

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

**ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ,
ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебное пособие

Под редакцией Е.П. Красноженова, Т.Л. Мирютовой

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальностям 060101 65 – «лечебное дело»; 060103 65 – «педиатрия»; 060112 – «медицинская биохимия»; 060108 – «фармация»; 060113 – «медицинская биофизика»; 060114 – «медицинская кибернетика»

Томск 2010

УДК 615.37:616.:612.017.1:57.083.3(075)

Рецензенты:

заведующий кафедрой микробиологии Новосибирской государственной
медицинской академии профессор **А.Н. Евстропов**,
заведующий кафедрой микробиологии Омской государственной
медицинской академии профессор **Н.В. Рудаков**

Составители:

проф. **Е.П. Красноженов**, проф. **М.Р. Карпова**, проф. **И.Н. Ильинских**,
проф. **В.М. Перельмутер**, доц. **Ю.Н. Одинцов**, доц. **В.Г. Пехенько**,
доц. **Л.С. Муштоватова**, ст. преп. **Т.Л. Мирютова**, ст. преп. **О.П. Бочкарева**

Иммунобиологические препараты для профилактики, лечения и диагностики инфекционных заболеваний: Учебное пособие / Е.П. Красноженов, М.Р. Карпова, И.Н. Ильинских и др.; Под ред. Е.П. Красноженова, Т.Л. Мирютовой. - Томск, 2010, 250 с.

В пособии приведены сведения о закономерностях формирования иммунитета при инфекционных заболеваниях и вакцинации, биотехнологические аспекты получения и применения вакцин, сывороток и γ -глобулинов, а также диагностических препаратов. Большое внимание уделено характеристике основных иммунобиологических препаратов, выпускаемых медицинской промышленностью для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, их составу, форме выпуска, назначению, методах введения.

Предназначено для студентов врачебных, фармацевтического и медико-биологического факультетов.



*Посвящается видному представителю
отечественной вирусологии, крупному ученому
организатору и педагогу, заведующему кафедрой
микробиологии Сибирского государственного медицинского
университета (1987 – 1998 г.г.) – профессору
Юрию Васильевичу Федорову*

Оглавление

| | |
|-------------------------------------|---|
| Предисловие (Е.П. Красноженов)..... | 5 |
|-------------------------------------|---|

Раздел I ОБЩАЯ ЧАСТЬ

| | |
|---|----|
| 1.1. Общие закономерности формирования иммунитета при инфекционных заболеваниях и вакцинации (Ю.Н. Одинцов и В.М. Перельмутер)..... | 7 |
| 1.2. Принципы и задачи биотехнологического получения медицинских иммунобиологических препаратов (Т.Л. Мирютова)..... | 54 |
| 1.3. Получение профилактических и лечебных вакцин. Классификация вакцин. Противопоказания к вакцинации, поствакцинальные осложнения (М.Р. Карпова)..... | 58 |
| 1.4. Получение и применение лечебных и профилактических сывороточных препаратов (Е.П. Красноженов)..... | 79 |
| 1.5. Получение и применение препаратов-бактериофагов (Е.П. Красноженов)..... | 86 |

Раздел II СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

| | |
|--|-----|
| 2.1. Препараты, применяемые для лечения и профилактики кокковых инфекций (Л.С. Мушатоватова)..... | 90 |
| 2.2. Препараты, применяемые для лечения и профилактики кишечных инфекций (Т.Л. Мирютова)..... | 103 |
| 2.3. Препараты, применяемые для профилактики и лечения гемофильной инфекции (Т.Л. Мирютова)..... | 115 |
| 2.4. Препараты, применяемые для лечения и профилактики токсических инфекций (Л.С. Мушатоватова) и коклюша (И.Н. Ильинских)..... | 115 |
| 2.5. Препараты, применяемые для профилактики и лечения особо опасных инфекций (И.Н. Ильинских)..... | 133 |
| 2.6. Препараты, применяемые для профилактики риккетсиозов (И.Н. Ильинских)..... | 143 |
| 2.7. Препараты, применяемые для профилактики туберкулеза (О.П. Бочкарева)..... | 146 |
| 2.8. Препараты, применяемые для профилактики и лечения вирусных инфекций (М.Р. Карпова)..... | 149 |
| 2.9. Препараты, применяемые для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами (В.Г. Пехенько)..... | 180 |
| 2.10. Лечебно-профилактические препараты широкого спектра действия (Т.Л. Мирютова)..... | 188 |
| 2.11. Эубиотики – препараты для профилактики и лечения дисбактериозов (О.П. Бочкарева)..... | 194 |

Раздел III ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

| | |
|---|-----|
| 3.1. Аллергены инфекционного и неинфекционного происхождения (В.Г. Пехенько)..... | 213 |
| 3.2. Диагностикумы и принципы их получения (В.Г. Пехенько)..... | 220 |
| 3.3. Диагностические сыворотки (В.Г. Пехенько)..... | 226 |
| 3.4. Получение и использование иммуно-ферментных тест-систем для определения антигенов и антител (Т.Л. Мирютова)..... | 229 |
| Рекомендуемая литература..... | 233 |
| Список сокращений..... | 234 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Стратегически важной, приоритетной задачей здравоохранения является обеспечение эпидемического благополучия страны. На протяжении последних десятилетий ВОЗ последовательно внедряет и реализует расширенную программу вакцинации населения с целью профилактики таких инфекционных заболеваний, как дифтерия, туберкулез, полиомиелит, коклюш, корь и др. Современные требования к препаратам для иммунизации населения предусматривают не только их эффективность, но и низкую реактогенность, что означает, прежде всего, безопасность биопрепаратов, их лучшую переносимость, минимизацию нежелательных побочных явлений.

Задача снижения заболеваемости, в определенной степени связана со своевременной информацией о выпускаемых в стране лечебных и профилактических препаратах, что послужило основанием для издания, предлагаемого читателю пособия. Пособие рассчитано на студентов медицинских вузов и призвано способствовать расширению знаний по специфическим препаратам, выпускаемым в настоящее время в России для лечения, профилактики и диагностики заболеваний, их ассортименту, составу, показаниям к применению, механизму действия на организм и возможным осложнениям.

Пособие включает 3 раздела. В первом, достаточно широко представлены закономерности формирования иммунитета при инфекционных заболеваниях и вакцинации, биотехнологические аспекты получения и применения вакцин, а также сывороточных препаратов. Второй раздел включает сведения об основных иммунобиологических препаратах, выпускаемых медицинской промышленностью для лечения и профилактики инфекций, их составе, форме выпуска, назначении, методах введения. В третьем разделе нашли отражение диагностические препараты.

Данное пособие может быть полезно для врачей-эпидемиологов, инфекционистов, педиатров и терапевтов.

Пособие посвящается крупному ученому, организатору науки и педагогу профессору Юрию Васильевичу Федорову. С 1954 по 1986 г.г. Ю.В.Федоров работал в Томском НИИ вакцин и сывороток, пройдя в нем путь от аспиранта до заместителя директора по научной работе. С 1987 по 1998 г.г. профессор Ю.В.Федоров возглавлял кафедру микробиологии Сибирского медицинского университета.

Ю.В.Федоров является ярким представителем сибирской школы микробиологов, его учителем был академик АМН СССР С.П.Карпов. В сферу интересов Ю.В.Федорова входили проблемы изучения природных очагов клещевого энцефалита в Западной Сибири, разработка иммунобиологических препаратов, изучение особенностей течения инфекционного процесса в ус-

ловиях иммуносупрессии, вопросы иммунокоррекции иммунодефицитных состояний. С его именем связана разработка оригинальных профилактических, лечебных и диагностических препаратов против группы экзотических вирусов, относящихся к арбовирусам и аренавирусам. Под его руководством велись работы по созданию и дальнейшему совершенствованию диагностических препаратов, в том числе тест-системы для ИФА, вакцины и иммуноглобулина против клещевого энцефалита. Профессор Федоров Ю.В. – автор 15 технологических документов по производству иммунобиологических препаратов, 5 патентов и авторских свидетельств, 4 монографий. На базе НИИ вакцин и сывороток им был создан новый курс медицинской биотехнологии для студентов медико-биологического факультета.

В течение многих лет Ю.В.Федоров являлся председателем Специализированного Совета по присуждению ученых степеней по специальности «Вирусология», членом Правления и председателем Томского отделения Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, членом редакционных Советов журналов «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», «Вопросы вирусологии».

