах людей в рамках противоэпидемических мероприятий. Количество людей, включаемых в группу по изучению эффективности вакцинации, зависит от уровня заболеваемости в данном регионе. Чем ниже заболеваемость, тем выше должна быть численность исследуемых групп (обычно несколько тысяч). Эффективность мероприятия по массовой вакцинации оценивается по числу заболеваний, зарегистрированных в опытной и контрольной группах, или же, при отсутствии контрольной группы, по динамике заболеваемости до и после проведения мероприятия.

По результатам опыта подсчитывается противоэпидемический индекс, который характеризует эффективность проведенного мероприятия и равен частному от деления числа заболевших в контрольной группе на число заболевших в опытной группе. Индекс в значительной мере колеблется от инфекции к инфекции, но считается достаточно надежным, если он $\geq 1,5$. Соответственно этому можно подсчитать также коэффициент противоэпидемической эффективности, выраженный в процентах.

Оценка результатов, полученных при изучении эффективности вакцинации как противоэпидемического мероприятия, имеет свои особенности. При широком полевом опыте и высоком уровне заболеваемости в регионе, где проводится опыт, можно пользоваться данными экстренных извещений вместо патронажа привитых лиц. Обострение эпидемической обстановки в данном регионе и этические принципы не всегда позволяют сформировать контрольную группу непривитых лиц. В этом случае при наличии внешнего контроля об эффективности вакцинации можно судить по отдельным характеристикам эпидемического процесса, по влиянию вакцинации на сезонность заболевания, цикличность, возрастную и профессиональную структуру заболевания и т. д. Даже без контрольной группы можно составить представление об эффективности вакцинации при анализе динамики заболеваемости в данном регионе за многолетний период до и после проведения мероприятия.

Причинами повторного подъема заболеваемости инфекционными болезнями, который начался в нашей стране в 80-е годы, являются: низкий охват вакцинацией детей, значительное падение иммунной прослойки среди взрослого населения, усиление миграции людей из одного региона в другой; другие факторы, включая изменения свойств самого возбудителя. Многолетний опыт вакцинопрофилактики свидетельствует, что без 90—95% охвата населения прививками, без соблюдения правил вакцинопрофилактики и декретированных сроков проведения прививок невозможно достичь желаемых успехов в противоэпидемических мероприятиях. Уровень охвата детей в возрасте до 1 года является определяющим в снижении показателей заболеваемости. Вместе с тем, по данным Цент-

рального института эпидемиологии почти 1 млн детей ежегодно получает прививки в более поздние сроки или не получают их из-за отвода по противопоказаниям. Известно, что одним из основных источников инфекционной заболеваемости являются группы риска детей и взрослых. Именно эти группы в первую очередь нуждаются в защите от инфекций, которую можно обеспечить с помощью прививок.

Конечно, одним из основных факторов, определяющих инфекционную заболеваемость, является социальные условия жизни населения. Уровень заболеваемости находится в прямой зависимости от этих условий. Другим важнейшим фактором является вакцинопрофилактика, основной стратегией которой является максимальный охват детей профилактическими прививками при сокращении возможных поствакцинальных осложнений.

Удачный опыт ВОЗ по ликвидации оспы свидетельствует о высокой эффективности интегрированных методов вакцинопрофилактики. Расширенная программа иммунизации (РПИ), принятая в 1974 г., предусматривает посредством вакцинации снизить заболеваемость дифтерией, коклюшем, столбняком, корью, полиомиелитом и туберкулезом.

Программа рассчитана на организацию службы иммунизации в развивающихся странах и усиление такой службы в развитых странах. Эффективность работы по РПИ во многом обусловлена созданием специальной автоматизированной информационной системы. Трудности выполнения РПИ заключаются в том, что во многих странах нет надлежащего эпиднадзора за отдельными инфекциями и недостаточно вакцин, необходимых для выполнения РПИ.

Для проведения эффективных противоэпидемических мероприятий важное значение имеет правильно составленный календарь прививок. Календарь прививок включает вакцины, противоэпидемическая эффективность которых доказана. Для каждой страны составляется свой календарь, исходя из эпидемиологической обстановки в стране, эффективности вакцин, возрастных особенностей прививаемых контингентов, опасности развития аллергических и других видов осложнений, возможности применения комплексных препаратов, социально-экономических условий и уровня организации здравоохранения в стране.

Следует отметить, что для правильной оценки противоэпидемической эффективности вакцинации необходима хорошо поставленная противоэпидемическая служба с лабораторной диагностикой инфекционных заболеваний и иммунологическим мониторингом. Постоянный контроль за противоэпидемической эффективностью новых и уже применяющихся вакцин необходим для совершенствования стратегии и тактики вакцинопрофилактики.

Для оценки и слежения за уровнем популяционного иммунитета проводится плановый серологический (иммунологический) контроль. Он позволяет выявить группы людей, наиболее подверженных риску заболевания, оценить степень защищенности лиц, привитых с нарушением схемы иммунизации или не имеющих документов о вакцинации, дать оценку и составить прогноз изменения эпидемической ситуации на конкретной территории. Экстренный серологический контроль проводится в очагах инфекционных заболеваний с целью выявления неиммунных лиц, которые контактировали с источником инфекции и подлежат срочной активной или пассивной иммунизации.

37. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ ВАКЦИН

При разработке своих национальных требований к вакцинам все страны руководствуются рекомендациями ВОЗ. Экспертный Комитет по биологической стандартизации ВОЗ рассматривает, одобряет и публикует рекомендации практически по всем видам вакцин. В рекомендациях отражены все этапы производства и контроля вакцин, начиная с сертификации вакцинного штамма и клеточных культур, на основе которых готовятся вакцины, и кончая контролем конечного продукта. В документах ВОЗ даются преимущественно качественные показатели вакцин, хотя по наиболее важным из них (безопасность, иммуногенность и пр.) приводятся цифровые данные. По большинству показателей лимиты устанавливаются Национальными органами контроля отдельных стран. Эти показатели в требованиях разных стран могут отличаться друг от друга.

ВОЗ считает целесообразным разрабатывать международные требования только в том случае, если вакцина лицензирована хотя бы в одной стране и на нее есть национальные требования. Тем не менее, по некоторым новым вакцинам, например, синтетическим пептидным вакцинам и ДНК вакцинам, которых еще нет в практике, ВОЗ разработала наставления (1997), носящие общий рекомендательный характер.

Общие требования касаются прежде всего безопасности и специфической активности вакцин. Для обеспечения безопасности вакцин должны быть изучены и охарактеризованы свойства вакцинного штамма, клеточного субстрата, свойства полуфабриката и конечного продукта (стерильность, токсичность, пирогенность, химические и биологические примеси, добавки, контаминация и пр.).

Требованиями к специфической безопасности вакцин являются полнота инактивации токсинов, бактерий, вирусов, отсутствие остаточной вирулентности (или реверсии вирулентности) и контаминации, наличие генетической стабильности и генетической гомогенности вакцинного штамма.

Специфическая активность вакцин включает такие показатели, как количество антигена в ед. объема (Lf/мл, ЕС/мл), количество живых или убитых микробных клеток, составляющих основу вакцины, уровень специфических антител в сыворотке крови животных, иммунизированных данной вакциной, степень защищенности таких животных на введение разрешающей дозы инфекционного агента и др.

37.1. Посевной материал

Посевной материал готовится из производственного штамма и используется для изготовления вакцины. Одна и та же серия посевного материала может использоваться в течение десятков лет. Для приготовления вирусного посевного материала применяют вирус, который прошел минимальное число пассажей

от первичного посевного вируса, из которого была приготовлена вакцина при ее лицензировании. Критерием, ограничивающим число пассажей, является, генетическая стабильность вакцинного штамма. Следует контролировать посевной вирус на контаминацию. Хранение посевного вируса и процесс производства вакцин не должны менять свойства вируса. Эти требования к посевному вирусу, используемому для приготовления живых и инактивированных вакцин, должны быть одинаковыми. Штамм вируса, использованный для приготовления посевного материала, должен быть аттестован и содержать сведения об истории его выделения, методе аттенуации, контаминации, иммуногенности, безопасности, а также о нейровирулентности, если штамм применяется для производства живых вакцин.

Посевной вирус должен содержаться в условиях, обеспечивающих стабильность его генотипа и постоянство свойств при его хранении и репродукции.

37.2. Клеточные культуры

Ни один вид клеток, используемых для приготовления вирусных вакцин, не является абсолютно безопасным в отношении возможной контаминации посторонними вирусами.

Каждый вид клеток, предполагаемый для производства вакцин, должен быть охарактеризован по следующим показателям: история линии клеток, среда культивирования клеток, характеристика динамики размножения клетки *in vitro*, замораживание и хранение посевного пула диплоидного штамма клеток, кариологическая характеристика, контроль на наличие контаминантов, контроль на неопластические свойства штамма, аттестация клеточных культур и протоколы ведения диплоидных клеток.

Первичные клеточные культуры используются для приготовления вакцин уже в течение нескольких десятилетий. Применяются куриные эмбрионы (для вакцин против гриппа, бешенства, клещевого энцефалита, желтой лихорадки), эмбрионы японских перепелов (для вакцин против кори и паротита), клетки почек обезьян (клетки почек зеленых мартышек для изготовления полиомиелитной вакцины), клетки собак, кроликов, хомяков. К недостаткам метода первичных культур относятся: высокая чувствительность к вирусам, возможная предшествующая контаминация, необходимость контроля на микробную контаминацию отдельных животных и птиц, а также колоний, где они разводятся. Многолетний опыт применения вакцин, приготовленных на эмбрионах обычных хозяйств, свидетельствует об отсутствии онкогенных свойств у таких вакцин.

Очистка вакцины должна гарантировать максимальное избавление вакцин от клеточных элементов, нуклеиновых кислот и нежелательных антигенов. Для доказательства эффективности очистки вакцин отдельные этапы этого процесса целесообразно подвергнуть валидации с использованием меченого материала.

Диплоидные клетки человека не обладают туморогенностью и из них можно создать клеточный банк, что удобно для производства вакцин. Вместе с тем, для культивирования диплоидных клеток необходимы ростовые факторы.

Наиболее перспективными и удобными для производства иммунобиологических препаратов являются перевиваемые клетки. К таким клеткам относятся пассированные раковые клетки человека и животных. Перевиваемые клетки можно получить с помощью трансформации, вызванной вирусами, или спонтанной трансформации *in vitro* (клетки VERO). Кроме того, перевиваемые клетки могут быть получены с помощью метода гибридом. Перевиваемые клетки неприхотливы к питательной среде, из них можно создать банк клеток и получить биомассу в большом объеме. Недостатком работы с перевиваемыми клетками является необходимость очистки вакцин от клеточной ДНК, которая может обладать опухолевой активностью, вызывать активацию протоонкогенов или инактивацию супрессорных генов после встраивания чужеродной ДНК в клеточный геном.

Недавно ВОЗ увеличила лимит клеточной ДНК с 100 пг до 10 нг на 1 дозу вакцины, хотя современные методы очистки позволяют уменьшить концентрацию клеточной ДНК в вакцинах до минимальных концентраций. Для энтеральных вакцин лимит чужеродной ДНК не установлен в связи с минимальным риском возникновения осложнений.

Для приготовления вакцин следует применять только те клеточные линии, которые не обладают онкогенными свойствами. Для обеспечения безопасности вакцин необходимо провести аттестацию перевиваемых линий клеток в Национальном органе контроля. На предприятии должен быть создан банк таких клеток.

В 50-е годы было показано, что первичные культуры почек обезьян, которые используются для изготовления полиомиелитной вакцины, могут содержать вирус SV40, который обладает онкогенной активностью в опытах на хомячках и иногда обнаруживается в опухолевой ткани человека. Проведенные эпидемиологические исследования не выявили связи между частотой возникновения опухоли у привитых людей и присутствием SV40 в сериях вакцин, приготовленных в 50-е годы. Тем не менее, были приняты меры для исключения SV40 из всех серий полиомиелитной вакцины, выпущенных в течение последних 30 лет.

Контаминация, определяемая в первичных культурах клеток, соответствует микрофлоре ткани животных, от которых берутся клетки. В связи с этим животных-доноров целесообразно содержать в специальных колониях, которые можно периодически контролировать на отсутствие контаминирующей микрофлоры. В этом случае контроль культур клеток можно ограничить определением контаминации, которая может произойти в процессе производственного культивирования этих клеток.

Трипсин, бычья сыворотка и сывороточный альбумин, необходимые для приготовления взвеси клеток и их культивирования, можно использовать только из тех территорий, которые свободны от прионных заболеваний. Для производства иммунобиологических препаратов нельзя применять клетки нервной ткани.

Проблемы прионных заболеваний важны прежде всего для использования пищевых продуктов и применения биологического сырья для изготовления препаратов, в том числе вакцин. По степени прионной опасности органы и ткани коров распределены следующим образом: высокая степень опасности (головной и спинной мозг), средняя степень (селезенка, миндалины, кишечник, щитовидная железа), низкая степень (слизистая, поджелудочная железа, костный мозг, печень), опасность минимальная (скелетные мышцы, молоко, кровь).

37.3. Показатели качества вакцин

Идентичность. Для изучения идентичности полученной вакцины проводятся исследования с использованием референс-препаратов и следующих методов: спектрофотометрии, аминокислотного анализа на содержание метионина, триптофана и цистина, анализа участков N и C-концевой последовательности, пептидного картирования, электрофореза в ПААГ и иммуноэлектрофореза, высокоэффективной жидкостной хроматографии и других методов. С помощью таких методов удастся определить конформационные и другие молекулярные изменения антигенов, которые могут возникать в процессе изготовления и хранения вакцин. Не все методы, используемые для изучения экспериментальных образцов вакцины, должны входить в нормативную документацию для установления идентичности препарата.

Стерильность. Лабораторный контроль на стерильность проводится с помощью анализа мазков и посева на стерильность. Контроль на стерильность осуществляется на разных этапах производственного процесса, в ОБТК предприятия и в Национальном органе контроля. Производится проверка вирусосодержащей и контрольной культуральной жидкости на присутствие микоплазм. Для серии препарата, составляющей 500 и более ампул, необходимо брать не менее 20 проб на стерильность, но и в этом случае контаминацию можно выявить только в сериях с высоким процентом контаминированных ампул. В связи с этим необходимо стремиться прежде всего создавать условия, гарантирующие сохранение стерильности препарата на всех стадиях технологического процесса, который должен осуществляться в соответствии с правилами GMP.

Все серии вакцин, которые предназначены для парентерального введения и не прошли контроль на стерильность, должны быть уничтожены. Все производственные работы, связанные со спорообразующими микробами, должны проводиться в отдельных помещениях, изолированных от остальной части предприятия.

Стабильность. Стабильность вакцины устанавливается путем проверки ее свойств через различные промежутки времени ее хранения и методом ускоренной термодеградациии образцов вакцины при 37 °С в течение двух недель. Относительно термостабильными препаратами являются анатоксины (столбнячный, дифтерийный) и вакцины, выпускаемые в лиофилизированном виде. После разведения лиофилизированные вакцины становятся очень неустойчивыми к влиянию повышенной температуры. Каждое воздействие высокой температуры на вакцину может сопровождаться разрешением части антигенного материала.

Если вакцина представляет собой конъюгат антигена с носителем, в конце срока хранения вакцины следует проверять на возможность появления диссоциации конъюгата, наличие несвязанного антигена и свободного носителя.

Токсичность. Токсичность вакцины определяют в опытах на мышах и морских свинках. Препарат вводят по 1 и 5 человеческих доз соответственно: мышам — внутривентриально, свинкам — подкожно. Препарат считается безвредным, если у животных в течение 7 дней не падает вес и не появляются какие-либо местные и общие реакции.

Пирогенность. Пирогенность вакцины определяется в опытах на 3-х кроликах при внутривенном введении 1 человеческой дозы вакцины. По изменению температуры тела судят об общих пирогенных свойствах препарата. Препарат считается апиогенным, если повышение температуры от исходного уровня составляет не более 0,6 °С, а сумма индивидуальных колебаний температуры у кроликов не превышает 1,4 °С. Важным методом определения пирогенности является LAL-тест, который позволяет определить концентрацию ЛПС в вакцине.

Примеси. Идентификация антигенных примесей в вакцинах может быть проведена с помощью методов иммуноблота, радиоактивного и иммуноферментного анализа. Если не удастся полностью удалить контаминирующие субстанции, необходимо установить допустимые остаточные концентрации этих веществ и доказать, что они не оказывают существенного побочного действия на организм привитого.

Для инактивации вируса и бактерий используют химические вещества (формалин, β-пропиолактон и др.). Необходимо осуществлять контроль на полноту инактивации токсина, вирусов или бактерий и на присутствие инактиваторов в конечном продукте.

Особое внимание должно быть уделено биологическим веществам, которые используются для получения культуры клеток (трипсин) или вносятся в клеточную культуру в качестве ростовых факторов (эмбриональная телячья сыворотка и пр.).

Стабилизаторы и консерванты. Стабилизаторы (гидролизат желатины, сорбит, ЛС-18 и пр.) и консерванты (мертиолят, 2-феноксиэтанол и др.) не должны подавлять активность вакцины и вызывать побочных реакций у привитых. Желатина готовится из коллагена крупного рогатого скота и ее использование представляет определенный риск в отношении прионных заболеваний. Ставится задача о ее замене на другие виды стабилизаторов. Допускается применение антибиотиков, обладающих слабыми аллергенными свойствами (канамицин, неомицин и др.). Для всех веществ, добавляемых к вакцине, устанавливаются предельные концентрации, которые контролируются самим предприятием и Национальным органом контроля.