Под редакцией профессора Ю.В.Федорова выпущено 3 учебных пособия по микробиологии для студентов медицинских вузов, в том числе, справочное пособие по бактериальным и вирусным препаратам (1996 г.).

Жизнь и деятельность Ю.В.Федорова – достойный пример молодому врачу и исследователю.

Профессор Е.П. Красноженов

РАЗДЕЛ 1

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

1.1. Общие закономерности формирования иммунитета при инфекционных заболеваниях и вакцинации

Цели создания искусственного иммунитета и его значение для эпидемиологического состояния населения и борьбы с инфекционными заболеваниями

Организм человека имеет две линии защиты от возбудителей инфекционных заболеваний: резистентность и иммунитет (табл. 1).

Факторы резистентности характеризуются рядом общих признаков:

1. Сформированы задолго до встречи с возбудителем (внутриутробный период).
2. Неспецифичны.
3. Генетически детерминированы.
4. Генотипически и фенотипически неоднородны (гетерогенны) в коллективе.
5. Высокая резистентность к одному возбудителю может сочетаться с низкой к другому.
6. Резистентность, прежде всего, зависит от функционального состояния макрофагов, которое контролируется генами, не связанными с HLA, и состояния системы компонента (контролируемой HLA).

Факторы иммунитета также имеют общие признаки:

1. Они формируются в процессе заболевания или вакцинации (серотерапии, серопротекции).
2. Высокоспецифичны.
3. Генетически детерминированы.
4. Генотипически и фенотипически неоднородны (гетерогенны).
5. Система приобретенного иммунитета контролируется только HLA.

Вероятность распространения инфекционного заболевания среди населения зависит от доли неиммунных и иммунных лиц к соответствующему возбудителю независимо от того, как приобретен иммунитет — естественным путем (постинфекционный) или искусственным (поствакцинальный).

Соответственно различают неспецифическую и специфическую структуру населения.

Неспецифическая иммунологическая структура населения (соотношение резистентных и восприимчивых) определяет индивидуальные различия людей по их восприимчивости к инфекции.

На уровень неспецифической иммунологической структуры населения влияет целый ряд социальных моментов:

1. Миграционные процессы населения;
2. Длительное недоедание или голодание;
3. Употреблению в пищу продуктов, не отвечающих установленным стандартам;
4. Ухудшение медицинского обслуживания населения;
5. Разрушение жилого фонда и коммунальных систем;
6. Сокращением ассигнований на нужды гражданского здравоохранения.

Таблица 1

Факторы защиты организма от патогенов

| Линия защиты | Фактор | |
|----------------|--|--|
| | Клеточный | Гуморальный |
| Резистентность | Клеточные элементы кожи, слизистых, барьерфиксирующая функция лимфатических узлов, местная воспалительная реакция, фагоцитоз, естественные киллеры | Комплемент, лизоцим, ингибиторы роста и размножения микроорганизмов; α -интерферон; белки острой фазы воспаления; |
| Иммунитет | T_c (Т-лимфоциты цитолитические); макрофаги, обладающие рецептором (R) к Fc-фрагменту IgG | Иммуноглобулины классов G и A (sIgA) |

Специфическая иммунологическая структура населения (соотношение иммунных и неиммунных) характеризует долю иммунных лиц среди населения и определяет иммунитет этого населения к конкретной инфекции. Специфическую иммунологическую структуру населения обозначают также понятием «иммунитет населения», подчеркивая тем самым не возможность инфекции у конкретного индивидуума, а вероятность распространения инфекционного заболевания среди членов коллектива в зависимости от их суммарной восприимчивости к заболеванию.

Понятие «иммунитет населения» отличают от понятия «коллективный иммунитет». Понятие «коллективный иммунитет» несколько шире и определяет вероятность распространения заболевания не только в зависимости от специфической иммунологической структуры населения, но и от возможности реализации механизма передачи возбудителей в данных конкретных условиях. Чем успешнее для возбудителя осуществляется механизм передачи (уровень санитарной

культуры населения, неорганизованные миграционные процессы, приводящие к жизни в примитивных условиях и т.п.), тем больше должна быть доля иммунных лиц среди населения, чтобы не допустить возникновения и распространения инфекционных заболеваний.

Специфическую иммунологическую структуру можно изменить проведением плановых прививочных мероприятий. В России проведение плановых прививок и состояние вакцинно-сывороточного производства было взято под контроль государства в 1919 году. С тех пор создание у населения, приобретенного искусственного активного (в экстренных случаях и пассивного) иммунитета становится одной из важнейших задач здравоохранения страны.

В условиях массовой иммунизации критерием ее эффективности является стойкое снижение показателя заболеваемости на протяжении ряда лет, в частности, по сравнению с периодом, когда соответствующая вакцина не применялась. Реже используется сравнение заболеваемости среди привитых и непривитых. В России термин «вакцинация» традиционно использовался по отношению к человеку, а термин «иммунизация» по отношению к животным. В зарубежной литературе используется один термин - «иммунизация» (immunize - иммунизировать, создавать невосприимчивость к какой-либо болезни).

Благодаря инициативе и опыту отечественных ученых в 1974 году на 27-ой Всемирной ассамблее ВОЗ по предложению А.А. Смородинцева была принята резолюция, а затем и расширенная программа иммунизации (РПИ), действующая и в настоящее время. Эта программа разделена на несколько этапов: РПИ-1, РПИ-2 и РПИ-3.

РПИ-1 (1974): службам здравоохранения рекомендовано иммунизировать не менее 80% детей против кори, полиомиелита, дифтерии, коклюша, столбняка, туберкулеза.

РПИ-2 (1990): увеличить количество вакцинированных по РПИ-1 детей до 90-95%, ликвидация паралитического полиомиелита к 2000 году и контроль с помощью прививок гепатита В.

РПИ-3 (2000): обсуждается возможность прекращения циркуляции вирусов полиомиелита и кори в первое десятилетие XXI века, важная роль отводится вакцинации против коревой краснухи, *Haemophilus influenzae type b*, гриппа, ликвидации столбняка новорожденных, дифтерии, смерти от кори. Предполагается расширение группы инфекций, контролируемых с помощью вакцинации.

Формирование как постинфекционного, так и поствакцинального иммунитета зависит от целого ряда факторов:

1. генотипической неоднородности (гетерогенности) индивидуумов в коллективе по скорости и интенсивности выработки иммунитета. Так, у 5—10% коллектива иммунный ответ происходит замедленно (или отсутствует);

2. возраста пациентов: иммунные реакции в первые месяцы жизни и в старческом возрасте снижены;
3. полноценного белкового питания;
4. достаточного количества витаминов, микроэлементов, которые благотворно действуют на формирование иммунитета;
5. климатического фактора: при некоторых инфекционных болезнях (дифтерия и др.) в южных районах формирование иммунитета идет активнее, чем в северных.

Процесс формирования как постинфекционного, так и поствакцинального иммунитета имеет общие закономерности, которые зависят от функций органов и клеток системы иммунитета.

Механизмы формирования иммунитета

Классификация иммунитета

Все патогенные для человека микроорганизмы независимо от того принадлежат они к царству Eucaryotae, Procaryotae или Acaryotae имеют двойственную природу. С одной стороны, они представляют самовоспроизводящуюся систему микроорганизмов и при проникновении в пограничные ткани человека (кожа, слизистые, региональные лимфатические узлы) или в его внутренние органы могут вызвать инфекционное заболевание. С другой стороны, они же являются сложным комплексом антигенов, на которые иммунная система человека отвечает реакциями клеточного или гуморального иммунитета. За счёт этих реакций возникает той или иной степени выраженности невосприимчивость (иммунитет) к повторному заболеванию, вызываемому тем же микроорганизмом. Совокупность специфических факторов, которые формируются в процессе индивидуального развития организма человека и создают невосприимчивость при повторном контакте с тем же микроорганизмом или его продуктами, называют приобретённым иммунитетом (рис. 1).

Приобретённый иммунитет подразделяют на естественный и искусственный, а каждый из них на активный и пассивный. Приобретенный естественный пассивный (плацентарный, материнский) обеспечивается иммуноглобулинами (Ig) G матери, прошедшими через плаценту, и IgA (секреторными) при грудном вскармливании. Этот вид иммунитета является кратковременным (6-7 месяцев) и обеспечивает относительную невосприимчивость новорождённого к узкому кругу возбудителей инфекционных заболеваний (корь, дифтерия, скарлатина).

Приобретённый естественный активный (постинфекционный) сохраняется значительно дольше – годами, десятилетиями, но человек расплачивается за него перенесенным заболеванием определённой степени тяжести.

Разделить два свойства микроорганизмов – способность вызывать заболевание и способность создавать иммунитет удалось ряду исследователей ещё на заре научно обоснованной микробиологии. Л. Пастер, А.Кальметт и К. Герен, Л.С. Ценковский, Н.А. Гайский направленно изменили биологические свойства патогенных микроорганизмов (возбудителей сибирской язвы, туберкулёза, туляремии) при их культивировании в неблагоприятных условиях: их вирулентные свойства были резко снижены, а иммуногенные сохранены. Такие аттенуированные культуры микроорганизмов стали успешно использовать в качестве препаратов, создающих приобретённый искусственный активный (поствакцинальный или вакцинальный) иммунитет и по предложению Л. Пастера эти препараты были названы вакцинами.

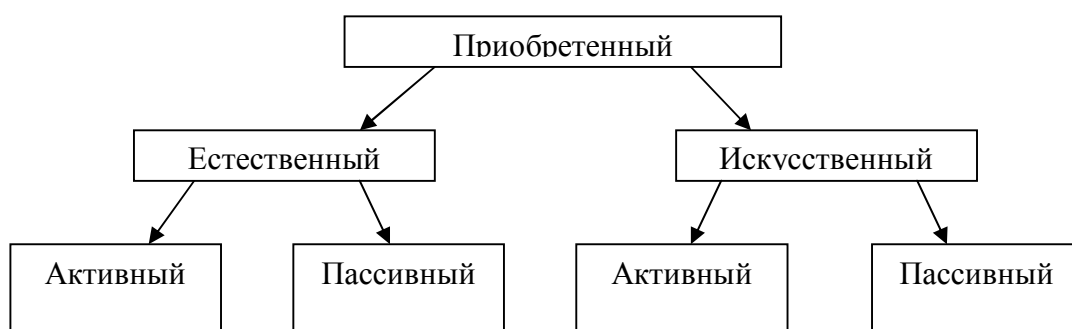


Рис. 1. Классификация иммунитета

И, наконец, для экстренной профилактики (и лечения) некоторых инфекционных заболеваний используются иммуноглобулины, создающие приобретённый искусственный пассивный иммунитет. Продолжительность невосприимчивости - 2-3 недели.

Ни одна из форм приобретённого иммунитета не передается потомству.

Антигены

Антигенами называют генетически чужеродные для организма вещества органической природы, которые при попадании в его внутреннюю среду способны вызывать ответную специфическую иммунологическую реакцию, проявляющуюся, в частности, в образовании специфических антител, появлении сенсibilизированных лимфоцитов или в возникновении состояния толерантности к этому веществу.

Под чужеродностью антигенов следует понимать определенную степень химического различия между антигеном и макромолекулами организма, во внутреннюю среду которого, он попадает. Простые элементы (железо, медь, сера и др.), простые и сложные неорганические соединения (кислоты, соли и др.), а также простые органические молекулы, такие как моносахара, дисахара, аминокислоты не являются антигенами. Биосинтез этих молекул заканчивается построением химически однотипных молекул независимо от того, в животной, растительной или

микробной клетке он осуществляется, т.е. эти вещества специфичностью не обладают. Специфичность проявляется на более высоком уровне организации биологических макромолекул. Так, аминокислоты, соединенные в цепь, приобретают антигенность, если в эту цепь входит более 8 аминокислот. Термином «антигенность» обычно обозначают не только способность чужеродного вещества индуцировать образование антител в организме, но и вступать с ними в специфическую связь.

Антигенные свойства связаны с величиной молекулярной массы макромолекулы – она должна быть не менее 10 тыс. дальтон. Чем выше молекулярная масса вещества, тем выше его антигенность. Вместе с тем неверно считать, что высокая молекулярная масса является обязательным свойством антигена. Так, глюкогон (гормон поджелудочной железы, мм - 3800 дальтон), вазопрессин (мм -1000 дальтон) также обладают антигенными свойствами.

Принято различать полноценные антигены, неполноценные (гаптены) и полугаптены. Полноценными антигенами называют такие, которые вызывают образование антител или сенсibilизацию лимфоцитов и способны реагировать с ними как в организме, так и в лабораторных реакциях. Свойствами полноценных антигенов обладают белки, полисахариды, высокомолекулярные нуклеиновые кислоты и комплексные соединения этих веществ.

Неполноценные антигены, или гаптены, сами по себе не способны вызывать образование антител или сенсibilизацию лимфоцитов. Это свойство появляется лишь при добавлении к ним полноценных антигенов («проводников»), а среди образующихся антител или сенсibilизированных лимфоцитов часть специфична к «проводнику», а часть – к гаптену, с которым они и могут реагировать как *in vivo*, так и *in vitro*.

Полугаптенами называют сравнительно простые вещества, которые при поступлении во внутреннюю среду организма могут химически соединяться с белками этого организма и придавать им свойства антигенов. К этим веществам могут принадлежать и некоторые лекарственные препараты (йод, бром, антипирин и др.).

Молекула антигена состоит из двух неравных частей. Активная (минимальный участок молекулы антигена) с молекулярной массой около 350-1000 дальтон носит название «эпитоп» (антигенная детерминанта), определяет антигенную специфичность, распознается В- и Т-клетками. Эпитопы расположены в тех местах молекулы антигена, которые находятся в наибольшей связи с микроокружением. В белковой молекуле, например, они могут располагаться не только на концах полипептидной цепи, но и в других ее частях. Эпитопы содержат в своем составе, по крайней мере, три аминокислоты с жесткой структурой (тирозин, триптофан, фенилаланин). Специфичность антигена связана также с порядком чередования аминокислот полипептидной цепи и комбинацией их положений по отношению друг к другу.

Различают эпитопы для В- и Т-лимфоцитов. В-эпитопы располагаются на поверхности молекулы антигена. Они могут состоять из аминокислот, образующих β-структуру полипептида, содержащих остатки гидрофильных аминокислот. Т-эпитопы состоят из остатков гидрофильных и гидрофобных аминокислот, которые чередуются друг с другом и образуют α-спираль, только половина которой является гидрофильной.

Один эпитоп приходится примерно на каждые 5000 дальтон относительной молекулярной массы молекулы антигена. Количество эпитопов у молекулы антигена определяет его валентность. Она тем выше, чем больше относительная молекулярная масса молекулы антигена. Так, у дифтерийного токсина 8 валентностей, гемоцианина – 231 и т.д. На одной молекуле антигена одновременно могут находиться эпитопы для В- и Т-лимфоцитов.

Остальная (неактивная) часть молекулы антигена, как полагают, играет роль носителя эпитопов и способствует проникновению антигена во внутреннюю среду организма, его пиноцитозу или фагоцитозу, клеточной реакции на проникновение антигена, образованию медиаторов межклеточного взаимодействия в иммунном ответе. Эпитопы некоторых антигенов получены искусственным путем. Их введение в организм животных без носителя, против ожидания, приводит к низкому иммунному ответу. В настоящее время ведутся разработки по созданию синтетических носителей для синтетических эпитопов.

Все антигены делятся на Т-зависимые (T_d- антигены, от англ. - dependent, антигены первого типа) и Т-независимые (T_i- антигены, от англ. – independent, антигены второго типа). Т-зависимые для запуска антителообразования требуют участия Т_h-лимфоцитов. К таким антигенам относятся полипептиды микроорганизмов (поверхностные белки грамположительных бактерий, белки суперкапсида «одетых» вирусов, белки капсида «голых» вирусов). Полипептидные эпитопы могут быть линейными, т.е. находиться в самой полипептидной молекуле, и конформационными, обусловленными вторичной или третичной структурой молекулы антигена. Количество аминокислотных остатков, входящих в состав эпитопа может быть различным. Линейные эпитопы содержат по 6-9 аминокислотных остатков, конформационные - по 12-15 аминокислот.

Т-независимые антигены индуцируют антителообразование без участия Т_h-лимфоцитов. Они содержат в своей молекуле многочисленные повторы однородных участков (эпитопов). К их числу относятся высокополимерные белки, полисахариды и липополисахариды наружной мембраны грамотрицательных бактерий (О-антиген), капсульные полисахариды различных видов возбудителей.