Адьюванты. Чаще всего в качестве адьювантов используют соли алюминия или кальция. Концентрация алюминия в конечном продукте не должна превышать 1,25 мг и кальция 1,3 мг на одну дозу. Адьюванты, добавляемые к вакцине, должны подвергаться распаду в организме. Каждый новый адьювант проходит тщательную лабораторную и клиническую проверку. Для носителей, включенных в состав вакцин, должна быть представлена полная характеристика структуры, состава и безопасности носителей. В конце срока хранения вакцины определяется концентрация носителя, не связанного с антигеном, которая не должна превышать установленного Национальным органом лимита.

Вода, растворы, реагенты, используемые для приготовления вакцин, должны удовлетворять требованиям международной или национальной фармакопеи. Среда вакцины (рН) должна соответствовать 6,0—7,0. Вся лабораторная посуда и емкости, используемые для производства вакцин, должны быть приготовлены из материалов, которые совместимы с вакцинами и не влияют на их свойства.

38. ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ ВАКЦИН. ТРЕБОВАНИЯ GMP

Современное производство иммунобиологических препаратов основано на высокой культуре производства, помноженной на знание, опыт и дисциплину персонала. В области производства вакцин существует тенденция слияния фирм в крупные компании, что сопровождается сокращением малоприбыльных традиционных, но важных для вакцинопрофилактики препаратов, сокращением числа поставщиков вакцин и ослаблением конкуренции.

В России существует 16 предприятий, выпускающих 50 вакцин против 28 видов инфекционных заболеваний. Всего в производстве медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) занято более 50 предприятий страны. В 2000 г. суммарный объем производства МИБП в России составил (в рублевом выражении) 4,06% от общего производства лекарственных средств, на долю вакцин приходилось 80% от общего объема производства МИБП.

Сегодня российские предприятия, выпускающие вакцины, испытывают значительные трудности. Прежде всего, это связано с падением покупательной способности у населения и регионов, недостаточной поддержкой со стороны государства и жесткой рыночной конкуренцией с импортными МИБП. Гарантированный государственный заказ на производство МИБП имеют только те предприятия, которые выпускают вакцины календаря прививок и тест-системы для диагностики СПИДа. В связи с этим многие предприятия расширяют номенклатуру выпускаемой продукции прежде всего за счет фармацевтических препаратов. Вместе с тем, за последние несколько лет отмечаются явные признаки стабилизации и роста производства. Несмотря на тяжелые экономические условия, предприятия выделяют большие финансовые средства на модернизацию производства. Появились предприятия и производственные участки, соответствующие жестким требованиям GMP. У многих предприятий имеются все предпосылки для выхода на мировой рынок.

Современное производство вакцин во многом зависит от уровня используемой технологии. Среди научных задач, влияющих на уровень технологии наиболее важными являются: изучение особенностей антигенной структуры возбудителя, разработка новых способов выделения и очистки антигенов, поиски путей повышения иммуногенности вакцин, конструирование принципиально новых вакцин. Технология должна быть безопасной и экономически выгодной. Основными этапами в разработке технологии получения вакцин являются:

1. Получение и характеристика исходного штамма.
2. Получение биомассы.
3. Получение антигена.
4. Его инаktivация, очистка, стерилизация.
5. Розлив.

6. Упаковка.
7. Масштабирование производства вакцины.

Для получения антигена используют биосинтез или химический синтез. При получении биомассы особое значение имеет способ культивирования возбудителя, способный обеспечить высокий выход протективного антигена.

Важное значение имеет оборудование, применяемое для культивирования микробов. На многих фирмах отказываются от громоздких культиваторов, предпочитая современное оборудование для периодического культивирования со сменой выращиваемого микроба. Для выделения антигена применяют различные химические и физические методы, изoeлектрическое осаждение кислотами и щелочами, высаливание нейтральными солями, осаждение спиртом, сорбцию и элюцию, ультрафильтрацию, колоночную хроматографию и пр.

Технология должна предусматривать наиболее щадящие способы выделения и инактивации протективных антигенов. Для инактивации применяют формалин, фенол, перекись водорода, ацетон, нагревание и другие химические и физические способы.

Для стерилизации растворов, содержащих антиген, применяют термическую обработку, облучение, фильтрацию.

При производстве синтетических вакцин не нужно громоздкое оборудование. Получаемые антигены химически чистые и, как правило, не вызывают побочных явлений.

Лекарственная форма вакцин зависит от способа их применения. Например, энтеральные вакцины должны иметь кислотоустойчивое покрытие, аэрозольные вакцины, как правило, не содержат адъювант и какие-либо консерванты, но могут содержать наполнитель. Некоторые вакцины выпускаются непосредственно в шприцах. В редких случаях шприцы имеют по две камеры для вакцин, которые нельзя предварительно смешивать и которые вводятся одна за другой одним шприцем.

Производство вакцин требует специальных условий, связанных прежде всего с необходимостью обеспечения безопасности работы с возбудителями инфекционных заболеваний.

Современное производство МИБП должно быть основано на соблюдении правил GMP (практика качественного производства) и четкой системе государственного контроля производства препаратов. Контроль конечной продукции является лишь одним из разделов системы обеспечения качества МИБП, основной упор делается на создание условий на производстве, гарантирующих выпуск качественной продукции.

На основе международных правил во многих странах разрабатываются свои правила по производству биологических препаратов. В России они утверждены в 1994 году и называются «Производство и контроль иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества». В настоящее время подготовлена новая редакция правил GMP для иммунобиологических препаратов.

В документе отражены требования к персоналу производства вакцин, требования к производственным и складским помещениям, оборудованию, документации, сырью, материалам, реактивам, процессу производства, контролю

качества продукции на разных этапах производства, требования к упаковке и маркировке продукции, к отделу биологического и технологического контроля, правила отбора образцов продукции на контроль, условия транспортирования и хранения препаратов.

Российские предприятия, производящие вакцины, отличаются друг от друга по степени соответствия правилам GMP. На некоторых из них не проводятся в полном объеме: аттестация класса чистоты помещений, контроль за вентиляцией и подготовкой воды, метрологический контроль, входной контроль отдельных видов сырья, контроль за качеством мойки посуды и контейнеров, контроль за температурными режимами хранения, стерилизации, замораживания и других процессов. Во многих случаях не соблюдаются правила маркировки посуды, стеллажей, упаковок, оборудования, а также поточность технологического процесса. Очень мало внимания уделяется вопросам валидации методов и оборудования.

38.1. Персонал

Ответственность за выпуск готовых вакцин необходимого качества возлагается на руководство предприятиями и руководящий персонал, занятый на всех стадиях производства и контроля препаратов. Руководитель предприятия, его заместители и ведущие специалисты должны иметь соответствующее образование и практический опыт работы по специальностям, связанным с производством иммунобиологических препаратов. Руководители всех уровней должны иметь полномочия, необходимые для выполнения своих обязанностей, и нести ответственность за свою деятельность. Функции руководителей оговариваются в должностных обязанностях.

Вновь принимаемые сотрудники должны пройти подготовку к работе на производстве, включающую ознакомление с правилами GMP и GLP и специальную программу в соответствии с особенностями предстоящей работы. Персонал, работающий с микроорганизмами 1 и 2 групп, должен проходить дополнительную подготовку по особой программе.

Система обучения должна охватывать любую производственную деятельность, которая может повлиять на качество готового продукта. Система включает первичное, периодическое, специальное и экстренное обучение. Экстренное обучение проводится в случае выявления ошибок, которые повлекли или могли повлечь ухудшение качества продукции.

Формами обучения могут быть лекционные и практические занятия, проводимые силами самого предприятия или сторонними организациями, семинары, выставки, конференции, а также компьютерный метод обучения и самообучения. Процесс подготовки специалистов должен быть документирован. Регулярно должна проводиться аттестация персонала. Формами аттестации являются устные экзамены, письменные работы и практические занятия.

Все принимаемые на работу должны пройти полное медицинское обследование, включающее бактериологический анализ на носительство возбудите-

лей дифтерии, кишечных инфекций и туберкулеза. На производство вакцин не допускаются лица, страдающие инфекционными заболеваниями или имеющие открытые (не защищенные одеждой) поражения участков тела. Персонал должен проходить диспансеризацию не реже 1 раза в год, находиться под постоянным медицинским наблюдением и регулярно обследоваться на туберкулез. Работники, осуществляющие визуальный контроль препаратов, должны регулярно проверять зрение.

Производством вакцины БЦЖ и препаратов туберкулина могут заниматься только лица, состояние которых контролируется путем проверки иммунного статуса и рентгеноскопии грудной клетки. Сотрудники, занятые изготовлением препаратов крови и плазмы, должны быть привиты против гепатита В. Работники, занятые производством, хранением, контролем препаратов, и работники вивария, подвергающиеся риску заражения, должны быть привиты соответствующими вакцинами.

Здания, в которых размещается производство вакцин, должны быть спроектированы и построены в соответствии с нормами и правилами, предъявляемыми к строительству предприятий медицинской промышленности. Для того, чтобы избежать возможных ошибок в соблюдении правил GMP, целесообразно провести экспертизу проекта строительства или реконструкции зданий и помещений силами Национального органа контроля МИБП.

Для помещений, требующих условий асептики, устанавливаются классы чистоты. Их четыре, начиная с 1-го класса, при котором допускается присутствие механических частиц до 3500 в 1 м³ размером 0,5 мкм при отсутствии живых микробов, и кончая 4-м классом, допускающим концентрацию частиц до 350 000 в 1 м³ размером 0,5 мкм и до 200 живых микроорганизмов в 1 м³.

В одном и том же помещении запрещается проводить работу с живыми патогенными микробами или токсинами и инактивированным материалом. Производственные помещения должны быть связаны между собой трансферами-передаточными шлюзами отдельно для перехода персонала и для передачи продукции на этапах технологического процесса. Помещения должны иметь гладкие внутренние поверхности, удобные для уборки, мытья, обработки дезсредствами.

Состав санитарно-бытовых помещений определяется характером производственных процессов. В помещениях должны быть созданы условия для соблюдения санитарно-гигиенического режима, техники безопасности и пожарной безопасности. Помещения для подготовки персонала к работе, для мытья рук, душевые, туалеты должны быть изолированы от производственных помещений и помещений для хранения продукции.

Предприятия должны иметь складские помещения, которые по размерам, конструкции и размещению соответствуют номенклатуре препаратов и позволяют рационально размещать препараты, проводить уборку и технические операции. Необходимо иметь отдельные помещения для сырья, бракованного материала, готовой продукции, находящейся на карантине, и продукции, предназначенной для отправки потребителю.

В складских помещениях должны соблюдаться постоянная температура и влажность, которые проверяются не реже 1 раза в сутки. Складские помещения

должны быть обеспечены необходимым количеством стеллажей, шкафов, поддонов и пр. Все препараты, находящиеся в складских помещениях, должны иметь соответствующую маркировку. На стеллажах и полках прикрепляются стеллажные карты, в которых указываются наименование препарата, серия, срок ее годности, количество.

Особые требования предъявляются к виварию. Он должен размещаться в изолированном помещении, иметь автономную систему вентиляции, отдельные помещения для кормокухни, дезинфекционно-моечное отделение, помещение для хранения сухих кормов, клеток и пр.

Производственные помещения должны иметь надежную систему вентиляции, должны соблюдаться условия, гарантирующие защиту от выброса инфекционного материала в окружающую среду. При необходимости производственные помещения должны иметь аварийное электро-, тепло- и водоснабжение, обеспечивающие автономную работу подразделений в случае аварий. Территория, где расположено производство вакцин, должна пройти экологическую экспертизу.

Оборудование на предприятии должно быть размещено таким образом, чтобы обеспечить непрерывность производственного процесса, соблюдение техники безопасности, гарантировать асептичность и возможность эффективной уборки помещения. При оборудовании должны быть инструкции по его эксплуатации.

Монтаж оборудования должен, по возможности, производиться так, чтобы автоматические и механические части, обвязка и сервисные участки размещались вне чистой зоны. Элементы оборудования, соприкасающиеся с препаратом, не должны подвергаться коррозии или иным реакциям, не должны быть пирогенными или токсичными, должны быть изготовлены из материала, не оказывающего действия на активность препарата. Смазывающие вещества и охлаждающая жидкость не должны контактировать с продукцией.

Все оборудование, включая системы стерилизации и фильтрации воздуха, обработки воды, дистилляторы, должно проходить плановый технический осмотр, а его пригодность к дальнейшей эксплуатации — документироваться.

38.2. Технологический процесс

Основным документом, определяющим порядок выполнения всех операций технологического процесса и контроля качества продукции на различных стадиях ее изготовления, является регламент производства, который согласовывается с Национальным органом контроля иммунобиологических препаратов. Все операции и любые отклонения от технологического процесса должны быть зарегистрированы в журналах. Для соблюдения правил и условий производства препаратов необходимо обеспечить поточность технологического процесса, исключить возможность контаминации препарата на всех стадиях производства, безаварийность работы оборудования, безопасность работы персонала, надежную инактивацию отходов производства. Особое внимание должно уделяться условиям производства препаратов, содержащих живые микроорганизмы.

К основным требованиям, обеспечивающим стабильность технологического процесса и получение качественной продукции, относятся:

- наличие штата квалифицированного персонала, соответствующих помещений и оборудования,
- наличие систем технического обеспечения (вентиляции, подачи воды, электроэнергии и пр.),
- проведение входного контроля сырья, материалов, реактивов,
- контроль продукции на отдельных стадиях производственного процесса и конечного продукта,
- определение класса чистоты помещений,
- соблюдение санитарных норм и правил в цехах и на рабочих местах,
- ограничение доступа лиц, не занятых непосредственно на производственных участках,
- валидация оборудования и процессов,
- метрологический контроль,
- применение стандартов и референс-препаратов,
- использование средств механизации, автоматизации и компьютеризации,
- применение средств объективной регистрации, записывающих устройств и средств сигнализации о технологическом процессе,
- соблюдение правил фасовки, маркировки и хранения продукции,
- правильное выполнение очистки, мойки и дезинфекции материалов и оборудования,
- наличие действующей нормативной документации и системы документирования этапов технологического процесса (СОПы, инструкции, протоколы и пр.).

38.3. Валидация и метрологическое обеспечение

Важное значение для производства вакцин имеет валидация, объективное доказательство того, что любой технологический процесс идет правильно и соответствует требованиям, указанным в нормативной документации на препарат.

На предприятии должна проводиться валидация оборудования, технологических процессов и методов контроля. Валидации подлежат:

- процессы выращивания бактерий, вирусов, культуры клеток с последующими стадиями очистки, дезинтеграции, инаktivирования и пр.;
- чистые зоны и помещения;
- системы технического обеспечения производства (вентиляция, подготовка воды, подача пара и т.п.);
- технологическое оборудование (автоклавы, центрифуги, ламинарные боксы, термостаты, моечные машины и пр.);
- технологические процессы (мойка стеклопосуды, чистка оборудования, стерилизация, лиофилизация и пр.);
- биологические, иммунологические и аналитические методы контроля сырья, промежуточных продуктов и готового препарата.

На предприятии разрабатывается валидационный план производства. Повторная валидация проводится как правило 1 раз в год. При валидации процессов следует использовать метод «худших случаев», когда производственный процесс проводится заведомо в неблагоприятных условиях.

По результатам испытаний составляется протокол валидации. Принимаются меры к недопущению использования оборудования или процессов, не прошедших валидацию или с истекшим сроком действия валидации. Устанавливается порядок внесения возможных изменений в провалидированные процессы, методики и оборудование.

На каждом предприятии должна быть создана метрологическая служба по обеспечению единства и точности измерений на производстве, организации ремонта, своевременной поверки и калибровки средств измерения, по метрологической экспертизе нормативной документации, инструкций, СОПов и пр., проведению измерений, повышению квалификации работников метрологической службы и пр.

На всех этапах технологического процесса используются только средства измерения, прошедшие государственную метрологическую поверку. На участках, не влияющих непосредственно на качество производимой продукции, могут применяться средства измерения, прошедшие калибровку. Предприятие, производящее калибровку, должно иметь соответствующую лицензию на право проведения калибровки средств измерения.

38.4. Стандарты и референс-препараты

При разработке, производстве и контроле иммунобиологических препаратов широко применяются стандартные образцы (стандарты). Существуют международные стандарты, в том числе стандарты ВОЗ, национальные стандарты и стандарты предприятия.

За основу стандарта ВОЗ берут одну из производственных серий препарата, изученную на предприятии по всем показателям и прошедшую коллаборативные испытания. В этих испытаниях могут участвовать лаборатории нескольких стран, каждая из которых может испытывать предлагаемые образцы препарата не только с помощью методов, рекомендованных ВОЗ, но и по своим методам. Международные стандарты испытываются на идентичность, активность, влажность, остаточный кислород, микробную контаминацию.

Стандарт ВОЗ обычно готовят в лиофилизированном виде. Основным отличием такого стандарта от обычной коммерческой серии заключается в том, что он содержит большое количество стабилизатора. В качестве стабилизатора используют трихолозу, которая препятствует прилипанию активной субстанции к стеклу и предохраняет ее при сушке препарата. Срок годности международного стандарта составляет не менее 10 лет. Обсуждение результатов коллаборативных испытаний и утверждение стандартов ВОЗ происходит на заседаниях Комитета по биологической стандартизации ВОЗ.

На основании международных стандартов разрабатываются национальные стандарты. Используя национальные стандарты, предприятия создают свои про-

изводственные стандарты, которые применяются для стандартизации сырья, полуфабрикатов и готовой продукции. При отсутствии утвержденного национального стандарта предприятие может пользоваться образцами серий вакцин, прошедшей государственный контроль и государственные испытания.

Референс-препараты не содержат или содержат неполный перечень количественных показателей, которые являются обязательными для стандартов. Референс-препараты также утверждаются на заседаниях Комитета биологической стандартизации ВОЗ.