Поскольку гаптены приобретают антигенность после взаимодействия с высокомолекулярными «проводниками» в образовавшемся конъюгате, то и Т-зависимость определяется свойст-

вами «проводника». Если «проводник» является Т-независимым, то и гаптен приобретает свойства Т-независимости. Т-зависимый «проводник» придает свойства Т-зависимости и гаптenu.

Прокариоты (бактерии, риккетсии, микоплазмы) могут одновременно содержать как Т-зависимые, так и Т-независимые антигены. На одной полипептидной цепи белкового антигена могут находиться несколько эпитопов.

Акариоты (вирусы) имеют исключительно Т-зависимые антигены.

Для проявления антигенности большое значение имеет путь введения антигена в организм и его доза. Для большинства антигенов бактерий и вирусов наиболее результативно внутрикожное и подкожное введение их. Оба пути значительно эффективнее внутримышечного или внутривенного. Энтеральный путь поступления для многих антигенов мало эффективен. Передозировка медленно выводящихся антигенов может вызвать иммунологический паралич. Введение антигена в эмбрион приводит к возникновению толерантности после рождения животного. В зависимости от пути поступления наблюдается преимущественное накопление антигена в том или ином органе: при внутривенном – в селезенке, костном мозге, печени. Антиген, поступивший в макрофаги селезенки или печени, может находиться там, в течение недель и даже месяцев.

При подкожном введении антиген накапливается в регионарных лимфатических узлах. В клетки организма антигены поступают в результате фаго- или пиноцитоза. Сохранение антигена в организме зависит, при прочих равных условиях, от размеров и химической структуры его молекул. Наиболее длительное пребывание его в организме (несколько сот дней) наблюдается при соединении антигена с веществом, имеющим длительный период полураспада. Выделяется антиген из организма, в основном, с мочой и (меньше) с фекалиями.

Процесс исчезновения антигена из кровотока сопровождается его появлением в органах, прежде всего в селезенке и печени, и 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.

Микроорганизмы в связи со сложностью их структуры и химического состава содержат различные антигены: белки (полноценные антигены), углеводы, липоидные соединения (гаптены) и их комплексы.

Соответственно анатомическим структурам бактериальной клетки различают Н-антигены (жгутиковые, если бактерия их имеет), К-антигены (поверхностные, антигены клеточной стенки – полисахариды, липополисахариды, белки), О-антигены (соматический – белки, нуклеопротеиды, ферменты бактерий), антигены секретируемые бактериями в окружающую их среду (белки-экзотоксины, полисахариды капсул).

Среди многочисленных антигенов микробной клетки различают такие, которые присущи только данному типу микробов (типовые антигены), данному виду (видовые антигены), а также общие для группы (семейства) микроорганизмов (групповые антигены). Такие антигены извлекают из дезинтегрированных микробов, иммунизируют ими животных и получают, соответственно типовые, видовые, групповые антисыворотки. Такие сыворотки применяют с целью идентификации выделенных из организма больного (или окружающей среды) неизвестных бактерий, определяя вид и серотип внутри вида.

Таким образом, бактериальная клетка (как и микроорганизмы других царств – вирусы, простейшие, грибки) представляет собой сложный комплекс многочисленных антигенов. При ее попадании во внутреннюю среду макроорганизма на многие из этих антигенов будут образовываться свои специфические антитела. Одни антигены индуцируют образование едва заметного количества антител, другие – быстрое и значительное антителообразование. Соответственно этому различают «слабые» и «сильные» антигены.

Не все антигены бактериальной клетки в равной степени участвуют в индукции невосприимчивости (иммунитета) к повторному попаданию в макроорганизм патогенных микробов того же вида. Способность антигена индуцировать иммунитет называют иммуногенностью, а такой антиген – иммуногеном или протективным антигеном. Протективные антигены входят в состав поверхностных анатомических структур микроорганизмов, (капсулы многих видов бактерий, пили, поверхностная мембрана клеточной стенки грамотрицательных бактерий, поверхностные белки грамположительных бактерий, белки суперкапсида «одетых» вирусов, белки капсида «голых» вирусов). Протективные антигены могут также секретироваться бактериями в окружающую их среду. По химической природе протективные антигены относятся к белкам, гликопротеидам или полисахаридам.

Некоторые антигены бактериального и вирусного происхождения благодаря своим химическим свойствам способны связываться с HLA-II и TCR «не по правилам». Эпитоп «обычного» антигена располагается в щелях между цепями HLA-II и TCR (см. гуморальный (Th2) тип иммунного ответа). Эпитоп «суперантигена» располагается сбоку от щели, между α -цепью HLA-II и β -цепью TCR (β -цепь у TCR переменна). Это приводит к активации не одного лимфоцита (специфического по TCR), а многих (**поликлональная Т-клеточная активация**). Т-лимфоциты, вовлеченные в такой иммунный ответ, продуцируют и выделяют многие активационные цитокины, свойственные Th₀ (IL- IL-1,2,4,6,8,9,17, IFN- γ , ФНО- α , ФНО- β). Избыток цитокинов приводит к развитию токсического шока (энтеротоксины стафилококков, сальмонелл и др.).

Определенные антигены некоторых микроорганизмов могут вызывать развитие различных типов гиперчувствительности (аллергии). Такие антигены называют аллергенами.

При необходимости различные антигены бактериальных клеток получают двумя путями: препаративным – выделением клеточных структур после дезинтеграции микробов (физический метод) или извлечением антигенных фракций химическими веществами (химический метод).

Иммунная система

Иммунная система человека представляет собой совокупность лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток, анатомически разобщенных, но представляющих собой единое целое по назначению:

1. распознавание генетически чужеродных макромолекул (антигенов), в частности, антигенов микроорганизмов, попавших во внутреннюю среду (ткани, органы) человека;
2. связывание и нейтрализация биологически активных антигенов (лигандов микроорганизмов, с помощью которых они осуществляют свой контакт с рецепторами клеток, бактериальных токсинов);
3. разрушение микроорганизмов и их удаление из организма человека;
4. запоминание механизмов иммунных реакций против конкретных антигенов (и содержащих их микроорганизмов);
5. ускоренное развитие иммунных реакций против тех же антигенов (микроорганизмов), обеспечивающих их удаление при повторном контакте

Органы иммунной системы подразделяют на центральные (первичные) и периферические (вторичные). К центральным органам относятся костный мозг и вилочковая железа (тимус). Птицы имеют еще один центральный орган - сумку Фабрициуса, но у млекопитающих такого органа нет. Его функции у человека и других млекопитающих выполняет костный мозг.

К периферическим органам относятся: 1) селезенка; 2) лимфатические узлы; 3) неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (миндалины, аденоиды, аппендикс, пейеровы бляшки, эпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки), дыхательной системы, мочеполового тракта; 4) антигенпредставляющие клетки, ассоциированные с кожей; 5) периферическая кровь — важнейшая транспортно-коммуникационная часть иммунной системы.

Общая масса периферических органов иммунной системы у человека составляет около 1,5-2 кг, а общее число лимфоидных клеток - около 10 триллионов.

Центральные органы иммунной системы

Костный мозг является источником предшественников всех клеток иммунной системы. Все клетки, покинувшие костный мозг, кроме лимфоцитов, не способны к пролиферации и выполняют свои «профессиональные» функции после соответствующей активации на территории ткани, которую они колонизировали. Т-лимфоциты, мигрирующие из костного мозга в кровь заканчивают свою дифференциацию на территории тимуса. В-лимфоциты колонизируют периферические лимфоидные органы. Несмотря на то, что костный мозг является центральным органом иммунитета, есть сведения, указывающие на то, что и в самом костном мозге происходит образование антител за счет В-лимфоцитов, возвращающихся в костный мозг из периферических лимфоидных органов. В костном мозге из общего предшественника всех лимфоцитов, помимо лимфоцитов образуются также естественные киллеры (NK).

Тимус (вилочковая железа) состоит из двух асимметричных долей, в которых различают периферическую (кора) и центральную (медуллярная) зоны. В корковой зоне преобладают Т-лимфоциты-предшественники, зрелые Т-лимфоциты сосредоточены в медуллярной зоне тимуса. В периферическом слое тимуса есть специальные «клетки-кормилицы», которые ускоряют созревание Т-лимфоцитов и окружают их специальной мембраной, чтобы исключить контакт с антигенами, образуя так называемую «кавеоль». Такие кавеолы продвигаются по направлению к мозговому слою. На этом пути они контактируют с активно фагоцитирующими корковыми и мозговыми макрофагами, выполняющими функцию элиминации тимоцитов, вошедших в апоптоз.

В тимусе происходит пролиферация, дифференциация Т-лимфоцитов, их разделение на отдельные субпопуляции Т-клеток, а также активная секреция биологически активных веществ.

Дифференциация тимоцитов включает в себя следующие этапы:

1. Экспрессия антигенспецифических рецепторов – TCR.
2. Селекция Т-лимфоцитов, способных распознавать собственные HLA-I или HLA-II (**позитивная селекция**). Т-лимфоциты, не прошедшие позитивную селекцию уничтожаются (апоптоз). ИЛ-2 стимулирует пролиферацию выживших клеток. На их поверхности усиливается экспрессия Т-клеточных рецепторов (TCR) и вспомогательных молекул CD4 или CD8.
3. Среди Т-лимфоцитов, способных распознавать собственные HLA (прошедших позитивную селекцию) уничтожаются (апоптоз) Т-лимфоциты, способные распознать пептидные фрагменты антигенов собственных («своих») тканей организма (**негативная селекция**). Таким образом, уничтожаются Т-лимфоциты, потенциально агрессивные к собственным тканям.
4. В тимусе остаются Т-лимфоциты, способные распознавать собственные HLA и расположенные на них (презентированные антигенпредставляющей клеткой) «чужие» пептидные

фрагменты (эпитопы), т.е. обладающие двойным узнаванием – «своего» (HLA) и «чужого» (эпитоп антигена).

5. Разделение Т-лимфоцитов на Th (хелперы), Tc (цитолитические или киллеры).

6. Появление рецепторов, обеспечивающих доставку Т-лимфоцитов в лимфоидные ткани (homing).

Созревшие, дифференцированные клетки тимуса (субпопуляции Т-лимфоцитов) покидают его и заселяют (колонируют) соответствующие зоны периферических лимфоидных органов.

Удаление тимуса ведет к тяжелым нарушениям иммунных реакций организма, связанных с клеточным иммунитетом.

Периферические органы иммунной системы

Селезенка. Ежеминутно через селезенку у человека протекает до 800 мл крови, что позволяет считать ее одним из главных фильтров кровеносной системы. Она окутана плотной капсулой, от которой внутрь отходят соединяющиеся между собой трабекулы (перегородки). Между трабекулами располагается собственно ткань селезенки - красная пульпа и белая пульпа. Белая пульпа состоит из лимфоидных фолликулов (мальпигиевых телец, с их реактивными центрами) и периартериальных лимфоидных муфт вокруг пульпарных сосудов. Краевая зона фолликула и муфты колонизированы В-лимфоцитами (В-зависимая зона, В-клеточная зона). Зона, непосредственно прилегающая к кровеносному сосуду в лимфоидных фолликулах и лимфоидных муфтах, колонизирована Т- лимфоцитами (Т-зависимая зона, Т-клеточная зона). В белой пульпе располагаются также фолликулярные дендритные клетки (ФДК) и интердигитатные дендритные клетки (ИДК).

Красная пульпа представляет собой капиллярные петли и селезеночные венозные синусы. Синусоиды переходят в венулы, которые собираются в селезеночную вену, несущую кровь в портальную вену печени. Посткапиллярные венулы выстланы высоким эндотелием (высокоэндотелиальные венулы–ВЭВ). Селезенка – основной орган синтеза IgM. Ее удаление приводит к появлению фатальных постспленэктомических инфекций (Overwhelming Post-Splenectomy Infections (OPSI). Возбудителями этих заболеваний, как правило, являются капсульные бактерии - *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, и другие.

Лимфатические узлы человека располагаются на пути тока лимфы и являются барьерными образованиями, в которых задерживаются и подвергаются фагоцитозу или воздействию антител микроорганизмы или их компоненты. Они располагаются в местах слияния крупных лимфатических сосудов.

Размеры узлов колеблются от 3 до 30 мм. Снаружи они покрыты капсулой, от которой в глубину отходят трабекулы. Под капсулой располагаются краевые синусы, в которые изливается лимфа из лимфопрносящих сосудов. Из краевого синуса лимфа поступает в промежуточные синусы, а затем в выносящий лимфатический сосуд, который впадает в нижнюю полую вену, унося лимфу в системный кровоток.

В лимфатических узлах различают корковое и мозговое вещество, через которые проходят кровеносные сосуды. Посткапиллярные венулы выстланы высоким эндотелием (высокоэндотелиальные венулы–ВЭВ).

В корковом слое располагаются скопления лимфоидных клеток в виде первичных и вторичных фолликулов. Первичные фолликулы - это естественные скопления, состоящие из неиммунных В-лимфоцитов (В-зона). Вторичные фолликулы имеют светлую центральную часть, которая состоит из В-лимфоцитов, пролиферирующих бластных клеток (светлый, реактивный, зародышевый центр, В-зона). Строма фолликулов содержит фолликулярные дендритные клетки (FDC, ФДК). В зародышевом центре осуществляются процессы клеточной кооперации иммунного ответа. В мантийной зоне вторичных фолликулов преобладают В-лимфоциты, встречаются Т-лимфоциты, а также макрофаги. Паракортикальная зона лимфоузлов колонизирована Т-лимфоцитами. Здесь же содержатся интердигитатные дендритные клетки (ИДК). Они костномозгового происхождения, первоначально мигрировали в кожу (клетки Лангерганса или белые отростчатые эпидермоциты), контактировали в коже с антигеном, а затем с тканевой жидкостью мигрировали в региональный лимфоузел. В процессе миграции клетки Лангерганса дифференцируются в интердигитатные дендритные клетки (ИДК), являющиеся антигенпредставляющими для Т-лимфоцитов.

Лимфатические групповые фолликулы кишечника (пейеровы бляшки) - представляют собой скопления лимфоцитов в виде фолликулов с зародышевым центром (В-зона). В-зоны содержат до 70% всех клеток групповых фолликулов (В-лимфоциты). Вокруг фолликула находятся две зоны с менее плотной упаковкой лимфоидными клетками: зона, расположенная ближе к просвету кишечника (субэпителиальный купол) содержит Т-, В-лимфоциты, макрофаги. Зона, расположенная дальше от просвета кишечника, является Т-зависимой зоной. Т-лимфоцитов в этих двух зонах содержится до 10—30% от всех клеток фолликула. Лимфоциты, мигрирующие из кровотока в групповые фолликулы (как и в другие лимфообразования) имеют специфические хоминг-рецепторы (L-селектин) к молекулам адгезии на эндотелии посткапиллярных венул.

Фолликулы кишечника покрыты специализированными энтероцитами, которые называют М-клетками. Через них антигены микроорганизмов могут попадать из просвета кишечника в лимфатические фолликулы.

Таким образом, центральные органы иммунной системы осуществляют образование и созревание иммунокомпетентных клеток, а периферические органы обеспечивают адекватный иммунный ответ.

В периферические органы иммунной системы Т- и В-лимфоциты поступают из центральных органов иммунитета. Во вторичных лимфоидных органах посткапиллярные вены выстланы особым по морфологии высоким эндотелием. Их называют высокоэндотелиальными венами – ВЭВ (HEV — high endothelial venules). На таком эндотелии располагаются молекулы адгезии к клеточным рецепторам различных типов лимфоцитов, что обеспечивает избирательный выбор определенных популяций лимфоцитов из кровеносного русла к месту (колонизация) их функционирования (homing-эффект). Этот же механизм избирательного выбора субпопуляционного состава лимфоцитов обеспечивает лимфоидные органы периферической иммунной системы всеми клетками, формирующими необходимый тип иммунного ответа.

Цитокины

Цитокины (или медиаторы межклеточного взаимодействия) являются гормоноподобными белковыми молекулами, которые играют важную роль в формировании иммунного ответа как факторы межклеточной кооперации. Они осуществляют согласованное взаимодействие между иммунокомпетентными клетками (антигенпредставляющими, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами) и системой HLA, направленное на формирование соответствующего типа иммунного ответа при конкретном инфекционном заболевании. На мембранах иммунокомпетентных клеток имеются рецепторы, с помощью которых они распознают и воспринимают иммунные цитокины от других иммунных клеток. Соответственно типу иммунного ответа и его стадиям набор цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками постоянно меняется. Благодаря связи между различными субпопуляциями клеток иммунной системы, осуществляется механизм саморегуляции иммунной системы.