38.5. Документация

Для производства любого иммунобиологического препарата необходим минимальный перечень нормативных и разрешительных документов.

Государственный стандарт — фармакопейная статья (ФС).

Нормативная документация:

- фармакопейная статья предприятия (ФСП),
- инструкция по применению препарата,
- регламент производства препарата (РП).

Разрешительная документация:

- сертификат производства препарата, выданный ГИСК им. Л.А. Тарасевича,
- лицензия на производство и реализацию препарата, выданная Министерством медицинской промышленности

38.5.1. Нормативная документация

Нормативным документом, в котором описаны требования к вакцине, ее свойства и методы контроля, является фармакопейная статья, представляющая собой национальный стандарт. Перечень требований к вакцине, перечисленных в фармакопейной статье, может быть меньше списка показателей, по которым вакцина изучалась на этапах доклинических и клинических испытаний.

Фармакопейная статья содержит следующие разделы: вводная часть, назначение препарата, его описание, подлинность, растворимость (для сухих препаратов), распадаемость (для таблеток), прозрачность и цветность, механические включения, pH, массовая доля влаги, вакуум (защитный газ, герметизация), химические показатели (белок, азот белковый, общий, нуклеиновые кислоты, полисахариды и т. п.), стерильность (для живых вакцин — отсутствие посторонних микроорганизмов и грибов), микробиологическая чистота (для неинъекционных форм), пирогенность, токсичность, специфическая безопасность, специфическая активность (иммуногенность), антигенная активность, полнота сорбции (для сорбированных препаратов), термостабильность, примеси, производственные штаммы, вещества, вносимые в препарат, содержание антибиотика, раство-

рители, выпускаемые в комплекте с препаратом, упаковка, маркировка, транспортирование, хранение, срок годности.

При освоении производства новой вакцины составляется фармакопейная статья предприятия (ФСП). Показатели качества препарата, заложенные в ФСП, не должны быть ниже показателей, указанных в ФС — государственном стандарте.

Регламент производства (ОСТ 42-1-83) является основным технологическим документом, по которому изготавливаются коммерческие серии вакцин и который используется для разработки различных инструкций и нормативов по технике безопасности, санитарно-эпидемиологическому и противопожарному режиму и пр.

Одно из важнейших условий: нормы и требования в технологических регламентах должны соответствовать нормам и требованиям Госстандарта, международной или национальной фармакопеи, национальным стандартам, техническим условиям и другим межотраслевым и отраслевым нормам и правилам.

Регламент производства имеет следующие разделы: характеристика конечного продукта, производственные штаммы микроорганизмов, сырье, материалы и промежуточные продукты, технологическая и биологическая схемы производства, аппаратурная схема производства и спецификация оборудования, изложение технологического процесса, отходы производства, контроль производства, перечень производственных инструкций, технико-экономические нормативы, информационные материалы.

В качестве промежуточных технологических документов пользуются инструкцией по изготовлению и контролю препарата и экспериментально-производственным регламентом.

Инструкцией руководствуются при получении 3-х лабораторных серий препарата, которые испытываются в авторском отчете на ограниченном контингенте людей, а экспериментально-производственным регламентом — при изготовлении серий вакцин, которые используются для проведения государственных испытаний вакцин.

Третьим нормативным документом является инструкция по применению. Кроме названия и вводной части инструкция должна иметь следующие разделы: иммунологические (биологические) свойства, назначение, способ применения и дозировка, реакция на введение, противопоказания, форма выпуска, срок годности, условия хранения и транспортирования.

Вводная часть инструкции должна содержать сведения о составе препарата, способе его получения и обработки, биологическом и физическом состоянии. В разделе «Иммунологические (или биологические) свойства» кратко описываются свойства вакцины, ее способность вызывать различные виды иммунного ответа с указанием его силы и длительности. В разделе «Назначение» указывают на профилактическое или лечебное действие вакцин и дают характеристику контингента лиц, которым предназначено введение вакцин, включая их возраст. Раздел «Способ применения и дозировка» включает подразделы: схема применения и дозировка, способ введения, необходимые мероприятия, предшествующие вакцинации. В раздел «Реакции на введение» входят характеристика общих

и местных реакций, время их появление и продолжительность; указания на допустимую частоту этих реакций и возможных осложнений. В разделе «Противопоказания» перечисляются виды патологии, которые служат противопоказаниями. Необходимо указать интервал, через который можно делать прививку после выздоровления пациента, и мероприятия по лабораторному и клиническому обследованию лиц, подлежащих вакцинации. В разделе «Форма выпуска» указывается тара, все виды фасовки, количество доз вакцин в потребительской таре и пр. Срок годности, условия хранения и транспортирования описываются в соответствующем разделе.

Порядок изложения инструкции и содержание разделов могут меняться. В конце инструкции указывается, что рекламации на вакцины направляются в ГИСК им. Л. А. Тарасевича и в адрес предприятий, изготовивших вакцины.

Для улучшения качества вакцин Национальный орган контроля разрабатывает опережающие требования с целью побуждения производителей вакцин к совершенствованию технологии их получения.

38.5.2. СОПы, инструкции, производственные протоколы

На каждом предприятии должна существовать система документирования. Документация должна быть разработана по определенной форме. Все документы должны быть подписаны и утверждены. Распределение документов должно быть контролируемым. Порядок внесения изменений в документы должен быть регламентирован.

По современным требованиям для всех этапов технологического процесса должны быть составлены подробные описания стандартных операций (СОПы), которыми сотрудники предприятия должны руководствоваться при выполнении этих операций. На все виды оборудования должны быть инструкции по их использованию.

На каждую серию вакцины составляется специальный документ (досье), свидетельствующий о том, что серия изготовлена, отконтролирована и разослана в соответствии с требованиями нормативно-технической документации. В документе содержится следующая информация: название и дозировка препарата, дата изготовления, номер, идентифицирующий серию, полная формула серии, включая посевной и исходный материалы.

Производственные протоколы на серию, составленные по определенной схеме, и паспорт на серию направляются для контроля в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

38.6. Животные

Основными требованиями к качеству лабораторных животных являются возраст, генотип и микробиологический статус. Возраст и масса тела являются условными характеристиками физиологического состояния животных.

Для контроля вакцин используют инбредных (линейных) или рандомбредных животных. Линейные животные отличаются небольшими индивидуальными

колебаниями в чувствительности к антигену и не дают значительной вариабельности в результатах исследования. Рандомбредные животные отличаются от обычных «нелинейных» животных, которые разводятся без соблюдения каких-либо селекционных правил. Система разведения рандомбредных животных препятствует стихийному нарастанию изменчивости в популяции лабораторных животных. С учетом генетических особенностей инбредных животных для каждого вида вакцин можно подобрать свою линию животных, дающую наиболее выраженный иммунный ответ на вакцину.

Важное значение имеет микробиологический статус животных. Микрофлора животных зависит от условий их содержания. Система содержания, при которой микрофлора животных не контролируется, не предотвращает возможность развития инфекций и неспецифической гибели животных на любой стадии испытания вакцин. К животным контролируемого качества относятся безмикробные животные (гнотобиоты) и животные без специфических патогенных факторов (SPF-животные). Для контроля вакцин наиболее удобными являются SPF-животные, у которых отсутствуют эндопаразиты, патогенные и условно патогенные бактерии и вирусы. Естественно, для содержания таких животных в виварии необходимо соблюдать особые санитарно-гигиенические и гнотобиологические правила.

39. «ХОЛОДОВАЯ ЦЕПЬ»

Важным компонентом организации мероприятий по вакцинопрофилактике является «холодовая цепь», которая обеспечивает оптимальный температурный режим хранения и транспортирования препаратов на всех этапах их движения от предприятия-изготовителя до потребителя.

При транспортировании и хранении препаратов необходимо соблюдать условия, обеспечивающие их сохранность от механического повреждения, неблагоприятного воздействия температуры окружающей среды и пр. Оптимальная температура на всех этапах пути следования вакцины от предприятия до потребителя составляет 2—8 °С.

В «холодовой цепи», обеспечивающей соблюдение температурного режима, имеются 4 уровня: предприятие (1-й уровень); республиканские, краевые, областные склады и склады центров санэпиднадзора (2-й уровень); городские, и районные аптечные склады и склады центров санэпиднадзора (3-й уровень) и лечебно-профилактические учреждения, участковые больницы, амбулатории, детские поликлиники, родильные дома, фельдшерско-акушерские пункты и др. (4-й уровень). Транспортирование иммунобиологических препаратов должно осуществляться в термоконтейнерах с термоиндикаторами или авторефрижераторным транспортом при температуре 4—8 °С.

Разработаны и широко применяются термоконтейнеры различной конструкции и разной емкости для одноразового и многократного использования, сумки-холодильники, хладоэлементы, термоиндикаторы.

В некоторых странах применяются не только термоиндикаторы, но и индикаторы на сотрясение (шейкер-индикаторы), которые помещаются в контейнеры с препаратами и проверяются по месту их доставки. В случае сильного сотрясения контейнера индикатор меняет окраску. Это свидетельствует о возможности разрушения стеклянных емкостей и появлении на них микротрещин.

Утраченная однажды активность препарата вследствие нарушения температурного режима необратима, она не восстанавливается при возвращении препарата в регламентируемые температурные условия. Вакцины, содержащиеся с нарушением температурного режима, не должны использоваться независимо от того, сохранили они свою активность или нет. Такие вакцины могут потерять активность ранее установленного срока их годности.

Следует соблюдать следующие правила хранения вакцин:

- нельзя замораживать вакцины, поставляемые в жидком виде;
- не допускается замораживание адсорбированных препаратов (АКДС, АДС вакцин и др.);
- лиофилизированные вакцины можно хранить при температуре ниже 0 °С;
- живые сухие вакцины против кори, паротита, краснухи при длительном хранении содержатся при –20 °С;

- нельзя подвергать повторному замораживанию и оттаиванию живые и убитые вакцины;
- нельзя хранить вакцины на полках дверцы холодильника;
- нельзя хранить вакцины вместе с продуктами питания и напитками.

Для функционирования «холодовой цепи» необходимы: специально обученный персонал, обеспечивающий работу оборудования; правильное хранение и транспортировка препаратов; холодильное оборудование и рефрижераторный автотранспорт; нормативные документы по соблюдению «холодовой цепи» и механизмам ее контроля.

40. НАДЗОР ЗА КАЧЕСТВОМ ВАКЦИН

Система надзора за качеством вакцин включает государственный контроль, осуществляемый Министерством здравоохранения Российской Федерации и ГИСК им. Л.А. Тарасевича, как Национальным органом контроля МИБП, и контроль на уровне предприятий — изготовителей вакцин.

40.1. Государственный контроль качества вакцин

В соответствии с рекомендациями ВОЗ каждая страна, которая производит биологические препараты или не производит, но импортирует их, должна иметь свой Национальный орган контроля, отвечающий за качество иммунобиологических препаратов. По мнению ВОЗ, Национальный орган контроля должен осуществлять следующие шесть функций:

- иметь опубликованный свод требований в отношении регистрации и лицензирования вакцин,
- осуществлять надзор за испытаниями эффективности и пригодности вакцин в «полевых» условиях,
- иметь систему выдачи разрешений на серии вакцин,
- использовать лабораторный контроль препаратов,
- осуществлять систематическое инспектирование предприятий на предмет соблюдения GMP при производстве вакцин,
- осуществлять оценку клинической эффективности вакцин.

В связи с распадом СССР, организацией многочисленных мелких производств, грубыми нарушениями правил реализации МИБП, появлением на рынке незарегистрированных отечественных и зарубежных МИБП возникла острая необходимость в укреплении и совершенствовании системы надзора за качеством МИБП. Принимая во внимание сложившуюся ситуацию и рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения, правительство Российской Федерации издало постановление №1241 от 18.12.95 г., в котором возложило функции Национального органа контроля МИБП на Государственный НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича (ГИСК им. Л.А. Тарасевича).

Национальный орган контроля МИБП осуществляет экспертизу нормативно-технической документации на препараты, проводит испытания новых препаратов с целью их регистрации, осуществляет сертификацию производственных серий вакцин, проводит научную работу по совершенствованию методов стандартизации и контроля МИБП, разрабатывает национальные стандарты и требования к условиям производства и контролю качества МИБП.

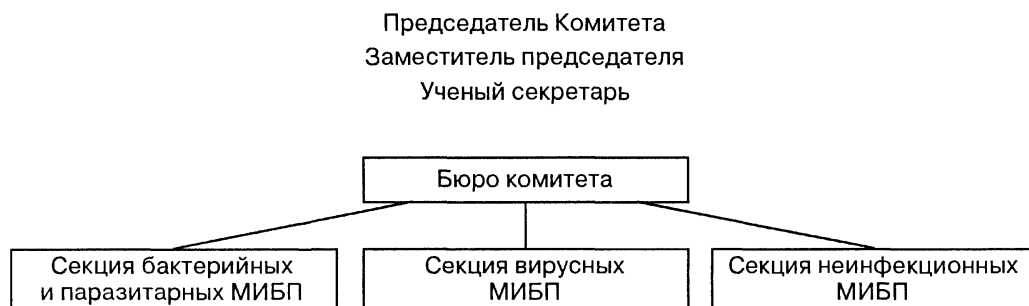
В структуру Национального органа контроля кроме ГИСК им. Л.А. Тарасевича входят 8 испытательных организаций (онкологический научный центр, гемато-

логический научный центр, институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского, научно-исследовательский кожно-венерологический институт и др.), отвечающие за контроль качества отдельных групп МИБП.

При Национальном органе контроля МИБП функционирует номенклатурная комиссия, комиссия по GMP и Комитет по медицинской этике. Важную роль в контрольно-разрешительной системе играет Комитет МИБП при Минздраве России, в состав которого входят ведущие эксперты в области разработки, производства, контроля и применения МИБП. Заключение Комитета является основанием для принятия решения о регистрации новых вакцин или об изъятии устаревших препаратов (схема 4).

Схема 4

Структура Комитета по медицинским иммунобиологическим препаратам (МИБП)



Функции Комитета по медицинским иммунобиологическим препаратам (МИБП)

- Экспертиза нормативной документации.
- Рассмотрение результатов авторских преclinical испытаний новых МИБП.
- Утверждение программ клинических испытаний.
- Утверждение программ Государственных испытаний.
- Рассмотрение отчетов испытаний.
- Выработка рекомендаций к регистрации новых МИБП и исключение из практики устаревших МИБП.
- Рассмотрение предложений по совершенствованию МИБП.

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

Существующая в Российской Федерации система надзора за качеством МИБП основана на принципах гарантии качества, которая достигается не только путем контроля конечной продукции, но, прежде всего, за счет создания условий, гарантирующих выпуск качественных МИБП.

Государственный контроль качества вакцин осуществляется на этапе регистрации новых препаратов и в пострегистрационный период. На первом этапе проводятся доклинические, клинические испытания вакцин и контроль за соблюдением надлежащих условий освоения препарата на предприятии.

Регистрация новых вакцин

Экспертиза нормативной документации.

Доклинические испытания вакцины.

Контроль лабораторных и экспериментально-производственных серий вакцины для клинических испытаний.

Клинические испытания вакцины.

Согласование планов размещения производства вакцины.

Контроль 5-ти первых производственных серий вакцины.

Инспектирование предприятия и выдача сертификата производства вакцины.

Выдача лицензии на производство и реализацию вакцины.

Внесение вакцины в государственный реестр лекарственных средств.

Пострегистрационный контроль

Регулярное инспектирование предприятия.

Сертификация производственных серий вакцины.

Контроль за побочным действием вакцины.

Пострегистрационные наблюдения за эффективностью вакцины.

Порядок регистрации новых МИБП указан на схеме 5.

Схема 5

Порядок регистрации новых МИБП



40.2. Доклинические испытания новых вакцин

Документация и лабораторные серии новой вакцины поступают в ГИСК им. Л.А. Тарасевича с направлением из Минздрава России. ГИСК им. Л.А. Тарасевича проводит доклинические испытания по показателям, обеспечивающим безопасность и эффективность новой вакцины. В опытах на животных при изучении иммуногенной активности вакцины применяется препарат сравнения.

Показатели качества вакцины, изучаемые в доклинических испытаниях:

- идентичность,
- специфическая активность,
- специфическая безопасность,
- токсичность (острая и хроническая),
- иммунологическая безопасность,
- аллергенная активность,
- местные реакции,
- гематологические изменения,
- гистологические изменения,
- стерильность,
- пирогенность,
- содержание белка,
- остаточная влажность,
- стабильность.

Данные о вакцинном (производственном) штамме:

- история выделения штамма,
- метод аттенуации,
- генетическая стабильность,
- контаминация,
- иммуногенность,
- нейровирулентность (для живых вирусных вакцин).

40.3. Клинические испытания новых вакцин

Испытания новых вакцин на людях проходят не менее двух стадий: испытания на ограниченных контингентах людей для определения реактогенности, безопасности и специфической активности вакцин и испытания на расширенных контингентах для оценки безопасности, иммуногенной и профилактической эффективности вакцин. В отдельных случаях проводятся эпидопыты для определения эпидемиологической эффективности препаратов. Особенностью российской системы исследования новых препаратов на людях являются государственные испытания.

Принципы проведения Государственных испытаний МИБП

- Все серии препаратов, вводимые людям при их испытании, предварительно контролируются ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

- Программа испытаний и НТД проходят экспертизу в ГИСК им. Л.А. Тарасевича и Комитете МИБП.
- Испытания проводятся на независимых от разработчиков базах.
- При испытаниях применяются препараты сравнения.
- Используется принцип двойного слепого метода.
- Испытание проводится под методическим руководством ГИСК им. Л.А. Тарасевича поэтапно.
- Препараты испытываются сначала на взрослых людях.
- Испытания проводятся на фоне базового лечения.
- Используется принцип информированного согласия участников испытания.

Программы и отчеты испытаний вакцин рассматриваются на заседаниях Комитета по медицинской этике, а затем — в Комитете МИБП. Фармакопейные статьи на вакцины проходят экспертизу в фармакопейном Комитете. При положительных результатах испытаний и положительной рекомендации Комитета МИБП Минздрав России регистрирует новый препарат и вносит его в государственный реестр лекарственных средств.

40.4. Инспектирование предприятий с целью сертификации производства вакцин

Инспектирование предприятий проводится:

- в плановом порядке с частотой не реже 1 раза в два года,
- в связи с сертификацией производства новых вакцин,
- внепланово в связи с ухудшением качества выпускаемых препаратов.

В начале промышленного выпуска новой вакцины Национальный орган контроля проверяет 5 первых производственных серий вакцины и проводит сертификацию ее производства. Сертификацию проводит специальная комиссия. В ее состав включаются сотрудники специализированной лаборатории и, как правило, представители лабораторий общих методов контроля (биохимии, стерильности, физических методов и др.). При отсутствии грубых нарушений комиссия рекомендует выдать предприятию сертификат производства препарата сроком не более 3-х лет. На основании выданного сертификата предприятие может получить лицензию на право производства и реализацию препарата. Последующее периодическое инспектирование должно осуществляться 1 раз в два года. Кроме того, инспектирование может быть организовано с целью установления причин снижения качества вакцин. При этом комиссия составляет акт проверки соблюдения требований нормативных документов. В случае необходимости к акту прикладывается предписание с указанием мероприятий по устранению выявленных недостатков и сроков их выполнения. Кроме этого, ряд предложений может носить рекомендательный характер.

40.5. Сертификация производственных серий вакцин

Учитывая особенности надзора за качеством вакцин, Госстандарт Российской Федерации зарегистрировал в 1997 г. самостоятельную систему сертификации МИБП. В соответствии с законом об иммунопрофилактике все вакцины,

применяемые на территории Российской Федерации, подлежат обязательной сертификации, проверке соответствия свойств отдельных серий вакцин установленным требованиям. Органом сертификации МИБП является ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Существует несколько видов контроля серий вакцин: выборочный и сплошной, предварительный и последующий, контроль по паспортам, по производственным протоколам и пр. Выборочный последующий контроль проходят серии вакцин, получившие контрольные номера ОБТК. Серии поступают от предприятий в плановом порядке, изымаются со склада предприятий, с мест хранения, а также с мест применения в связи с появлением поствакцинальных осложнений.

Сплошному предварительному контролю подлежат первые серии вакцин при освоении их производства и все серии вакцин при введении особого режима в связи с ухудшением качества препарата. В этом случае контрольный номер серии вакцины присваивается на предприятии только после заключения ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Одной из форм постлицензионного надзора является предреализационный контроль вакцин до их отправки потребителю. Такой контроль может осуществляться путем экспертизы паспортов серий вакцин, протоколов производства и производственного контроля, а также путем лабораторного контроля серий вакцин. Протоколы производства и контроля качества вакцин охватывают все стадии технологического процесса, начиная с сырья и кончая готовым продуктом. Предреализационному контролю подлежат прежде всего серии вакцин календаря прививок и тест-систем для диагностики СПИДа и вирусных гепатитов, с помощью которых контролируются сырье и готовые препараты, предназначенные для введения людям, например, донорская кровь, иммуноглобулины и пр. Плановый лабораторный контроль серий вакцин осуществляется по квартальным графикам, направляемым Национальным органом контроля предприятиям.

Наиболее высокий процент брака наблюдается при контроле серий вакцин, присланным в ГИСК им. Л.А. Тарасевича по рекламациям и при сплошном контроле серий в условиях особого режима, связанного с ухудшением качества препарата. Наиболее частыми причинами брака являются бактериальная контаминация, низкая специфическая активность, изменение физических свойств препарата.

Схемы сертификации вакцин, применяемые в разных странах, могут отличаться друг от друга (табл. 45). Это зависит от уровня развития страны, наличия Национального органа контроля и других условий. В большинстве развитых стран, включая Россию, используется преимущественно схема №2.

Предприятию могут быть выданы три вида сертификата. Сертификат производства выдается на отдельный вид препарата. Он является гарантией того, что на предприятии есть все условия для выпуска вакцины, соответствующей требованиям НД. Сертификат качества — документ, в котором приведены параметры качества вакцины в соответствии с требованиями ФСП. Наконец, сертификат соответствия дается предприятию на серию препарата, которая прошла контроль в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

Таблица 45

Способы сертификации вакцин

№№ схем	Экспертиза паспортов	Экспертиза сводных протоколов с паспортами	Инспектиро- вание (сертификация производства)	Лабораторный контроль серий вакцин	
				все серии	выборочные серии
1.	–	+	+	+	–
2.	–	+	+	–	+
3.	+	–	+	–	+
4.	+	–	+	+	–

Особыми формами постлицензионного надзора за качеством вакцин являются исследования эффективности вакцин при широком их применении в практике, мониторинг побочного действия вакцин и расследование случаев поствакцинальных осложнений.

40.6. Система обеспечения качества вакцин на предприятиях

На каждом предприятии, выпускающем МИБП, должна быть создана система обеспечения качества продукции. Она должна быть оформлена формально на бумаге, организационно, а главное — быть действенной. Она объединяет все структурные подразделения и функциональные комиссии, обеспечивающие надлежащие условия производства и внутренний контроль.

Система управления качеством должна гарантировать, что в течение всего производственного процесса:

- использованы правила GMP и GLP, инструкции по эксплуатации оборудования и СОПы,
- применяется сырье, реактивы, упаковочный материал, соответствующие установленным требованиям,
- имеется метрологическая служба, проводится валидация оборудования и технологического процесса,
- проводится лабораторный контроль полуфабриката и конечного продукта,
- соблюдаются условия хранения и транспортирования препаратов.
- соблюдаются требования к работе вентиляции, приготовлению воды, состоянию окружающей среды и пр.
- осуществляется регулярная самоинспекция на всех этапах производственного процесса,
- функционируют системы выявления и устранения нарушений технологического процесса, рассмотрения рекламаций и отзыва продукции от потребителя.

Особое внимание должно быть уделено работе ОБТК. Для руководства предприятия хорошая работа этого отдела является гарантией полноты информации о качестве препаратов и условиях их производства. ОБТК проводит независимую от производства оценку качества препаратов. Назначение на должность руководителя ОБТК согласовывается с Национальным органом контроля. Основной обязанностью ОБТК является входной контроль сырья, реактивов, полуфабрикатов, посуды и др. материалов, необходимых для производства препаратов, лабораторный контроль готовой продукции, контроль за технологическим процессом, за использованием стандартов и референс-препаратов, за выполнением инструкций, СОПов, НД, за соблюдением условий хранения и транспортирования, за своевременным направлением серий вакцин в ГИСК им. Л.А. Тарасевича на сертификационный контроль.

На основании результатов испытаний на каждую серию препарата оформляется паспорт, который служит основанием для оформления накладной и сдачи препарата на склад готовой продукции. ОБТК направляет в Национальный орган контроля образцы препаратов на контроль, паспорта на них, а для вакцин календаря прививок и тест-систем по диагностике СПИДа и гепатита В — детальные протоколы производства и контроля препаратов.

Готовая вакцина может быть выпущена и отправлена потребителю только после окончания контроля серии препарата в ОБТК и присвоения серии контрольного номера. Если препарат находится на предварительном контроле, ОБТК имеет право выдать контрольный номер только после получения положительного заключения ГИСК им. Л.А. Тарасевича. В случае отрицательного заключения серия бракуется. Если предприятие продолжает выпускать продукцию низкого качества, ГИСК им. Л.А. Тарасевича имеет право приостанавливать выпуск препарата или ставить вопрос перед Минздравом о прекращении производства такой вакцины.

Несмотря на то, что некоторые вакцины могут сохранять свою активность свыше установленного срока годности, указанного в нормативной документации и на этикетках, продление срока годности на основании переконтроля серий вакцин запрещено.

При ОБТК находится музей юридических образцов серий препаратов, отправленных предприятием потребителю. Образцы в объеме, достаточном для проведения 3-х разового полного контроля, предназначены для повторного контроля препарата в случае рекламации, в случае несоответствия результатов контроля ГИСК им. Л.А. Тарасевича требованиям нормативной документации и в случае необходимости наблюдения за изменением качества препаратов в процессе их хранения.

Кроме ОБТК, осуществляющего контроль качества (quality control) продукции, на предприятиях создаются подразделения, ответственные за гарантию качества (quality assurance) производства. Эти подразделения следят за соблюдением технических и санитарно-эпидемиологических требований к производству, проводят валидацию технических процессов и оборудования, несут ответственность за состояние окружающей среды. ОБТК обычно вхо-

дит в состав отдела гарантии качества или является самостоятельным подразделением.

На предприятии должна проводиться самоинспекция, целью которой является оценка самим предприятием состояния условий производства и контроля препаратов и их соответствия требованиям GMP и GLP. Программа проведения самоинспекции должна быть составлена с учетом необходимости первоочередной проверки наиболее ответственных и наиболее уязвимых участков производственного процесса.

41. ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Плановую вакцинацию в соответствии с календарем обязательных прививок проводят на всей территории Российской Федерации. Плановые прививки против клещевого энцефалита, чумы, туляремии, бруцеллеза, сибирской язвы, лептоспироза и лихорадки Ку проводят на определенных территориях, представляющих собой природные очаги или гиперэндемичные зоны.

41.1. Основные принципы организации и проведения прививок

Основными принципами организации и проведения профилактических прививок являются: плановое проведение прививок, учет и отчетность, соблюдение сроков вакцинации, показаний и противопоказаний, обязательный медицинский осмотр ребенка, инструктаж медицинского персонала, информирование родителей о пользе вакцинации и возможном риске, соблюдение условий хранения вакцин, бесперебойное снабжение препаратами и бесплатное проведение большинства прививок (приложение 3).

Ответственными за организацию и проведение прививок является руководитель учреждения, где проводится вакцинация (заведующий поликлиники, главный врач), а непосредственно на территориальных участках — участковый врач-педиатр.

Необходимым условием планирования и проведения профилактических прививок против управляемых инфекций является учет дважды в год всех детей, проживающих на каждой территории. В списки проживающих вносятся новорожденные и вновь прибывшие дети. Проводится учет детей в коллективах, которые они посещают (дошкольные учреждения, школы и пр.). На каждого ребенка должна быть оформлена медицинская документация: история развития ребенка, карты профилактических прививок, медицинская карта ребенка, посещающего дошкольное учреждение, школу. Сводный план проведения прививок направляется в территориальный центр санэпиднадзора. Основной задачей всех служб, занятых организацией и проведением профилактических прививок, является жесткий контроль за своевременным проведением прививок каждому ребенку, контроль за соблюдением показаний, противопоказаний и профилактика поствакцинальных осложнений.

Планирование проведения прививок, отчет и отчетность осуществляет прививочный кабинет городской детской поликлиники, центральной республиканской больницы и пр. Прививочный кабинет должен иметь два помещения, в одном из них хранится учетная документация, в другом — проводятся прививки. В структуру некоторых поликлиник и больниц введен кабинет иммунопрофилактики, который выполняет координационную и консультативную функции по повышению охвата детей профилактическими прививками.

Важной задачей в деле организации и проведения прививок является создание единой федеральной компьютерной системы слежения за планированием и проведением прививок на территории Российской Федерации.

В 1992 г. здравоохранением США утверждены специальные стандарты (Standards for pediatric immunization practices) для педиатрической службы иммунизации. Правила просты и нацелены на оказание помощи врачам и населению в проведении прививок. Согласно этим правилам:

- служба иммунизации должна быть легко доступной для населения,
- пункты вакцинации в больших поликлиниках должны работать даже во внеурочное время,
- проведение вакцинации должно сопровождаться лишь минимальными предварительными условиями,
- не требуется детального выяснения физического состояния ребенка и измерения температуры,
- решение о вакцинации должно быть основано исключительно на осмотре ребенка и информации, полученной от матери,
- вакцинация должна быть бесплатной или проводиться за минимальную плату,
- любое посещение ребенка в поликлинику необходимо использовать для проведения его вакцинации,
- лица, ответственные за вакцинацию, должны постоянно проводить просветительную работу среди родителей с целью выполнения своевременной и полной вакцинации детей,
- они проводят тщательный опрос родителей, информируют их о мерах, которые необходимо предпринять в случае появления побочных реакций; не проводят вакцинацию только в том случае, если у детей имеются истинные временные или постоянные противопоказания; вводят все вакцины, регламентированные календарем прививок на момент визита ребенка,
- о каждой вакцинации делается запись в персональной карте иммунизации, которая хранится у родителей прививаемого,
- на каждого ребенка составляется график вакцинации с учетом его посещения других специалистов,
- в медицинскую карту заносятся все клинические реакции, возникающие после вакцинации, а наиболее значимые из них вводятся в систему донесений и отчетов,
- ответственные за вакцинацию должны пользоваться системой слежения за графиком вакцинации, включая вызовы и визиты медицинского персонала, строго соблюдать правила проведения вакцинации, проводить аудиторские проверки документации по иммунизации и степени охвата детей прививками, хранить протоколы вакцинации, обеспечивать высокий уровень сервиса пациентов,
- вакцинацию должны проводить обученные специалисты, которые обязаны постоянно повышать свою квалификацию.

Эти правила (стандарты) чрезвычайно важны и полезны в организации и проведении профилактических прививок. Официальное издание аналогичных правил в России в значительной степени способствовало бы повышению эффективности вакцинации.

41.2. Техника проведения вакцинации

Вакцинацию проводит специально подготовленный медицинский персонал. Прививки разрешается проводить только здоровому персоналу, вакцинированному против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В.

В поликлиниках создаются прививочные кабинеты, оснащенные необходимым оборудованием, набором вакцин и лекарственных средств. В сельской местности вакцинацию проводят в лечебно-профилактических учреждениях. В лечебно-профилактических учреждениях, обслуживающих детское население, желательно иметь два прививочных кабинета: один для иммунизации БЦЖ вакциной и постановки туберкулиновых проб, другой — для остальных прививок. В противном случае необходимо определить специальные дни и часы для проведения противотуберкулезных прививок и выделить отдельный стол для прививочного материала (БЦЖ, туберкулин) с маркированными емкостями для отработанных шприцев и игл.

Для прививки должны использоваться только зарегистрированные в установленном порядке отечественные и зарубежные вакцины. Хранение вакцин в прививочном кабинете должно осуществляться с соблюдением санитарных правил. Нельзя применять вакцины с измененными физическими свойствами, с нарушенной целостностью ампул, флаконов и пр., с отсутствием маркировки или неясной маркировкой на контейнере, с истекшим сроком годности, с нарушенным температурным режимом хранения. Длительность хранения запаса вакцин в прививочном кабинете не должна превышать 1 месяц. Исходя из этого, следует правильно планировать объем прививочной работы на последующие месяцы.

Перед вакцинацией необходимо выяснить анамнез прививаемых, провести врачебный осмотр и термометрию. Вакцинацию проводят пациенту в положении лежа или сидя во избежание обморочных состояний. Обязательным условием проведения прививки является медицинское наблюдение за привитыми в течение 30 мин после вакцинации, а также через 1—2 суток в организованном коллективе.

Следует избегать приема антибиотиков и сульфаниламидов за 1—2 дня до вакцинации и на протяжении 7 недель после вакцинации живыми вакцинами. Вакцинацию аллергических больных проводят под защитой антигистаминных препаратов.

Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии. Категорически запрещается введение вакцин внутривенно, кроме тех случаев, которые предусмотрены инструкциями по применению. Во избежание развития сильных местных реакций и для обеспечения формирования адекватного иммунитета сорбированные препараты в ампулах или флаконах следует тщательно перемешать путем их встряхивания. Сорбированные препараты, подвергшиеся замораживанию, применению не подлежат. Вакцины, содержащиеся в многодозовой упаковке, должны быть использованы в течение рабочего дня при условии их хранения в холодильнике с соблюдением правил асептики.

Прививку детям проводят после получения согласия родителей, которые должны быть проинформированы о пользе вакцинации и возможном риске.

Перед вакцинацией необходимо проверить наличие инструкции в упаковке, маркировку и целостность ампул (флаконов), отсутствие в них посторонних включений. Строго соблюдать правила выполнения инъекций (дезинфекция колпачков ампул, колпачков флаконов, кожи в участке введения вакцины и пр.). Для вакцинации используются одноразовые шприцы, в шприц берется то количество вакцины, которое необходимо только для одного клиента. В случае необходимости применяется безыгольный инъектор БИ-ЗМ с протектором противoinфекционным ППН-2 с объемом до 0,5 см³.

При вакцинации особое внимание следует уделять соблюдению правил асептики. Наиболее частыми причинами нарушения асептики являются: использование нестерильных инструментов, растворителей и других материалов и длительное нахождение вакцины в открытой емкости (флаконе, ампуле и пр.).

Одноразовые шприцы и иглы применяются только при соблюдении условий, гарантирующих невозможность повторного их использования, которое сопряжено с высоким риском передачи инфекций. Так называемые разрушающиеся шприцы, конструкция которых не позволяет применять их повторно, рекомендуются использовать при всех видах иммунизации, особенно при проведении массовых прививок. Для сбора различных видов шприцев, игл и другого остроконечного инструментария применяются особые безопасные непрокальваемые контейнеры, из которых невозможно извлечь помещенный в них материал. Применяются также специальные печи для сжигания контейнеров, обеспечивающие полную деструкцию материала и уменьшающие загрязнение окружающей среды.