В зависимости от секретирующей клетки медиаторы межклеточного взаимодействия подразделяли на лимфокины и монокины, но сейчас все они обозначаются как цитокины. И, тем не менее, часть цитокинов, продуцируемых активированными лимфоцитами, продолжают называть лимфокинами. Лимфокины, которые получены в чистом виде, носят название интерлейкинов. Известны более 30 интерлейкинов. По химической природе они представляют собой полипептиды с молекулярной массой 8 - 40 Kd. Интерлейкины продуцируются различными клет-

ками. Их синтез индуцируется действием антигенов, а также других факторов, в том числе и самих интерлейкинов, т. е. они могут обладать аутокринной регуляцией.

Раньше считалось, что каждый из цитокинов имеет свою определённую функцию. Теперь стало ясно, что цитокин может выполнять несколько различных функций. Эти функции могут проявляться по-разному при разном клеточном окружении или при воздействии разных цитокинов. Они могут быть не связаны между собой, синергическими или антагонистическими. Интерлейкины обозначаются порядковым номером.

Интерлейкин-1 (мол. м. 17,5 кДа). Существует две формы этого интерлейкина: IL- α и IL- β , они кодируются разными генами. Синтезируется макрофагами (IL-1 α), моноцитами (IL-1 β), дендритными, эндотелиальными клетками. IL-1 участвует во многих этапах иммунного ответа. Активирует антигенпредставляющие клетки (АПК, АРС). IL-1 является фактором активации, кофактором роста и созревания Т- и В-лимфоцитов. Активирует цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки. Ингибиторами продукции IL-1 являются IL-4, IL-10, IL-12 и альфа-фактор некроза опухоли (TNF- α). IL-1 обладает пирогенными свойствами. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления (компоненты комплемента, С-реактивный белок, церулоплазмин, амилоид А, гаптоглобин и др.).

Интерлейкин-2 (мол. м. 15-17 кДа, ген, контролирующий синтез IL-2, располагается в хромосоме 4). Интерлейкин-2 продуцируется Th0 и Th1 лимфоцитами, ведущий медиатор гуморального и клеточного иммунного ответа. Активность IL-2 зависит и от функционирования рецепторов к IL-2 (IL-2R). Имеется растворимая форма рецептора к IL-2 (sIL-2R). Физиологические концентрации sIL-2R у здоровых людей регулируют взаимодействие IL-2 в цитокиновой сети.

Функции, адаптированные для Th-1 ответа: IL-2 обладает выраженной способностью индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток. Он повышает цитолитическую функцию Т-киллеров и НК-клеток, индуцирует продукцию этими клетками IFN- γ и перфоринов, активирует моноциты и макрофаги, которые повышают синтез и секрецию TNF- α , действует в синергизме с интерфероном- γ .

Функции, адаптированные для Th2 ответа: IL-2 активирует моноциты и макрофаги, которые повышают синтез и секрецию IL-6, IL-8, гранулоцит-колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Стимулирует процессы конечной дифференцировки В-клеток, образование плазматических клеток.

Ингибирование IL-2 во многом связано с накоплением иммуносупрессивных субстанций, к которым в первую очередь относятся простагландины, иммунные комплексы.

Интерлейкин-3 (мол. м. 15-17 кДа, хромосома 5). Интерлейкин-3 является полипотентным активатором гемопоэтических клеток (полипоэтин, мульти-КСФ). Продуцируется Th2-лимфоцитами, клетками тимического эпителия, кератиноцитами, тучными клетками.

Функции, адаптированные для Th1 ответа: IL-3 стимулирует NK-клетки, может усиливать цитотоксичность T-лимфоцитов.

Функции, адаптированные для Th2 ответа: у IL-3 имеется синергизм с IL-4 в индукции активности CD4⁺ лимфоцитов.

Интерлейкин-4 (мол. м. 18-19 кДа, хромосома 5). Основными продуцентами IL-4 являются CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты, макрофаги. Интерлейкин-4 участвует в дифференцировке T-хелперов: Th0 в Th1 и Th2. Ингибирует IL1 α и IL1 β .

Функции, адаптированные для Th1 ответа: усиливает дифференцировку Th-0 в Th1, активирует макрофаги, усиливая их цитотоксический потенциал, индуцирует пролиферацию NK-клеток

Функции, адаптированные для Th2 ответа: усиливает дифференцировку Th0 в Th2-лимфоциты и активно выделяется ими. Является фактором роста B-клеток, усиливает экспрессию BCR (B-клеточных рецепторов) на B-лимфоцитах. Под действием IL-4 происходит подавление синтеза IgM и переключение B-лимфоцитов на синтез IgE и IgG1. Подавляет синтез IgG2 и IgG3. IL-4 стимулирует образование тучных клеток. Является антагонистом γ -интерферона, осуществляет негативный контроль над регуляцией продукции TNF- α . В средних концентрациях IL-4 может быть синергистом с IL-2. IL-4 как в низких, так и в высоких дозах ингибирует продукцию IL-2 лимфоцитами.

Интерлейкин-5 (мол. м. 18 кДа, хромосома 5). Продуцируется Th2-лимфоцитами, тучными клетками. Интерлейкин-5 преимущественно регулирует процессы пролиферации и дифференцировки эозинофилов, а также базофилов. IL-5 усиливает продукцию IgM активированными B-клетками. Под действием IL-5 происходит переключение B-лимфоцитов на синтез IgA. Стимулирует созревание и хемотаксис эозинофилов. IL-5 принадлежит существенное место в аллергическом воспалении.

Интерлейкин 6 (мол. м. 21-26 кДа, хромосома 7) - продуцируется T-хелперами, моноцитами-макрофагами, эндотелиоцитами. IL - 6 сочетает свойства IL -1 и IL -2. Усиливает синтез IgM и IgA, IgE.

Функции, адаптированные для Th-1 ответа: индуцирует конечную дифференцировку цитотоксических T-лимфоцитов.

Функции, адаптированные для Th-2 ответа: Этот медиатор индуцирует конечную дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует продукцию иммуноглобулинов.

Усиливает реакцию клеток на различные факторы роста. Усиливает продукцию белков острой фазы воспаления. Обладает пирогенными свойствами.

Интерлейкин-7 (мол. м. 22-28 кДа, хромосома 8). Продуцируется костномозговыми стромальными клетками.

Функции, адаптированные для Th1 ответа: ростовой фактор незрелых и зрелых Т-лимфоцитов. Повышает продукцию ИЛ-2 нестимулированными Т-хелперами. ИЛ-7 регулирует экспрессию гена ИЛ-2 у активированных Т-лимфоцитов, поэтому снижение продукции этого интерлейкина может отрицательно влиять и на продукцию ИЛ-2.

Функции, адаптированные для Th-2 ответа: ростовой фактор незрелых В-лимфоцитов (пре-В).

Интерлейкин-8 (мол. м. 8 кДа, хромосома 4). Продуцируется многими типами клеток (Т-лимфоцитами, моноцитами-макрофагами, нейтрофилами) и обладает выраженными провоспалительными свойствами. Выполняет функции хемотаксического фактора для нейтрофилов, базофилов и Т-клеток. Активирует зрелые нейтрофилы, способствует усиленному выходу нейтрофилов из костного мозга в кровь. Повышает экспрессию адгезивных молекул на нейтрофилах, усиливает дегрануляцию этих клеток и высвобождение их лизосомальных ферментов, проницаемость сосудов. Увеличивает миграцию лимфоцитов в лимфоузлы, повышает число лимфоцитов в крови.

Интерлейкин-9 (мол. м. 37-40 кДа, хромосома 5). Продуцируется Т-лимфоцитами; стимулирует Т-клеточную пролиферацию в качестве фактора роста Т-лимфоцитов.

Функции, адаптированные для Th1 ответа: ИЛ-9 стимулирует выделение IFN- γ , принимает участие в стимуляции цитотоксичности Т-киллеров и NK-клеток, индукции апоптоза.

Функции, адаптированные для Th2 ответа: Интерлейкин-9 стимулирует выделение ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11.

Интерлейкин-10 (мол. м. 17-21 кДа). Продуцируется макрофагами, моноцитами, В-лимфоцитами, Th0, и Th2 клетками. Усиливает синтез IgM. Противовоспалительная активность ИЛ-10 проявляется способностью снижать продукцию провоспалительных цитокинов.