Безыгольные инъекторы с насадками многоразового использования могут применяться в тех случаях, когда необходимо в короткие сроки вакцинировать большое количество людей, а использование саморазрушающихся шприцев и игл невозможно по какой-либо причине, и органы здравоохранения считают, что польза от применения безыгольных инъекторов будет превосходить потенциальный риск передачи инфекций. Риск от применения безыгольных инъекторов можно свести к минимуму при соблюдении требований по техническому уходу и правил обработки головок инъектора с помощью ацетона или спирта.

Неиспользованные препараты с истекшим сроком годности и препараты, которые нельзя применять по каким-либо другим причинам, подлежат уничтожению в районных или городских центрах санэпиднадзора.

Инактивированные бактериальные и вирусные вакцины, живая коревая, паротитная и краснушная вакцины, анатоксины, а также иммуноглобулины, гетерологичные сыворотки, аллергены, бактериофаги, эубиотики не требуют какой-либо специальной обработки перед их уничтожением. Неиспользованные остатки других живых бактериальных и вирусных вакцин и инструментарий для их введения подлежат кипячению в течение 1 часа (для сибиреязвенной вакцины — 2 часа) или обработке 3—5% раствором хлорамина в течение 1 часа или 6% раствором перекиси водорода в течение 1 часа или автоклавированию.

42. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ

Инфекции остаются одной из главных причин преждевременной смертности населения. В России ежегодно регистрируется около 35 млн инфекционных заболеваний, а прямые и косвенные потери от них составляют 20 млрд руб. Вакцинация способна в значительной степени сократить эти потери, а главное сохранить жизни миллионам людей.

При оценке результатов специфической иммунопрофилактики принимаются во внимание не только эпидемиологические данные, но и экономическая выгода при вакцинации. Для включения той или иной инфекции в Расширенную Программу Иммунизации ВОЗ учитываются массовость заболеваний, степень снижения заболеваемости с помощью вакцинации и экономическая эффективность вакцинопрофилактики. О высокой экономической отдаче мероприятий по вакцинации свидетельствует тот факт, что все затраты по искоренению оспы, проводимые по программе ВОЗ во всем мире, окупилась в течение одного месяца после исчезновения этого грозного заболевания. По мнению ВОЗ, ликвидация полиомиелита является важнейшим экономическим приоритетом для всех стран мира, так как продолжение вакцинации больших контингентов населения сопряжено с огромными финансовыми затратами.

Для оценки экономического эффекта от вакцинации наиболее часто используют критерий выгоды (прибыли). Он вычисляется как отношение затрат на вакцинацию к предотвращенным затратам, т.е. ко всем затратам, связанным с лечением заболеваний невакцинированных людей.

Цена полного цикла иммунизации ребенка в рамках календаря прививок в США составляет 25 долл. США, что значительно меньше стоимости лечения детей, страдающих от инфекций, которые можно предотвратить вакцинацией. Экономическая выгода от вакцинации бывает выше при высоком уровне заболеваний. Немаловажное значение имеет стоимость вакцинации и цена вакцины. Цены на отдельные вакцины различаются в 100 раз.

Принцип расчета экономической эффективности вакцинации может быть ретроспективным, основанным на данных проведенных мероприятий по вакцинопрофилактике, или перспективным при моделировании ситуации с использованием ранее установленных характеристик. При этом учитываются многие демографические данные (численность населения, смертность и пр.), эпидемиологические (заболеваемость, охват населения прививками и пр.), иммунологические (напряженность иммунитета, схемы вакцинации и пр.), клинические (длительность, тяжесть заболевания и пр.) и стоимостные показатели (стоимость вакцинации, лечения и пр.). При определении экономической эффективности вакцинации необходимо учитывать конкретные условия страны и территории, характер инфекции, вид вакцины, способ ее введения, стоимость самой вакцины и медицинских услуг, затраты на лечение и уход за заболевшими и лицами с поствакцинальными осложнениями, оплату больничных листов и содержания

инвалидов, различные косвенные потери, связанные с летальными исходами, и другие характеристики и показатели.

Существует несколько способов определения экономической эффективности вакцинации. В зависимости от поставленной задачи может быть подсчитана стоимость снижения затрат, обусловленное эффектом вакцинации денежное соотношение затрат и выгоды, влияние вакцинации на медицинские и социальные показатели (улучшение здоровья, продление жизни человека и пр.). В целом, экономическая выгода от вакцинации перекрывает расходы, связанные с вакцинацией, в несколько и даже в десятки раз.

Например, подобные расчеты необходимы для выбора вакцины между разными видами полиомиелитной вакцины (живая пероральная или инактивированная для парентерального введения) и коклюшной вакцины (корпускулярная или бесклеточная). Однонаправленные вакцины имеют примерно одинаковую профилактическую эффективность, однако инактивированная полиовакцина и бесклеточная коклюшная вакцина стоят значительно дороже. В связи с этим только высокоразвитые страны используют дорогие вакцины для массовой вакцинации населения.

Несомненный экономический эффект дает применение комбинированных (комплексных) вакцин (см. раздел 21.8). В США соотношение выгода/затраты при использовании трехкомпонентной вакцины (корь, паротит, краснуха) составляет 14,4 доллара на 1 затраченный на вакцинацию доллар. При использовании моновакцин этот коэффициент составляет соответственно виду вакцины 11,9; 6,7 и 7,7 доллара. Однако следует отметить, что стоимость контроля и потери от брака у комплексных вакцин могут быть выше, чем у моновакцин.

Наиболее экономичными способами иммунизации являются безыгольный и внутрикожный методы введения вакцин. Пероральный метод вакцинации прост, но требует большого количества антигена.

Предполагается, что при условии, если процент серонегативных лиц превышает 50, то вакцинация только серонегативных лиц, выявляемых с помощью лабораторных методов, экономически выгоднее по сравнению со сплошной вакцинацией без предварительного лабораторного обследования. Наиболее экономически приоритетными группами населения для вакцинации являются группы риска и лица в организованных коллективах. С точки зрения экономической выгоды, предпочтительно местное производство вакцин, но и в этом случае необходимо проводить расчеты, доказывающие, что закупка зарубежных вакцин будет дороже по сравнению с затратами на производство и применение вакцин (стоимость сырья, материалов, медицинских услуг, лечение осложнений, оплата больничных листов и косвенных потерь, связанных с летальными исходами).

43. ЭТИКА ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Вакцинация является наиболее распространенной формой медицинского вмешательства и совершается не для лечения больных или диагностики заболевания, она проводится для профилактики возможных инфекций на здоровых людях, в том числе на детях. В связи с этим вопросы права и этики вакцинации, особенно массовой вакцинации, являются чрезвычайно важными этическими проблемами в медицине.

Прогресс в медико-биологической науке и мощное развитие клеточной, генной и молекулярной инженерии привели к созданию принципиально новых биологических препаратов (рекомбинантных вакцин и цитокинов, ДНК-вакцин, моноклональных антител и пр.), введение которых людям требует четкого правового и этического регулирования.

Основы биоэтики были заложены в Нюрнбергском кодексе (1947). Основной мотив кодекса — запрещается проводить медико-биологические исследования на людях, если решение поставленной проблемы не является слишком важной для человечества. Главные положения биологической и медицинской этики описаны в Хельсинской декларации (1964) с дополнениями, сделанными в Токио (1975), Венеции (1983) и в Европейской Конвенции по биоэтике (1997).

Во многих странах накоплен богатый опыт по разработке и соблюдению этических норм в проведении биомедицинских исследований, который нашел отражение во многих национальных и международных рекомендациях. Опубликованы специальные международные рекомендации по вопросам этики в эпидемиологии. Главный тезис всех этих документов: человек является хозяином своего тела, здоровья и жизни. В связи с этим представление о том, что выше всего всегда являются интересы общества, должно быть пересмотрено.

В тоталитарном Советском Союзе интересы общества, как правило, ставились выше интересов отдельных лиц. В медицине это регулирование происходило через Министерство здравоохранения, институты и другие органы здравоохранения на местах. В прежней России все мероприятия по вакцинации населения были строго регламентированы в административном порядке с учетом централизованного обеспечения вакцинами и бесплатной вакцинации.

Сейчас ситуация в России изменилась. Министерство здравоохранения утратило монополию в области производства, снабжения и применения вакцин. Значительную свободу получили регионы. Административная форма монополии центра сохранилась за вакцинами календаря прививок, иммунизация которыми в соответствии с законом является обязательной.

Строгое соблюдение этических норм в государстве возможно только при наличии хорошей правовой основы. В новой России правовые основы вакцинопрофилактики нашли отражение в Конституции Российской Федерации, согласно которой Россия является демократическим и правовым государством, а высшей ценностью в ней является человек, которому гарантируются его права

и свобода (статьи 1, 2, 15, 17). В части 3 статьи 55 Конституции Российской Федерации сказано, что права и свободы человека могут быть ограничены федеральным законом в той мере, в которой это необходимо в целях защиты основ конституционного строя, нравственности, здоровья, прав и законных интересов других лиц, обеспечения обороны страны и безопасности государства.

Правовая основа, закрепленная Конституцией Российской Федерации,шла развитие в ряде законов, изданных в России: «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (1991); «О защите прав потребителей» (1992); «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (1993); «Об обжаловании в суде действий и решений, нарушающих права и свободы граждан» (1993); «Закон о лекарственных средствах» (1998); закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека» (1998). В законах подчеркивается приоритет прав и свобод гражданина, ответственность органов государственной власти, организаций и должностных лиц за обеспечение прав граждан в области охраны здоровья и необходимость пресечения неправомерных действий, ведущих к нарушению прав и свободы человека.

В критических ситуациях интересы общества ставятся выше интересов отдельных людей. Например, при эпидемии особо опасных инфекций проводятся мероприятия с вмешательством в права неприкосновенности личности и частной жизни. Вакцинация в какой-то мере также является чрезвычайной мерой. При антропонозных инфекциях заражений человек является источником распространения возбудителя заболевания и представляет угрозу для других членов общества. В связи с этим обязательная вакцинация людей против некоторых инфекций и проведение принудительных профилактических мер по изоляции больных от окружающих людей являются оправданными для сохранения здоровья других членов общества. Важно, чтобы все действия принудительного характера были определены законом государства.

В системе вакцинопрофилактики можно выделить три группы вопросов, наиболее важных с точки зрения соблюдения прав человека и медицинской этики:

1. Качество вакцин, применяемых в практике: условия их производства, свойства вакцин, их состав, наличие примесей, государственный контроль за их качеством.
2. Испытание новых вакцин на животных и людях.
3. Массовое применение вакцин.

43.1. Качество вакцин

В России производится около 60 видов вакцин. По показателям безопасности и эффективности отечественные вакцины календаря прививок соответствуют требованиям ВОЗ. Они получили международное признание. Хотя, конечно, любая из них (как и любая зарубежная) требует дальнейшего совершенствования. К сожалению, ни одна из вакцин не является абсолютно безопасной. Все они обладают определенной степенью реактогенности, которая лимитирована нормативной документацией на препараты.

Побочные явления, которые могут возникать при введении вакцин, весьма разнообразны, начиная от психогенного эффекта и кончая поствакцинальными инфекционными процессами. Причины, вызывающие поствакцинальные реакции, условно можно разделить на 4 группы.

1. Нарушения условий производства вакцин, правил транспортирования и хранения препаратов.
2. Недостатки практической системы вакцинопрофилактики, игнорирование противопоказаний к применению вакцин, нарушение процедуры вакцинации, изменение способа введения, дозы препарата и т. д.
3. Свойства самой вакцины, ее антигенов, добавок и примесей.
4. Особенности макроорганизма.

Нарушения первых двух групп носят спорадический характер и устранимы при повышении требований к производителям вакцин и работникам практической службы вакцинации. Гарантией предотвращения производственных и процедурных нарушений является строгое соблюдение правил GMP и GCP.

Вакцины содержат примеси и различного рода вещества, добавляемые в препарат с целью стабилизации, консервации или сорбции антигена: гетерологичные белки (яичный белок, бычий сывороточный альбумин), мертиолят, формальдегид, антибиотики, гидроокись алюминия и пр. Это породило ряд мифов о плохом качестве вакцин и целое движение, направленное против вакцинации как у нас в стране, так и за рубежом.

Последствия такого движения, поддержанного средствами массовой информации, всем хорошо известны. Конечно, включение некоторых веществ в вакцины массового применения является мерой вынужденной и одной из задач совершенствования вакцин является замена этих добавок на более безопасные или что более правильно — полное исключение их из состава вакцин. Это прежде всего касается гетерологичных белков и мертиолята, которые могут не вызывать побочных реакций при введении вакцин, но представляют собой потенциальную опасность сенсибилизации отдельных предрасположенных к аллергии людей при массовом применении вакцин.

Предельные концентрации примесей и добавок в вакцинах указаны в нормативной документации на препараты. Они не превышают лимиты, установленные ВОЗ. Все серии вакцин проходят контроль непосредственно на производстве и в ОБТК предприятия. Кроме того, серии вакцин проходят предреализационный контроль по производственным протоколам и выборочный лабораторный контроль в Национальном органе контроля — ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Такой тройной контроль обеспечивает надлежащее качество производственных серий вакцин.

43.2. Испытание новых вакцин

Существует несколько групп иммунобиологических препаратов, отличающихся друг от друга по степени доказательности их эффективности. Среди них — препараты, чья эффективность доказана в контролируемых испытаниях или на большом контингенте людей в постлицензионных наблюдениях,

- препараты, эффективность которых изучена в неконтролируемых опытах и вызывает сомнения,
- препараты, эффективность которых рекламируется без должных на то оснований,
- препараты, которые традиционно используются населением, но эффективность которых равна эффективности плацебо.

Вновь разрабатываемые вакцины проходят сложный путь испытаний, который включает доклинические лабораторные исследования, клинические испытания, сертификацию производства препарата, лицензирование и пострегистрационный контроль за его качеством.

Любая новая вакцина проходит испытания на идентичность, токсичность, стерильность, пирогенность и еще два десятка других показателей, характеризующих прежде всего ее безопасность. Ни одна серия препарата до его коммерческого выпуска не применяется на людях без предварительного тщательного контроля со стороны Национального органа контроля — ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

На стадии доклинических испытаний вакцин есть свои этические проблемы, связанные с необходимостью испытания препаратов на экспериментальных животных. Они особенно остры в наши дни, учитывая тяжелое состояние вивария и плохие условия содержания животных. Имеются случаи применения варварских методов экспериментирования. В соответствии с Токийской декларацией (1975) и приказом Минздрава СССР от 1977 г. № 755 экспериментальные работы, в которых не соблюдаются этические принципы, не должны приниматься к печати в научные журналы.

Большое количество животных, включая обезьян, используется при рутинном контроле качества иммунобиологических препаратов. Контроль проводится на производстве и в ГИСК им. Л.А. Тарасевича, контролируется полуфабрикат и готовый продукт. И, конечно, актуальным является разработка методов, позволяющих сократить численность животных, используемых для контроля иммунобиологических препаратов. Можно предложить несколько путей решения этой проблемы.

1. Разработка альтернативных методов *in vivo* с минимальным количеством лабораторных животных.
2. Разработка методов *in vitro*.
3. Выпуск больших серий препаратов.
4. Использование стандартных методов контроля на животных предприятием и альтернативных методов без животных или с минимальным количеством животных Национальным органом контроля.
5. Использование Национальным органом контроля таких схем испытаний, которые позволяют сократить количество животных (периодический контроль, контроль по протоколам, паспортам и т.п.).
6. Международное сотрудничество в централизации испытаний и сертификации иммунобиологических препаратов, признание результатов контроля, проводимого международным центром, всеми членами содружества. Существует несколько видов биомедицинских исследований на людях:
 - 1) испытания на здоровых людях с целью разработки методов диагностики, лечения или профилактики заболеваний;

- 2) исследования на больных с целью их лечения;
- 3) экспериментирование на людях с целью получения новых научных данных. Последний вид исследований нуждается в особом этическом контроле.

Испытание новых профилактических вакцин относится к первой группе биомедицинских исследований. При испытании вакцин всегда есть риск возникновения осложнений. Вот почему крайне необходимо соблюдать этические и правовые принципы проведения таких испытаний. Все исследования на людях должны проводиться с учетом трех основных принципов: уважение к личности испытуемого; польза для него, группы людей или человеческого общества в целом; справедливость, отсутствие дискриминации. С точки зрения этики является недопустимым, когда одно государство испытывает свои новые вакцины в других странах без достаточной для этих стран пользы.

Хельсинская декларация гласит, что забота об интересах человека, выступающего в роли объекта эксперимента, должна превышать интересы науки и общества, что программы медицинского вмешательства на людях должны проходить независимую экспертизу и что для такого вмешательства необходимо получить информированное согласие испытуемого. Возникающий ущерб от вакцинации может быть не только физическим, но и психогенным, и не только в «опытной» группе, но и в группе, получившей «плацебо».

Испытания вакцин проводятся преимущественно на здоровых людях, лишь при изучении иммунотерапевтических свойств вакцин в группу испытуемых включаются больные. В прежние времена испытание вакцин во многих случаях проводилось на военных и заключенных, что в значительной степени упрощало организацию проведения таких испытаний, но позволяло игнорировать некоторые этические требования биомедицинских исследований.

Испытания на людях является обязательным условием внедрения новых вакцин. При клинических испытаниях должны соблюдаться правила GCP. Эти испытания проводятся в 2, 3 или даже 4 этапа, в результате которых определяется безвредность и эффективность препарата, устанавливаются оптимальные дозы и схемы его введения. Судьбу каждой новой вакцины в конечном счете решает соотношение «пользы» и «вреда» от введения такой вакцины. История вакцинологии знает немало примеров, когда вакцины с высокой реактогенностью и способностью вызывать осложнения снимались с производства (антирабическая вакцина Ферми, паротитная вакцина, содержащая штамм Урабе и др.).

Особого внимания требуют испытания вакцин на детях. Они проводятся при условии предварительной проверки препарата на взрослых и наличия информированного согласия родителей. Информированное согласие в соответствии с «Основами законодательства об охране здоровья населения» (1993) должно быть письменным. К сожалению, во многих странах информированное согласие дают не на основе разъяснения, а на основе уговоров и убеждения, то есть с признаками принуждения.

Дающий согласие должен быть в достаточной мере информирован о свойствах, назначении и побочном действии препарата, чтобы правильно оценить риск, которому он будет подвергаться при испытаниях.

Основные положения, которые должны быть отражены в информированном согласии, перечислены ниже.

1. Предпосылки и цель исследования.
2. Описание препарата. Результаты предварительных испытаний.
3. Описание предстоящих процедур исследования и вакцинации.
4. Выгода и польза.
5. Степень риска, возможные осложнения и неудобства. Меры предосторожности.
6. Компенсация за возможный ущерб.
7. Конфиденциальность полученных при исследовании данных.
8. Право на отказ от участия в испытании на любом его этапе.

Информированное согласие должно быть составлено на языке испытуемого и подписано испытуемым и ответственным за проведение испытаний.

В России существует система государственных испытаний иммунобиологических препаратов. Такая система оправдала себя в условиях нестабильных хозяйственных и правовых отношений. Государственные испытания проводятся на базах, не зависящих от разработчиков, под методическим руководством Национального органа контроля с использованием препаратов сравнения и двойного слепого метода. Все это позволяет достаточно точно определить недостатки и преимущества испытуемого препарата.

Все программы и отчеты по результатам испытания новых вакцин рассматриваются на заседаниях Комитета иммунобиологических препаратов, состоящем из независимых ведущих специалистов из различных организаций, занимающихся разработкой, производством и применением вакцин. Этот же Комитет дает рекомендации о возможности внедрения новых препаратов в практику здравоохранения. В связи с бурным развитием биотехнологии необходимость соблюдения этических норм становится особенно важным при испытании принципиально новых вакцин.

43.3. Массовое применение вакцин

Одним из решающих факторов, обеспечивающих снижение заболеваемости управляемыми инфекциями, является высокий процент охвата населения прививками, что приводит к развитию «коллективного иммунитета». В этом случае происходит замедление передачи заболевания от человека к человеку и уменьшение циркуляции возбудителя инфекций. Низкий процент охвата прививками против некоторых детских инфекций не достигает цели. Циркуляция возбудителя не сокращается, а подъем заболеваемости смещается в группы населения старшего возраста.

Противники вакцинации считают, что государство нарушает права людей, подвергая их риску развития поствакцинальных осложнений только ради достижения высокого процента охвата населения прививками. Такая постановка вопроса не является корректной, так как, проведя массовую вакцинацию, государство предохраняет от инфекций не только общество в целом, но и каждого отдельного человека.

Обязательность иммунизации населения против некоторых инфекций определена законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека» (1998). В настоящее время календарь профилактических прививок предусматривает вакцинацию против туберкулеза, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, гепатита В, краснухи и эпидемического паротита.

При тех инфекциях, где человек не является источником заражения других лиц, вакцинация должна проводиться на добровольной основе. Следует вообще подчеркнуть, что принудительные меры могут быть использованы только в критических ситуациях, когда жизни человека грозит опасность и он не может по каким-либо причинам выразить свое мнение.

В сознании людей существует некий парадокс, который проявляется при сравнительной оценке опасности заболеть инфекционной болезнью или получить осложнения после прививки. Человек считает, что не прививаясь, заболеет не он (или его ребенок), а кто-то другой, а, сделав прививку, у него (или его ребенка) обязательно возникнет осложнение. Боязнь вакцинации часто преобладает над мнением о целесообразности прививки, хотя известно, что непривитые болеют чаще, а осложнения после вакцинации развиваются в сотни и тысячи раз реже по сравнению с появлением аналогичных патологических признаков при инфекционных заболеваниях.

В «Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» и законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека» закреплены права граждан на возмещение ущерба, причиненного их здоровью, и ответственность лиц, нарушающих права граждан в области охраны здоровья. Возмещение материального и морального ущерба, нанесенного при вакцинации, осуществляется через суд на основании закона «О защите прав потребителей» (1992).

Вопросы этики и прав пациентов обсуждаются медицинской общественностью крайне редко. Мощным инструментом контроля соблюдения прав и свободы человека являются комитеты по этике. Под эгидой Российской Академии Наук в 1992 г. организован российский национальный комитет по биоэтике. Федеральный комитет по медицинской этике создан при Минздраве. При Национальном органе контроля медицинских иммунобиологических препаратов работает специальный комитет по медицинской этике, задачей которого является, прежде всего, независимая экспертиза различных программ испытаний иммунобиологических препаратов, в том числе вакцин. При экспертизе программ клинических испытаний этическими комитетами на первом месте стоят интересы участников испытаний (пациентов и врачей), а не цель таких испытаний. Принципами, лежащими в основе деятельности таких комитетов, являются: компетентность, независимость, открытость, плюрализм, объективность, конфиденциальность, коллегиальность. Понятие независимости комитетов включает прежде всего их независимость от разработчиков (или их спонсоров) и от органов, дающих разрешение на проведение клинических испытаний.

Благоприятным условием возникновения поствакцинальных осложнений при массовом применении вакцин являются дефекты иммунной системы и генетические особенности привитых. Следует разработать принципы регионально-

го и группового подхода к вакцинации, которые в настоящее время практически не применяются.

Наиболее трудный вопрос этики при массовой вакцинации касается необходимости предварительного поголовного обследования детей перед прививками. Ни в одной стране это не делается. Государство не берет на себя такую обязанность. Для выявления противопоказаний к прививкам, согласно российским правилам, перед вакцинацией необходимо выяснить анамнез прививаемых, провести врачебный осмотр и термометрию. Конечно, это не исключает, где есть необходимость, дополнительные консультации и обследование. Кроме того, родители могут провести обследование ребенка перед вакцинацией за свой счет. Родители должны знать о дате прививок заблаговременно. На практике родители, как правило, не получают объективной информации о предстоящей вакцинации, не говоря уже о соблюдении принципа информированного согласия.

Таким образом, вакцинация касается практически каждого человека на земле. При вакцинации должны соблюдаться права и свобода граждан. В России они гарантированы Конституцией Российской Федерации и рядом федеральных законов. Вместе с тем, при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в том числе с помощью вакцинации, интересы отдельных лиц могут входить в противоречие с интересами общества. При выполнении санитарно-противоэпидемических мероприятий невозможно полностью исключить случаи ограничения прав человека и применение принудительных мер. Эти ограничения должны быть определены законом, а не подзаконными актами или ведомственными приказами, которые не могут противоречить закону, расширять или сужать рамки его действия.

Права и свобода граждан, которые уже закреплены законами, нередко нарушаются при вакцинопрофилактике, особенно при массовой вакцинации населения. При существующей в стране этико-правовой системе доступ общественности к медицинской информации по вакцинации крайне ограничен, отсутствует четкий механизм расследования жалоб населения на нарушения, возникающие при массовой вакцинации, несовершенна система регистрации поствакцинальных реакций и компенсации за причиненный ущерб при вакцинации. В этих условиях уровень общественного доверия к проводимым мероприятиям по вакцинопрофилактике недостаточно высокий. Следует добиваться партнерства и взаимодействия между населением и различными звеньями системы вакцинопрофилактики (производителями, контролерами, вакцинаторами и пр.).

Для соблюдения этических принципов вакцинации немаловажное значение имеет доступность вакцин и их стоимость. Нарушение правовых и этических принципов вакцинопрофилактики порождает у части общественности недовольство и неверие в целесообразность вакцинации. Нельзя не отметить отрицательную роль антивакцинальной пропаганды, которая периодически звучит в средствах массовой информации и способствует отказу населения от прививок. Во многих случаях эта пропаганда поддерживается медицинскими работниками. Тот, кто ратует за отказ от вакцинации, несет огромную, по меньшей мере морально-этическую, ответственность за реальный риск, которому подвергаются непривитые люди.

Существует острая необходимость в дальнейшем укреплении правовой и этической базы вакцинации. Наиболее полно эти вопросы отражены в новом законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека», который был принят в 1998 г. Закон гарантирует соблюдение этических принципов вакцинации, что будет способствовать охране прав отдельных людей и интересов общества в целом.

В соответствии с этим законом иммунопрофилактика является частью государственной политики в области здравоохранения. Закон определяет права граждан и гарантирует социальную защиту лиц, вред здоровью которых нанесен вследствие вакцинации. Четко оговорены рамки возможных ограничений прав граждан при проведении плановых прививок и прививок по эпидемиологическим показаниям, гарантируются бесплатные прививки и бесплатное лечение в случае возникновения поствакцинальных осложнений, право на отказ от проведения прививок и возмещение ущерба от осложнений.

44. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И БИОТЕРРОРИЗМ

Под биотерроризмом понимается скрытое применение биологических средств с целью поражения людей и психологического воздействия на население. Концепция биобезопасности страны включает комплекс мероприятий, обеспечивающих защиту населения, территории и экономики страны от биоугроз, технологическую и экономическую готовность страны к предотвращению и ликвидации последствий биокатастроф естественного и техногенного характера, включая биотерроризм, а также наличие надежных и эффективных средств профилактики и лечения заболеваний, возникающих в этих условиях.

Главным источником биологической опасности являются возбудители инфекционных заболеваний. По степени возможности использования в качестве средств биотерроризма в зависимости от патогенности, контагиозности и других факторов возбудители инфекций можно распределить на три группы (Воробьев А.А.). Первая группа с высокой степенью возможности использования включает возбудители натуральной оспы, чумы, сибирской язвы, геморрагической лихорадки Марбурга, туляремии, венесуэльского энцефалита лошадей, сапа, мелиоидоза, гриппа, сыпного тифа. Во вторую группу входят возбудители бруцеллеза, японского энцефалита, желтой лихорадки, холеры, токсины столбняка, дифтерии и др. Наконец, третью группу, применение которой крайне проблематично, представляют вирусы бешенства, парентеральных гепатитов, ВИЧ, возбудители сифилиса, гонореи, стафилококковых инфекций и др.

Крайне опасными являются прионные заболевания, смертность от которых составляет 100%. Механизм их возникновения неизвестен и нет эффективных средств защиты от таких болезней (см. раздел 5).

В 1972 г. большинство стран ратифицировало Конвенцию о запрещении биологического оружия. Вместе с тем, нельзя исключить возможность, что отдельные страны ведут секретные работы с высоковирулентными микроорганизмами под видом создания обычных средств биологической защиты. История знает немало случаев выброса возбудителей ООИ, выращенных в лабораторных условиях, в окружающую среду. Особую опасность представляют микроорганизмы, полученные с помощью генно-инженерной технологии.

Наиболее простым и опасным способом биотерроризма является применение биологических средств, проникающих в организм через кожу, легкие или желудочно-кишечный тракт. Средства биотерроризма могут находиться в воздухе, воде, пище и на предметах массового общения населения.

Вакцинопрофилактика является национальной политикой государства и занимает одно из важнейших мест в решении проблем профилактики и ликвидации последствий биотерроризма и биокатастроф. Научная разработка, производство и применение вакцин находятся в сфере интересов национальной безопасности страны.

Важными элементами системы защиты и противодействия биотерроризму являются:

- разработка методов специфической и неспецифической индикации микроорганизмов в окружающей среде,
- микробиологический надзор за состоянием окружающей среды,
- наличие достаточного количества и разнообразия вакцин и других лекарственных средств,
- приборное обеспечение и разработка технических средств борьбы с биотерроризмом,
- информационное обеспечение,
- создание основ законодательства по биобезопасности,
- повышение уровня знаний населения, прежде всего медицинских работников, в области биобезопасности.

Войны, различного рода природные катаклизмы (наводнение, землетрясение и пр.) нередко сопровождаются повреждениями систем водоснабжения и канализации, что сопряжено с высокой степенью опасности возникновения вспышек инфекционных заболеваний и эпидемий. Все перечисленные выше мероприятия необходимы не только для оперативного принятия мер по защите от биотерроризма и устранению последствий природных катаклизмов и биокатастроф, но и для создания общего эпидемиологического благополучия страны.

ПРИЛОЖЕНИЯ*Приложение 1*

Приложение к приказу Минздрава России
от 20.06.2001 №229

Таблица 1

Национальный календарь профилактических прививок

Возраст	Наименование прививки
Новорожденные (в первые 12 часов жизни)	Первая вакцинация против вирусного гепатита В
Новорожденные (3—7 дней)	Вакцинация против туберкулеза
1 месяц	Вторая вакцинация против вирусного гепатита В
3 месяца	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
4,5 месяца	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
6 месяцев	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
	Третья вакцинация против гепатита В
12 месяцев	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
18 месяцев	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита
20 месяцев	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:

1. 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.
2. Детям, родившимся от матерей-носителей вируса гепатита В или больных вирусным гепатитом В, в третьем триместре беременности вакцинация против вирусного гепатита В проводится по схеме 0—1—2—12 месяцев.
3. Вакцинация против гепатита В в 13 лет проводится ранее не привитым по схеме 0—1—6 месяцев.
4. Вакцинация против краснухи проводится девочкам в 13 лет, ранее не привитым или получившим только одну прививку.
5. Ревакцинация против туберкулеза проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям.
6. Ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет.
7. Применяемые в рамках национального календаря профилактических прививок вакцины (кроме БЦЖ) можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела или с интервалом в 1 месяц.
8. При нарушении срока начала прививок последние проводят по схемам, предусмотренным настоящим календарем и инструкциями по применению препаратов.

Таблица 2

**Календарь профилактических прививок
по эпидемическим показаниям**

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации
Население, проживающее на энзоотичных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; — по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии.	Против туляремии	С 7 лет (с 14 лет в очагах полевого типа)	Через каждые 5 лет
Население, проживающее на энзоотичных по чуме территориях. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы.	Против чумы	С 2 лет	Через 1 год
Лица, выполняющие следующие работы: — по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом; — по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных из него мяса и мясопродуктов. Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллеза.	Против бруцеллеза (козье-овечьего типа)	С 18 лет	Через 1 год

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации
Лица, выполняющие следующие работы на энзоотичных по сибирской язве территориях: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные; — по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции; — по убою скота, больного сибирской язвой, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов.	Против сибирской язвы	С 14 лет	Через 1 год
Лица, работающие с живыми культурами возбудителя сибирской язвы. Лица, выполняющие работы по отлову и содержанию бешеных животных. Ветеринары, охотники, лесники, работники боен, таксидермисты. Лица, работающие с «уличным» вирусом бешенства.	Против бешенства	С 16 лет	Через 1 год, далее через каждые 3 года
Лица, выполняющие следующие работы: — по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, на энзоотичных по лептоспирозу территориях; — по убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов; — по отлову и содержанию бешеных животных. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза.	Против лептоспироза	С 7 лет	Через 1 год
Население, проживающее на энзоотичных по клещевому энцефалиту территориях,	Против клещевого энцефалита	С 4 лет	Через 1 год, далее через каждые 3 года

Продолжение табл. 2

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации
а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; — по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита.	Против клещевого энцефалита	С 4 лет	Через 1 год, далее через каждые 3 года
Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания лихорадкой Ку скота. Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных территориях по лихорадке Ку. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лихорадки Ку.	Против лихорадки Ку	С 14 лет	Через 1 год
Лица, выезжающие за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки.	Против желтой лихорадки	С 9 месяцев	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. Выез-	Против брюшного тифа	С 3-х лет в зависимости от вакцин	Через 3 года

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации
жающие в гиперэндемичные по брюшному тифу регионы и страны, а также контактным в очагах по эпидпоказаниям. Лица, работающие с живыми культурами возбудителей брюшного тифа.			
Дети, подростки, взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококком А или С серогруппы. Лица повышенного риска заражения (дети из ДДУ, учащиеся 1—2 класса 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. Медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений. Работники сферы обслуживания населения, прежде всего, занятые в организациях общественного питания, по обслуживанию водопроводных и канализационных сооружений, оборудования и сетей. Выезжающих в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны, а также контактным в очагах по эпидпоказаниям.	Против вирусного гепатита А	С 3-х лет	
Дети и взрослые, в семьях которых есть носитель HBs Ag или больной хроническим гепатитом В. Дети домов ребенка, детских домов и интернатов. Дети и взрослые регулярно получающие кровь и ее препараты, а также находя-	Против вирусного гепатита В	В любом возрасте	

Окончание табл. 2

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации
щие на гемодиализе и онкогематологические больные. Лица, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом гепатита В. Медицинские работники, имеющие контакт с кровью больных. Лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови. Студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь выпускники). Лица, употребляющие наркотики инъекционным путем.	Против вирусного гепатита В	В любом возрасте	
Лица старше 60 лет, лица, страдающие хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющие ОРЗ, дети дошкольного возраста, школьники, медицинские работники, работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений.	Против гриппа	С 6-месячного возраста	Ежегодно
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-х месяцев	
Лица, выезжающие в неблагополучные по холере страны (по согласованию с Департаментом госсанэпиднадзора Минздрава России). Население приграничных районов России в случае возникновения неблагополучной по холере эпидобстановке на сопредельной территории (по решению Департамента госсанэпиднадзора Минздрава России).	Против холеры	С 2-х лет	Через 6 месяцев

Примечание:

1. 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.
2. 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 2**Таблица 1**

**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. Прогрессирующая неврологическая патология.* Судороги в анамнезе.* Сильные реакции или осложнения на предшествующее введение вакцины.**	Острые заболевания	Через 2 недели после выздоровления. В отдельных случаях (ринит, назофарингит) врач имеет право сократить интервал до 1 недели или удлинить его в случае тяжелых заболеваний до 4—6 недель.
	Тяжелые аллергические заболевания (анафилактический шок, рецидивирующий отек Квинке, полиморфная эксудативная эритема, сывороточная болезнь)	Обострение хронических заболеваний	При достижении полной или частичной ремиссии (обычно через 2—4 недели)
БЦЖ	Первичные иммунодефициты. ВИЧ-инфекция. Злокачественные заболевания крови. Новообразования. Сильные реакции или осложнения на предыдущее введение вакцины (лимфоденит, келлоидный 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 месяцев, то перед прививкой проводят пробу Манту, при этом вакцинацию проводят только туберкулинонегативным детям.