Функции, адаптированные для Th-2 ответа: ингибитор клеточного(Th1) иммунного ответа. ИЛ-10 подавляет продукцию иммуноцитокинов, секретируемых Т-хелперами 1, выработку интерферонов (особенно γ -интерферона). Усиливает экспрессию HLA-2 на В-лимфоцитах, ИЛ-

IL-10 может стимулировать синтез IgE. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен с IL-4.

Интерлейкин-11 (молекулярная масса 23 кДа, хромосома 19). Продуцируется фибробластами. Интерлейкин-11 – провоспалительный интерлейкин. Представляет собой полипотентный гемопоетический фактор, действующий синергетически с другими гемопоетинами и стимулирующий эритропоэз, миелопоэз, мегакариопоэз. Подобно IL-1 и IL-6, он принимает участие в индукции синтеза белков острой фазы.

Интерлейкин-12 (молекулярная масса 35 (70) кДа). Представляет собой гетеродимер, состоящий из N-цепи (328 аминокислот) и L-цепи (219 аминокислот), кодируемыми группой генов. Продуцируется макрофагами в ответ на внутриклеточные паразиты, а также моноцитами и В-лимфоцитами.

Функции, адаптированные для Th1 ответа: Интерлейкин-12 – полипотентный активатор клеточного иммунитета. Играет главную роль в стимулировании иммунного ответа с участием Т-хелперов типа 1. Он выполняет функции фактора роста Т-киллеров и NK-клеток, активирует их цитотоксические свойства, усиливает продукцию γ -интерферона. IL-12 активирует цитотоксичность макрофагов. Является одним из центральных иммуноцитокинов, контролирующим баланс между интенсивностью гуморального и клеточного иммунитета. Подавляет продукцию IgE. Важным свойством IL-12 является усиление экспрессии FasL и индукция апоптоза.

Интерлейкин-13 (молекулярная масса 12 кДа, хромосома 5). Продуцируется Th0 и Th2-клетками. Имеет 25-30% гомологию с IL-4. Интерлейкин-13 проявляет выраженную активность в отношении В-лимфоцитов. Подавляет продукцию иммуноцитокинов моноцитами-макрофагами, оказывая противовоспалительное действие. IL-13 не действует на Т-лимфоциты. Обладает сходством многих биологических эффектов с IL-4. Рецептор IL-13 может быть субъединицей рецептора IL-4. Аффинитет связывания IL-4 и IL-13 с одними и теми же клетками зависит от того, с каким количеством изоформ рецептора происходит связывание соответствующего интерлейкина. Усиливает синтез IgE.

Функции, адаптированные для Th-2 ответа: усиливает пролиферацию незрелых В-лимфоцитов, индуцирует синтез IgG4 и IgE.

Интерлейкин-14 (молекулярная масса 16 кДа). Продуцируется Т- и В-лимфоцитами. IL-14 является фактором роста В-лимфоцитов. Активирует пролиферацию активированных, но не покоящихся В-клеток.

Интерлейкин-15 (молекулярная масса 14-15 кДа). Продуцируется многими клетками, в первую очередь моноцитами и кератиноцитами. Интерлейкин-15 по своим биологическим свойствам очень сходен с IL-2 и во многом является его синергистом. Не связывается с рецепторами к IL-2. В то же время показана способность этого цитокина связываться с β - и γ -гетеродимером рецептора для

IL-2. IL-15 усиливает активность Т-киллеров и NK-клеток, продукцию цитокинов CD4⁺ лимфоцитами и может проявлять себя как хемоаттрактант для Т-лимфоцитов. Продукция эндогенного IL-15 является одним из ключевых условий для синтеза IFN- γ .

Интерлейкин-16 (мол. м. 13 кДа). Основные продуценты IL-16 – моноциты, CD8⁺ и В-лимфоциты. Интерлейкин-16 является Т-клеточным хемоаттрактантом, а также хемоаттрактантом для эозинофилов и моноцитов. Этот интерлейкин усиливает подвижность CD4⁺ лимфоцитов и в содружестве с IL-2 способствует их активации. Интерферон-альфа (IFN- α), гистамин и серотонин усиливают продукцию IL-16.

Интерлейкин-17 (мол. м. 20 кДа). Интерлейкин-17 продуцируется преимущественно CD4⁺ лимфоцитами и стимулирует гранулоцитопоз, усиливая образование гранулоцит-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ, G-CSF). Усиливает процессы созревания нейтрофилов. IL-17 принимает участие в регуляции активности многих цитокинов - IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ . Гистамин и серотонин усиливают продукцию IL-17.

Интерлейкин-18 (мол. м. 23 кДа). Продуцируется активированными макрофагами, купферовскими клетками. Интерлейкин-18 является синергистом некоторых эффектов IL-12, особенно в индукции выработки IFN- γ . ИЛ-18 повышает активность Th1 лимфоцитов, NK, усиливает продукцию ГМ-КСФ и снижает продукцию ИЛ-10.

Интерлейкин-19. Интерлейкин-19 продуцируется преимущественно моноцитами. По своей биологической функции подобен IL-10. Липополисахариды (LPS) стимулируют синтез этого интерлейкина. Самым сильным стимулятором IL-19 является GM-CSF. IL-19 регулирует функции макрофагов, понижает активность Th-1 и Th-2. IL-19 усиливает синтез bcl-2 белка и таким образом влияет на апоптоз клеток системы иммунитета.

Интерлейкин-20. Интерлейкин-20 секретируется кератиноцитами и играет важную роль в реакциях воспаления кожи. По своей биологической активности IL-20 имеет сходство с IL-10.

Интерлейкин-21. Влияет на развитие лимфоцитов. По своей биологической активности наиболее близок к IL-2 и IL-15.

Функции, адаптированные для Th-1 ответа: IL-21 способствует быстрому увеличению числа Th1-лимфоцитов, вызывает быстрое увеличение и созревание NK-клеток,

Функции, адаптированные для Th-2 ответа: вызывает быстрое увеличение популяции зрелых В-лимфоцитов.

Интерлейкин-22. Продуцируется активированными Т-лимфоцитами в острую стадию воспаления. Подобен IL-10, но в отличие от IL-10, IL-22 не ингибирует синтез провоспалительных цитокинов моноцитами в ответ на LPS.

Интерлейкин-23. Гетеродимер, использует те же рецепторы, что и IL-12, является ко-стимулятором действия IL-12. Продуцируется макрофагами. IL-23 отличается от IL-12 по действию на субпопуляции Т-клеток: IL-12 более действует на наивные Th₀ CD4 + лимфоциты, а IL-23 на Т-мемору. Есть данные, что в отсутствие IL-12 IL-23 может выполнять его функции. IL-23 играет важную роль в клеточном иммунитете, так как является мощным стимулятором образования γ -IFN.

Интерлейкин 24. Его синтез контролируется геном mda-7. Играет роль в регрессии опухолей различного происхождения.

Интерлейкин 25. Член семейства цитокина IL-17. к нему относятся IL-17F и IL-25. Индуцирует эозинофилию. IL-25 может быть посредником в аллергических заболеваниях. Стимулирует синтез IL-4, IL-5, IL-13.

Интерлейкин 26. Член семейства цитокина IL-10. Подобно IL-10, IL-26 является димером. Продуцируется Т-лимфоцитами. Предполагается роль в иммунных реакциях на территории кожи и слизистых оболочек.

Интерлейкин 27. Является ко-стимулятором действия IL-12. Продуцируется макрофагами. Является мощным стимулятором образования γ -IFN наивным Th₀CD4 (+). Играет роль в клеточном иммунитете. Подавляет Th2 ответ.

Интерлейкин 28. Подразделяются на IL-28A и IL-28B. Играет роль в продукции клетками интерферонов I типа (IFN- α) при вирусных инфекциях

Интерлейкин IL-29. По свойствам подобен IL-28.

Интерлейкин IL-30. Свойства изучаются.

Интерлейкин IL-31. Продуцируется Th2 лимфоцитами. Свойства изучаются.