Окончание табл. 1

Название вакцин	Постоянные (абсолютные) противопоказания	Временные (относительные) противопоказания	Возможные сроки вакцинации при наличии временных противопоказаний
Коревая вакцина	Первичные иммунодефициты. Злокачественные болезни крови. Новообразования. Сильные реакции или осложнения на предыдущее введение вакцины. Сильные аллергические реакции на аминокликозиды (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 месяцев после введения 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 выраженные вторичные иммунодефициты. Аллергические реакции на аминокликозиды и яичный белок.	Беременность. Лихорадочные заболевания. Введение иммуноглобулинов, плазмы или крови человека.	Через 1—6 недель 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 реакция характеризуется повышением температуры выше 40 °С и развитием анафилактики, а в месте введения вакцины — отеком, гиперемией в диаметре 8 см.

Таблица 2

**Ложные противопоказания
к проведению профилактических прививок**

Состояния	В анамнезе
Перинатальная энцефалопатия	Недоношенность
Стабильные неврологические состояния	Сепсис
Увеличение тени тимуса	Болезнь гиалиновых мембран
Аллергия, астма, экзема	Гемолитическая болезнь новорожденных
Врожденные пороки	Осложнения после вакцинации в семье
Дисбактериоз	Аллергия в семье
Поддерживающая терапия	Эпилепсия
Стероиды, применяемые местно	Внезапная смерть в семье

Приложение 3

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
об организации и проведении профилактических прививок**

Приложение к приказу Минздрава России
от 18.12.97 № 375

1. Профилактические прививки проводят в медицинских учреждениях государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения.

2. Ответственным за организацию и проведение профилактических прививок является руководитель медицинского учреждения и лица, занимающиеся частной медицинской практикой, проводящих 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 Российской Федерации и имеющие сертификат Национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов — ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

4. Транспортировка, хранение и использование вакцин осуществляется с соблюдением требований «холодовой цепи».

5. Для обеспечения своевременного проведения профилактических прививок медицинская сестра в устной или письменной форме приглашает в медицинское учреждение лиц, подлежащих прививкам (родителей детей или лиц их заменяющих) в день, определенный для проведения прививки: в детском учреждении — предварительно информирует родителей детей, подлежащих профилактической прививке.

6. Перед проведением профилактической прививки проводится 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 пеленальных.

11. Каждому прививаемому инъекцию проводят отдельным шприцем и отдельной иглой (одноразовыми шприцами).

12. Прививки против туберкулеза и туберкулино-диагностика 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 государственного надзора.

19. Факт отказа от прививок с отметкой о том, что медицинским работником даны разъяснения о последствиях отказа, оформляется в упомянутых медицинских документах и подписывается как гражданином, так и медицинским работником.

Приложение 4

Утвержден Постановлением
Правительства Российской Федерации
от 15 июля 1999 г. № 825

ПЕРЕЧЕНЬ

работ, выполнение которых связано с высоким риском заболеваний инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок

1. Сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные и другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные работы на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
2. Работы по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
3. Работы в организациях по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
4. Работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на территориях, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
5. Работы по убою скота, больного инфекциями, общими для человека и животных, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов.
6. Работы, связанные с уходом за животными и обслуживанием животноводческих объектов в животноводческих хозяйствах, неблагополучных по инфекциям, общим для человека и животных.
7. Работы по отлову и содержанию безнадзорных животных.
8. Работы по обслуживанию канализационных сооружений, оборудования и сетей.
9. Работы с больными инфекционными заболеваниями.
10. Работы с живыми культурами возбудителей инфекционных заболеваний.
11. Работы с кровью и биологическими жидкостями человека.
12. Работы во всех типах и видах образовательных учреждений.

Приложение 5

Утвержден Постановлением
Правительства Российской Федерации
от 2 августа 1999 г. № 885

ПЕРЕЧЕНЬ

поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий

1. Анафилактический шок
2. Тяжелые генерализованные аллергические реакции (рецидивирующий ангионевротический отек — отек Квинке, синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайела, синдром сывороточной болезни и т.п.).

3. Энцефалит.
4. Вакциноассоциированный полиомиелит.
5. Поражения центральной нервной системы с генерализованными или фокальными остаточными проявлениями, приведшими к инвалидности: энцефалопатия, серозный менингит, неврит, полиневрит, а также с клиническими проявлениями судорожного синдрома.
6. Генерализованная инфекция. Остеит, остит, остеомиелит, вызванные вакциной БЦЖ.
7. Артрит хронический, вызванный вакциной против краснухи.

Приложение 6

Постановление Правительства
Российской Федерации
от 27 декабря 2000 г. № 1013 г. Москва

О порядке выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений

В целях реализации Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, № 38, ст. 4736). Правительство Российской Федерации постановляет:

1. Утвердить прилагаемый Порядок выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений.

2. Министерству здравоохранения Российской Федерации совместно с Министерством труда и социального развития Российской Федерации обеспечить в установленном порядке учет поствакцинальных осложнений, включая случаи инвалидности и смертности вследствие таких осложнений.

3. Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации осуществлять меры по обеспечению выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений.

4. Министерством труда и социального развития и здравоохранения Российской Федерации давать необходимые разъяснения по применению Порядка, утвержденного настоящим постановлением.

*Председатель Правительства Российской Федерации
М. Касьянов*

ПОРЯДОК выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений

1. Настоящий Порядок определяет условия выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям.

2. Государственное единовременное пособие выплачивается:

- гражданам, у которых установлено наличие поствакцинального осложнения;
- членам семьи гражданина в случае его смерти, наступившей вследствие поствакцинального осложнения. Круг членов семьи, имеющих право на получение указанного пособия, определяется в соответствии со статьями 50 и 51 Закона Российской Федерации «О государственных пенсиях в Российской Федерации».

3. Ежемесячная денежная компенсация выплачивается гражданам, признанным в установленном порядке инвалидами вследствие поствакцинального осложнения.

4. В случае если гражданин, у которого установлено наличие поствакцинального осложнения, признан инвалидом вследствие этого осложнения, он вправе получить государственное единовременное пособие и ежемесячную денежную компенсацию.

5. Выплата государственного единовременного пособия и ежемесячной денежной компенсации гражданам при возникновении у них поствакцинального осложнения производится органами социальной защиты населения субъектов Российской Федерации за счет средств федерального бюджета, предусмотренных на эти цели.

6. Для получения государственного единовременного пособия при возникновении поствакцинального осложнения гражданин, а в случае его смерти — член его семьи, представляет в орган социальной защиты населения по месту жительства:

- а) заявление о назначении и выплате пособия;
- б) документы, подтверждающие факт поствакцинального осложнения (заключение об установлении факта поствакцинального осложнения; свидетельство о смерти).

7. Для получения ежемесячной денежной компенсации гражданин, признанный инвалидом вследствие поствакцинального осложнения, представляет в орган социальной защиты населения по месту жительства:

- а) заявление о назначении и выплате компенсации;
- б) документы, подтверждающие факт поствакцинального осложнения (заключение об установлении факта поствакцинального осложнения, справка об инвалидности).

8. Орган социальной защиты населения принимает решение о выплате, либо об отказе в выплате государственного единовременного пособия или ежемесячной денежной компенсации в 10-дневный срок со дня подачи заявления.

9. В случае принятия решения об отказе в выплате государственного единовременного пособия и ежемесячной денежной компенсации в 5-дневный срок со дня его принятия заявителю направляется извещение с указанием причин отказа и возвращаются документы, которые были приложены к заявлению.

10. В случае смерти гражданина, наступившей вследствие поствакцинального осложнения, государственное единовременное пособие выплачивается одному из членов его семьи (с письменного согласия всех совершеннолетних членов семьи) по решению органа социальной защиты населения.

11. Государственное единовременное пособие выплачивается со дня установления факта поствакцинального осложнения. Ежемесячная денежная компенсация выплачивается со дня установления инвалидности вследствие поствакцинального осложнения.

В случае установления факта поствакцинального осложнения или признания инвалидом вследствие поствакцинального осложнения до вступления в силу Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» государственное единовременное пособие или ежемесячная денежная компенсация выплачиваются со дня вступления в силу указанного Федерального закона.

12. Во время пребывания (проживания) гражданина в организациях здравоохранения или социального обслуживания ежемесячная денежная компенсация выплачивается ему в полном размере.

13. В случае смерти гражданина, признанного инвалидом вследствие поствакцинального осложнения, недополученная им ежемесячная денежная компенсация членам его семьи не выплачивается.

14. Ежемесячная денежная компенсация, не полученная своевременно гражданином, признанным инвалидом вследствие поствакцинального осложнения, по вине органов, обеспечивающих их выплату, выплачивается за прошлое время без ограничения каким-либо сроком.

15. Государственное единовременное пособие и ежемесячная денежная компенсация, излишне выплаченные вследствие представления документов с заведомо неверными сведениями, сокрытия данных, влияющих на выплату пособий, возмещаются получателем и в случае спора взыскиваются в судебном порядке.

16. Споры по вопросам выплаты государственного единовременного пособия или ежемесячной денежной компенсации разрешаются в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

17. Порядок учета и хранения документов по вопросам назначения и выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций определяется Министерством труда и социального развития Российской Федерации по согласованию с Министерством финансов Российской Федерации.

18. Органы социальной защиты населения субъектов Российской Федерации представляют в установленном порядке бухгалтерскую и статистическую отчетность о расходовании средств, выделенных из федерального бюджета на выплату государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций.

Приложение 7

ПЕРЕЧЕНЬ основных иммунобиологических препаратов, вводимых людям, и предприятий-производителей этих препаратов в Российской Федерации

Наименование препаратов	Наименование предприятия
Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина бруцеллезная живая сухая	Омское предприятие по производству бактериальных препаратов
Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая	Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Вакцина герпетическая культуральная инактивированная жидкая	Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС

Наименование препаратов	Наименование предприятия
Вакцина гонококковая	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» НПО «Биомед»
Вакцина гриппозная инактивированная элюатно-центрифужная жидкая типов А, А, В	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина гриппозная инактивированная центрифужная	Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Вакцина гриппозная инактивированная хроматографическая для детей 7—10 лет	Государственное предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
Вакцина гриппозная интраназальная живая очищенная	Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Вакцина гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная для детей 3—14 лет	Иркутское предприятие по производству иммунологических препаратов
Вакцина желтой лихорадки живая сухая	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН
Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сорбированная жидкая	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН
Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина)	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Вакцина коревая живая сухая	Московское предприятие по производству бактериальных препаратов
Вакцина Ку-лихорадки М-44 живая сухая накожная	НПО «Биомед»
Вакцина лептоспирозная инактивированная жидкая	Предприятие по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген»
Вакцина менингококковая полисахаридная группа А сухая	Государственное унитарное предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского
Вакцина оспенная живая сухая	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
Вакцина паротитная культуральная живая сухая	Московское предприятие по производству бактериальных препаратов
Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов	Экспериментально-производственное предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов ИПиВЭ им. М.П. Чумакова РАМН

Продолжение табл.

Наименование препаратов	Наименование предприятия
Вакцина стафилококковая лечебная (Антифагин стафилококковый)	АО «Биомед» им. Мечникова
Вакцина сыпнотифозная химическая сухая	Предприятие по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая сухая	НПО «Биомед»
Вакцина туберкулезная БЦЖ для внутрикожного введения	Предприятие по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген»
Вакцина туберкулезная БЦЖ-М сухая для внутрикожного введения (для первичной щадящей иммунизации)	Предприятие по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
Вакцина туляремиальная живая сухая	Омское предприятие по производству бактериальных препаратов
Вакцина против гепатита В	ФГУП НПО «Вирион» ООО «Смит Кляйн Бичем-Биомед» Научно-производственная компания «Комбиотех»
Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена (АД-М-анатоксин) жидкий	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС НПО «Биомед»
Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный (АДС-анатоксин) жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»
Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием анатоксинов (АДС-М) жидкий	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»
Анатоксин стафилококковый очищенный лечебный	Предприятие по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН НПО «Биомед»
Анатоксин стафилококковый концентрированный	Предприятие по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный	Предприятие по производству бактериальных препаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН НПО «Биомед»
Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный (АС-анатоксин) жидкий	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»
Трианатоксин очищенный адсорбированный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Тетра(три)анатоксин очищенный адсорбированный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»

Наименование препаратов	Наименование предприятия
Вакцина холерная (холеро-генанатоксин + О-антиген) сухая и жидкая	Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»
Вакцина холерная (или Эльтор) убитая сухая и жидкая	Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока
Вакцина чумная живая сухая	Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока
Аллерген бруцеллезный жидкий	Омское предприятие по производству бактериальных препаратов
Аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении для в/к применения	Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Аллерген туберкулезный очищенный сухой для кожного, подкожного и внутрикожного применения (сухой очищенный туберкулин)	Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИВС
Сыворотки противоботулинические очищенные концентрированные жидкие	Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Сыворотка противогангренозная поливалентная лошадиная очищенная концентрированная	НПО «Биомед»
Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная жидкая	Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»
Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая	Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» НПО «Биомед»
Иммуноглобулин человека нормальный	НПО «Биомед» Казанское предприятие по производству бактериальных препаратов Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера Омское предприятие по производству бактериальных препаратов Екатеринбургское предприятие по производству бактериальных препаратов Государственное унитарное предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»

Продолжение табл.

Наименование препаратов	Наименование предприятия
	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Иркутское предприятие по производству иммунологических препаратов
Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения	Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Государственное унитарное предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского
Иммуноглобулин против клещевого энцефалита	НПО «Биомед» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов Екатеринбургское предприятие по производству бактериальных препаратов Казанское предприятие по производству бактериальных препаратов Иркутское предприятие по производству иммунологических препаратов Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Омское предприятие по производству бактериальных препаратов
Иммуноглобулин противогриппозный донорский	Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов
Иммуноглобулин противостолбнячный	НПО «Биомед» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
Иммуноглобулин человека противоаллергический жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Казанское предприятие по производству бактериальных препаратов Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
Иммуноглобулин человека антистафилококковый донорский	НПО «Биомед» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»

Наименование препаратов	Наименование предприятия
	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Государственное унитарное предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского Екатеринбургское предприятие по производству бактериальных препаратов Казанское предприятие по производству бактериальных препаратов Иркутское предприятие по производству иммунологических препаратов Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Омское предприятие по производству бактериальных препаратов Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов
Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), сухой для энтерального применения	МГП «Прогресс»
Гистаглобулин сухой	АО «Биомед» им. Мечникова Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов
Тригистаглобулин	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Лактоглобулин противоколипротейный коровий сухой	Ростовский НИИМП
Бактериофаг интести жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг коли жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг колипротейный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов
Бактериофаг протейный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг синегнойный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг стафилококковый жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов
Бактериофаг стафилококковый в свечах	Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов

Продолжение табл

Наименование препаратов	Наименование предприятия
Бактериофаг стафилококковый в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг стафилококковый мазь	Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Пиобактериофаг комбинированный очищенный концентрированный (таблетки, жидкий, мазь)	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг стрептококковый жидкий	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, Д, Е, жидкий и сухой в таблетках с кислотоустойчивым покрытием из пектина	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов
Бактериофаг сальмонеллезный сухой в таблетках	Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов
Бактериофаг брюшнотифозный сухой в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов
Бактериофаг дизентерийный поливалентный жидкий, в таблетках с кислотоустойчивым покрытием и в свечах	Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»
Ацилакт	Государственное унитарное предприятие по производству бактериальных препаратов им Г Н Габричевского Екатеринбургское предприятие по производству бактериальных препаратов
Бифидумбактерин сухой	АО «Биомед» им Мечникова НПО «Биомед» Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Екатеринбургское предприятие по производству бактериальных препаратов Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им Пастера

Наименование препаратов	Наименование предприятия
	Ростовский НИИМП Казанское предприятие по производству бактериальных препаратов Тюменское предприятие по производству бактериальных препаратов Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Государственное унитарное предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского ТОО «Фермент» АОЗТ «Биоком»
Бифидумбактерин сухой в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов
Бификол сухой	АО «Биомед» им. Мечникова НПО «Биомед» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Екатеринбургское предприятие по производству бактериальных препаратов Ростовский НИИМП Государственное унитарное предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского ТОО «Фермент» АОЗТ «Биоком»
Бификол сухой в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион»
Колибактерин сухой	НПО «Биомед» Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген» АО «Биомед» им. Мечникова Тюменское предприятие по производству бактериальных препаратов Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов ТОО «Фермент»
Колибактерин сухой в таблетках	Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов
Лактобактерин сухой	НПО «Биомед» Федеральное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов Омское предприятие по производству бактериальных препаратов
Лактобактерин сухой в таблетках	Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов

Окончание табл.

Наименование препаратов	Наименование предприятия
«Нарине» сухой	Омское предприятие по производству бактериальных препаратов ТОО «Фермент»
Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой	АО «Биомед» им. Мечникова НПО «Биомед» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Вирион» Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат» Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера
Реаферон сухой для инъекций	Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Лейкинферон для инъекций сухой	НПФ «Интекор»

Приложение 8

ПЕРЕЧЕНЬ предприятий Российской Федерации по производству иммунобиологических препаратов, вводимых людям

Предприятия	Адрес
Государственное унитарное предприятие по производству бактериальных препаратов им. Г.Н. Габричевского	103006, Москва, Успенский пер., 10
Московское предприятие по производству бактериальных препаратов	109088, Москва, ул. 1-я Дубровская, 15
АО «Д. Мазай и К°»	109088, Москва, ул. 1-я Дубровская, 15
Предприятие по производству бактериальных препаратов научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН	123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
Научно-производственная компания «Комбиотех»	117871, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, корп. 71
МГП «Прогресс»	123413, Москва, ул. Флотская, 80/7
ТОО «Фермент»	101000, Москва, Кривоколенный пер., 12
НПФ «Интекор»	123098, Москва, ул. Гамалеи, 18
АО «Биомед» им. Мечникова	143422, Московская область, Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее
Экспериментально-производственное предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН	142782, Московская область, Ленинский район, п/о Институт полиомиелита

Предприятия	Адрес
Государственное предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера	197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14
Предприятие по производству бактериальных препаратов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток	198320, г. Санкт-Петербург, ул. Свободы, 52
Федеральное государственное унитарное предприятие НПО «Иммунопрепарат»	450024, г. Уфа, ул. Новороссийская, 105
Екатеринбургское предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов	620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23
Иркутское предприятие по производству иммунопрепаратов	664009, г. Иркутск, ул. Летчиков, 1«а»
Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока	664047, г. Иркутск, ул. Трилисира, 78
Федеральное государственное унитарное предприятие «Аллерген»	355004, г. Ставрополь, ул. Биологическая, 20
АОЗТ «Биоком»	355016, г. Ставрополь, Чапаевский пр., 32
Казанское предприятие по производству бактериальных препаратов	420015, Казань, ул. Б. Красная, 67
Тюменское предприятие по производству бактериальных препаратов	625026, г. Тюмень, ул. Республики, 147
Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов	603600, г. Нижний Новгород, ул. Грузинская, 44
Хабаровское предприятие по производству бактериальных препаратов	680031, г. Хабаровск, ул. К. Маркса, 123«А»
Научно-производственное объединение «Биомед»	614089, г. Пермь, ул. Братская, 177
Омское предприятие по производству бактериальных препаратов	644080, г. Омск, пр. Мира, 7
Федеральное государственное унитарное предприятие «НПО Вирион»	634040, г. Томск, ул. Ивановского, 8
Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии	334010, г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119
Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»	633159, Новосибирская область, Новосибирский район, пос. Кольцово
ООО «Смит Кляйн Бичем-Биомед»	113054, г. Москва, наб. Космодамианская, 52, стр. 1 (производство — 143422, Московская обл., Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее)

Приложение 9

**ПЕРЕЧЕНЬ
зарубежных вакцин и иммуноглобулинов,
зарегистрированных в Российской Федерации**

Наименование препарата	Фирма-производитель, страна
ВАКЦИНЫ	
ЭНДЖЕРИКС В Рекомбинантная вакцина против гепатита В	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
ФЛЮАРИКС Инактивированная сплит вакцина для профилактики гриппа	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
ПРИОРИКС Живая вакцина против кори, паротита и краснухи	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
ЭРВЕВАКС Живая аттенуированная вакцина штамм RA 27/3 против краснухи	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
ХАВРИКС 1440 Инактивированная вакцина против вирусного гепатита А (для взрослых)	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
ХАВРИКС 720 Инактивированная вакцина против вирусного гепатита А (для детей)	ГлаксоСмитКляйн, Бельгия
РУВАКС Живая гиператтенуированная вакцина для профилактики кори	Авентис Пастер, Франция
РУДИВАКС Живая вакцина для профилактики краснухи	Авентис Пастер, Франция
ПОЛИО СЭБИН ВЕРО Живая трехвалентная вакцина для профилактики полиомиелита	Авентис Пастер, Франция
ИМОВАКС ПОЛИО Инактивированная трехвалентная вакцина для профилактики полиомиелита	Авентис Пастер, Франция
ТЕТРАКОК 05 Адсорбированная вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита	Авентис Пастер, Франция
Д.Т. ВАКС Адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка	Авентис Пастер, Франция
ИМОВАКС ДТ АДЮЛЬТ Адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка для ревакцинации взрослых	Авентис Пастер, Франция
АКТ-ХИБ Вакцина для профилактики гемофильной b инфекции	Авентис Пастер, Франция

Наименование препарата	Фирма-производитель, страна
ТИФИМ-ВИ Полисахаридная брюшнотифозная вакцина	Авентис Пастер, Франция
ВАКСИГРИП Инактивированная сплит вакцина для профилактики гриппа	Авентис Пастер, Франция
МЕНИНГО А+С Полисахаридная вакцина менингококковая А+С	Авентис Пастер, Франция
АВАКСИМ Инактивированная вакцина для профилактики гепатита А	Авентис Пастер, Франция
ПНЕВМО 23 Поливалентная пневмококковая вакцина	Авентис Пастер, Франция
ЭУВАКС В Рекомбинантная вакцина для профилактики гепатита В	Авентис Пастер, Франция Производство «LG Кемикал ЛТД», Корея
АГРИППАЛ С1 Инактивированная субъединичная вакцина для профилактики гриппа	Кайрон Беринг ГмбХ и К°, Германия
БЕГРИВАК Инактивированная вакцина для профилактики гриппа	Кайрон Беринг ГмбХ и К°, Германия
РАБИПУР Антирабическая вакцина для людей	Кайрон Беринг ГмбХ и К°, Германия
ЭНЦЕПУР Инактивированная вакцина против клещевого энцефалита	Кайрон Беринг ГмбХ и К°, Германия
Н-В-VAХ II Рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В	Мерк Шарп Доум, Нидерланды
MMR-II Живая вакцина против кори, паротита, краснухи	Мерк Шарп Доум, Нидерланды
ВАКТА Инактивированная вакцина против гепатита А	Мерк Шарп Доум, Нидерланды
ФСМЕ-ИММУН ИНЖЕКТ Инактивированная вакцина клещевого энцефалита	Бакстер, Австрия
ЭБЕРБИОВАК Рекомбинантная вакцина против гепатита В	Эбер Биотек, Куба
ИНФЛЮВАК Инактивированная субъединичная вакцина для профилактики гриппа	Солвей Фармасьютикалз, Нидерланды
Вакцина против кори, паротита и краснухи	Институт сывороток, Индия
Вакцина против краснухи живая аттенуированная лиофилизированная	Институт сывороток, Индия
ШАНВАК В Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная	Шанта Биотехника, Индия

Окончание табл.

Наименование препарата	Фирма-производитель, страна
ИММУНОГЛОБУЛИНЫ	
БИАВЕН В.И. (иммуноглобулин человека нормальный)	Фарма Биаджини, Италия
ВИГАМ-С (иммуноглобулин человека нормальный)	Био Продактс Лаборатори, Великобритания
ВИГАМ-ЛИКВИД (иммуноглобулин человека нормальный сухой)	Био Продактс Лаборатори, Великобритания
ГИСТАГЛОБИН ТРИПЛЕКС (иммуноглобулин человека 36 мг + гистамина дигидрохлорид 0,00045 мг)	Биобазал, Швейцария
ГИСТАГЛОБИН (иммуноглобулин человека 12 мг + гистамина дигидрохлорид 0,00015 мг)	Биобазал, Швейцария
ГЕПАТЕКТ (иммуноглобулин против гепатита В человека)	Биотест Фарма, Германия
ИНТРАГЛОБИН (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения)	Биотест Фарма, Германия
ПЕНТАГЛОБИН (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения)	Биотест Фарма, Германия
ЦИТОТЕКТ (иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения)	Биотест Фарма, Германия
Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий	Биолек, Украина
Иммуноглобулин человека нормальный	Биофарма, Украина
ОКТАГАМ (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения)	Октафарма, Австрия
ФСМЕ-БУЛИН (иммуноглобулин человеческий против клещевого энцефалита)	Бакстер, Австрия
ХУМАГЛОБИН (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения)	Хуман, Венгрия
16%-ный раствор ГАММАГЛОБУЛИН ХУМАН (иммуноглобулин человека нормальный)	Хуман, Венгрия
САНДОГЛОБУЛИН (иммуноглобулин человека для внутривенного введения)	Центральная лаборатория службы переливания крови Швейцарского Красного Креста для Новартис фарма, Швейцария

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ада Г., Рамсзсей А. Вакцины, вакцинация и иммунный ответ. — М.: Медицина, 2002.
2. Асептическое производство медицинских иммунобиологических препаратов. Методические указания. МУ-44-116. — М., 1997.
3. Аттестация перевиваемых клеточных линий субстратов производства и контроля медицинских иммунобиологических препаратов. Методические указания. Минздрав СССР, 1989.
4. Безопасность инъекций в программах иммунизации. Рекомендации ВОЗ. — Киев, 1996.
5. Биомедицинская этика/Под ред. В.И. Покровского, Ю.М. Лопухина. — М., 1999.
6. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья/Под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баранова. — М., 2001.
7. Воробьев А.А., Васильев Н.Н. Адьюванты. — М.: Медицина, 1969.
8. Воробьев А.А., Лебединский В.А. Массовые способы иммунизации. — М.: Медицина.
9. Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов СП 3.3.2.561-96. — М., 1998.
10. Дифтерия. — ВОЗ, Женева, 1993.
11. Дифтерия. Руководство по контролю за дифтерией в Европейском регионе. ВОЗ. Европейское региональное бюро. — Копенгаген, 1994.
12. Доклинические испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения. РД 42-28-8-89. — М., 1989.
13. Иммунизация и борьба с инфекционными заболеваниями. ВОЗ. Европейское региональное бюро. — Копенгаген, 1994.
14. Иммунология инфекционного процесса. Руководство для практических врачей. Под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова. — М., 1994.

15. Иммунопрофилактика: Справочник/Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерцовского. — М., 2001.
16. Информационное письмо № 04-6/99-6 от 18.07.94 Минздравмедпрома России «Об использовании безыгольных инъекторов».
17. Коклюш. — ВОЗ, Женева, 1995.
18. Корь. — ВОЗ, Женева, 1993.
19. Медицинские иммунобиологические препараты для профилактики и лечения инфекционных и других заболеваний: Справочник. — М., 1998.
20. Медицинские иммунобиологические препараты. Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций. МР. МУ-78-113. — М., 1998.
21. Медуницын Н.В. Вакцинология. — М., 1999.
22. Медуницын Н.В. Повышенная чувствительность замедленного типа. — М.: Медицина, 1983.
23. Медуницын Н.В., Алексеев Л.П. Система Ia-антигенов (генетика, структура, функция). — М.: Медицина, 1987.
24. Медуницын Н.В., Литвинов В.И., Мороз А.М. Медиаторы клеточного иммунитета и клеточного взаимодействия. — М.: Медицина, 1980.
25. Методические рекомендации по профилактической иммунизации детей с измененной реактивностью. МЗ СССР, утверждено 25 октября 1989 г.
26. Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям. Методические указания. МУ 4.1/4.2.588-96. — М., 1996.
27. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. МУ 3.3.1.1123-02. — М., 2002.
28. Об организации на территории страны системы «холодовой цепи» при транспортировке и хранении медицинских иммунобиологических препаратов. Приказ МЗ СССР № 827/672 от 18 ноября 1988 г.
29. Общая иммунология. — ВОЗ, Женева, 1993.
30. О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого энцефалита. Приказ МЗ СССР №141 от 9 апреля 1990 г.

31. О календаре профилактических прививок. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №375 от 18.12.97.
32. Определение класса чистоты производственных помещений и рабочих мест. Методические указания. МУ 3.3.2.056-96. — М., 1996.
33. Оценка иммунного статуса человека: Методические рекомендации. — М., 1984.
34. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Искусственные антигены и вакцины. — М.: Медицина, 1988.
35. Покровский В.И., Авербах М.М., Литвинов В.И., Рубцов И.В. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. — М.: Медицина, 1979.
36. План действий по профилактике и борьбе с дифтерией в Европейском регионе (1994—1995 гг.). — ВОЗ, Европейское региональное бюро, 1994.
37. Полиомиелит. — ВОЗ, Женева, 1993.
38. Порядок и методы контроля иммунологической безопасности вакцин. Методические принципы. РД 42-28-10-90. — М., 1989.
39. Постановление Правительства Российской Федерации от 18.12. 1995 №1241.
40. Построение, содержание и изложение инструкций по применению медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения. РД 42-28-7-88. — М., 1988.
41. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации и Государственного Комитета санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации от 04. 03. 1996 №79/36 «О совершенствовании государственного контроля за медицинскими иммунобиологическими препаратами».
42. Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества. Санитарные правила. СП 3.3.2.015-84. — М., 1994.
43. Регламент производства медицинских иммунобиологических препаратов. ОСТ 42-1-83. Приложение к приказу Минздрава СССР №1023 от 31.08.83.
44. Руководство по вакцинному и сывороточному делу/Под ред. П.Н. Бургасова. — М.: Медицина, 1978.
45. Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Т. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. — М.: Медицина, 1982.

46. Сертификация медицинских иммунобиологических препаратов. Методические указания. МУ 3.2.2.684-98. — М., 1998.
47. Столбняк. — ВОЗ, Женева, 1993.
48. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск III. — М., 2002.
49. Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality. — National Academy Press. — Washington, D.C., 1994.
50. General requirements for the sterility of biological substances. 40 Report. WHO Technical Report Series. — Geneva, 1988, pp. 69—74.
51. Global programme for vaccines and immunization. — WHO, Geneva, 1998.
52. Good Clinical Practice. — WHO Technical Report Series 850, Geneva, 1995.
53. Good manufacturing practices for biological products. — WHO Technical Report Series. 1992. № 42, pp. 20—30.
54. Guide for inspection of manufacturers of biological products. — WHO/VSQ/97.03, 1997.
55. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. — WHO Technical Report Series, 1992, № 42, pp. 31—44.
56. Guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines. — Geneva, 1997.
57. Guidelines for assuring the quality of DNA vaccines. 47 Report. — WHO Technical Report Series, 878. Geneva, 1998, pp. 77—90.
58. Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology. 41 Report. — WHO Technical Report Series, 814, Geneva, 1991, pp. 59—70.
59. Immunization of adolescents. Recommendations of the American advisory committee on immunization practices, the American academy pediatrics, the American academy of family physicians and the American medical association//Pediatrics, 1997, v. 99, №3, 479-487.
60. Immunization policy. — WHO, Geneva, 1995.
61. Immunization safety: a global priority. — WHO. Geneva, 2000.

62. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. — CIOMS, Geneva, 1982.
63. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. — CIOMS, Geneva, 1991.
64. International Organization for Standardization Quality Systems: ISO 9000-1, ISO 9001, ISO 9002, ISO 9003, ISO 9004-1. — Geneva, 1994.
65. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. — WHO, Geneva, 2001.
66. Key elements for improving supplementary immunization activities for polio eradication. — WHO. Geneva, 2000.
67. Medunitsyn N.V., Litvinov V.I., Moroz A.M. Mediators of the immune response// Harwood Academic Publishers, Chur. — London, Paris, New York, 1987.
68. Modern Vaccinology. Ed. By E.Kurstak//Plenum Medical Book Company. — N.Y., London, 1994.
69. National Control Authority. Guidelines for assessment of vaccine quality in non-producing countries. — WHO/VSO/95.1. Geneva, 1995.
70. New polio vaccines for the post-eradication era. — WHO. Geneva, 2000.
71. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the American advisory committee on immunization practices//MMWR, 1997, v. 46, №8, p. 24.
72. Programme report 1996. Global programme for vaccines and immunization. — WHO. Geneva, 1997.
73. Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. 45 Report. — WHO Technical Report Series 858. Geneva, 1995, pp. 21—35.
74. Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities. — WHO. Geneva, 1999.
75. Report of first meeting of the Steering Committee on Immunization Safety. — WHO. Geneva, 1999.
76. Report of the second meeting of the Steering Committee on Immunization Safety. — WHO. Geneva, 2000.

77. Report on Infections Diseases. — WHO. Geneva, 2000.
78. Report of WHO consultation on medicinal and other products in relation to human and animal transmissible spongiform encephalopathies. — Geneva. 1997.
79. Requirement for Hepatitis B Vaccine Made by Recombinant DNA Techniques. — WHO. Technical Report Series 786. Geneva, 1989.
80. Requirements for the use of animal cells in vitro substrate for the production of biologicals. 47 Report. — WHO Technical Report Series, 878, Geneva, 1988, pp. 19—56.
81. Standards for Pediatric Immunization Practices. U.S. Department of Health and Human Services, 1993.
82. State of the world's vaccines and immunization. — WHO, Geneva, 1996, 2002.
83. Summary Protocol for the Batch Release of Virus Vaccines. — WHO. Technical Report Series 822. Geneva, 1992.
84. Supplementary information on vaccine safety. Part 1: fields issues. — WHO. Geneva, 1991.
85. Tool for the assessment of injection safety. — WHO. Geneva, 2001.
86. Training manual: licensing, lot release, laboratory access. — WHO. Geneva, 2001.
87. WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 1: Standart procedures and master formulae. PART 2; Validation. — Geneva. 2001.