Другие иммуноцитокينات,

принимаящие участие в регуляции иммунного ответа

Интерферон- γ (иммунный, или типа II). Димер, мол. м. 45 кДа). Выделяется Th1, TCD8⁺-лимфоцитами. Многофункционален. Среди его важнейших функций — активация макрофагов.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (КСФ, мол. м. 18 кДа). Продуцируется многими типами клеток (Т-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, эндотелиоцитами, фибробластами, тучными клетками и эозинофилами). Стимулирует активность и пролиферацию гранулоцитарно-макрофагальных предшественников во всех ростках кроме лимфоидного. Активирует зрелые моноциты-макрофаги, гранулоциты, на которых имеются рецепторы для данного фактора.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ мол. м. 19-22 кДа). Стимулирует дальнейшее созревание гранулоцитов, активирует зрелые гранулоциты.

Макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ, мол. м. 40-90 кДа). Продуцируется фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, Т-клетками. Стимулирует созревание и активность моноцитов и макрофагов, активирует зрелые макрофаги.

Фактор некроза опухоли- α (мол. м. 17 кДа). Получил название вследствие способности ограничивать рост некоторых опухолей. Продуцируется макрофагами, Th1-лимфоцитами, НК-клетками. Активно участвует в процессах воспаления (индуцирует синтез и активирует NO-синтазу), регенерации. Продуцируемый в избытке вызывает сосудистый шок.

Фактор некроза опухоли- β , или лимфотоксин- β (мол. м. 20 кДа). Продукт Th1-лимфоцитов. В основном аналогичен ФНО- α : обе молекулы имеют общий рецептор, сходную структуру.

Трансформирующий фактор роста- β . (ТФР- β , TGF- β) (мол. м. 25 кДа). Продуцируется TCD4⁺-лимфоцитами, обозначаемыми как Th3. Ингибирует активность некоторых цитокинов, в основном ИЛ-2 и ФНО. Ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов. Ингибирует активацию макрофагов. Переключает образование иммуноглобулинов В-лимфоцитами, ассоциированными со слизистой оболочкой, на синтез IgA.

Цитокины, продуцируемые клетками иммунной системы

Моноциты, макрофаги: IL-1, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 19, 23, 27, ФНО- α , ФНО- β , ГМ-КСФ, Г-КСФ.

Th0: IL-1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 17, IFN- γ , ФНО- α , ФНО- β , ГМ-КСФ.

Th1: IL-1, 2, 3, 4, 7, 9, IFN- γ , ФНО- α , ФНО- β .

Th2: IL-1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 22, 31.

Th3: ТФР- β (TGF- β).

TCD8⁺ (T_c): IL-2, 3, 4, 9, 12, 13, 16, IFN- γ , ФНО- α , ФНО- β , ГМ-КСФ.

НК: IL-2, 8, 12, IFN- γ , ФНО- β , ГМ-КСФ.

В-лимфоциты: IL-4, 10, 12, 14, 16.

Дендритные клетки: IL1,6,12.

Таким образом, иммуноцитокينات полифункциональны, а их участие в тех или иных иммунологических реакциях при инфекционных заболеваниях или иммунизаторном процессе зависит от целого ряда обстоятельств:

1. свойств антигена;

2. сложности и полноты переработки антигенов, механизма «вычленения» эпитопов при завершенном или незавершенном фагоцитозе;
3. типа клеточных поверхностных рецепторов (HLA-1 или HLA-2), на которых будут презентированы эпитопы антигенов;
4. типа лидерного интерлейкина (IL-12 или IL-10), обуславливающего тип клеточной реакции (Th1 или Th2), развертывающейся в микроокружении антигенпредставляющей клетки.

Основной набор цитокинов, принимающих участие в формировании клеточного типа иммунного ответа (Th1): IL- 2, 3, 7, 12, 15, 16, 18, 21, 23, 27, IFN - γ , ФНО- α , ФНО- β . Лидерный (пусковой) цитокин, индуцирующий Th1-ответ - IL-12 (ИФ- γ). Ингибиторы Th1-ответа - IL-4, IL-10.

Основной набор цитокинов, принимающих участие в формировании гуморального типа иммунного ответа (Th2): IL- 2, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 14, 19, 20, 21, 22. Лидерный цитокин, индуцирующий Th2-ответ - IL-10 (IL-4). Ингибиторы Th2-ответа - IL-12, 27, IFN- γ , ФНО- α .

Генез основных клеток иммунной системы

Генез В-лимфоцитов

Лимфопоэз В-лимфоцитов происходит на территории красного костного мозга, а иммуногенез с участием В-лимфоцитов осуществляется в В-зонах лимфоидных органов (табл. 2). Вызревание В-лимфоцитов идет в следующем направлении: полипотентная стволовая клетка красного костного мозга (стволовая кроветворная клетка – СКК) \rightarrow про-В \rightarrow пре-В-1 \rightarrow пре- В-2 \rightarrow незрелые В \rightarrow зрелые В-лимфоциты. В лимфопоэзе В-лимфоцитов принимают участие IL-1,2,3,4,7,21. Зрелые В-лимфоциты покидают костный мозг (эмигрируют) и заселяют (коло низируют) В-зависимые зоны периферических органов иммунной системы. До встречи с антигеном (эпитопом) они носят название «наивных» В-лимфоцитов и в этом состоянии могут прожить несколько месяцев.

После контакта «наивного» В-лимфоцита с эпитопом (варианты - при участии или без участия Т-хелперов) происходит образование клона антителообразующих клеток и начинается синтез антител, имеющих активные центры к эпитопу антигена (специфичность антител). Вначале образуются антитела класса М (IgM), а через некоторое время происходит переключение синтеза IgM на синтез антител других классов. В переключении принимают участие цитокины (табл. 3).

Маркеры и рецепторы

| Генез | CD-маркеры | Цитокины, стимулирующие созревание | Рецепторы | Локализация |
|---|--|------------------------------------|--|---|
| Полипотентная стволовая кроветворная клетка | — | ИЛ-3 | | Красный костный мозг |
| Общая лимфоидная клетка-предшественник | CD-34 | ИЛ-3 | — | Та же |
| Про-В-лимфоциты | CD-10, 19, 34, 45 | ИЛ-3, 7 | — | — |
| Пре-В-1-лимфоциты | CD-10, 19, 34, 45 | ИЛ-3, 7 | — | — |
| Пре-В-2-лимфоциты | CD-10, 19, 20, 21, 45, 72 | ИЛ-2, 7 | — | — |
| Незрелые В-лимфоциты | CD-19, 20, 21, 22, 32, 45, 72 | ИЛ-1,2,4 | sIgM ⁺ | — |
| Зрелые В-лимфоциты | CD-19, 20, 21, 22, 32, 45RA, 72, 80 | ИЛ-1, 2, 21 | sIgM ⁺ sIgD ⁺ | |
| Эмиграция в кровь и колонизация В-зависимых зон периферических лимфоидных органов | | | | |
| Наивные В-лимфоциты | CD-5, CD-3 ⁺ , 19, 20, 21, 22, 32, 45RA, 72, 80 | | sIgM ⁺ sIgD ⁺ | Краевая зона фолликулов селезенки, первичные фолликулы лимфоузлов, фолликулы пейеровых бляшек |

Генез Т-лимфоцитов

Лимфопоэз Т-лимфоцитов происходит на территории красного костного мозга, дифференциация – в тимусе, а иммуногенез с участием Т-лимфоцитов осуществляется в Т-зонах лимфоидных органов. Вызревание Т-лимфоцитов происходит в следующем направлении: СКК → про Т → пре Т → незрелые Т → зрелые Т-лимфоциты. В лимфопоэзе Т-лимфоцитов принимают участие ИЛ-1,2,3,4,6,7,9,13,15,ФНО-α. Про-Т-лимфоциты покидают костный мозг (эмигрируют), преодолевают гемато-тимический барьер и попадают в тимус.

В тимусе (под влиянием гормонов тимуса и интерлейкинов) они проходят стадии созревания (табл. 4), покидают его через капилляры кортико-медуллярной зоны и заселяют (колонизируют) Т-зависимые зоны периферических лимфоидных органов.

**Цитокины, переключающие синтез иммуноглобулинов с IgM
на иммуноглобулины других классов**

| Антиген-стимулированные В-лимфоциты (предшественники антителообразующих клеток) | Антитела | CD-маркеры | Рецепторы | Цитокины, переключающие синтез иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA IgE | Конечный синтез иммуноглобулинов классов | Цитокины, усиливающие синтез иммуноглобулинов |
|---|---|--|---|---|--|---|
| | Ранние антитела, IgM | CD-5 ⁻ , CD-23 ⁺ , 19,20,21, 22, 32, 45RA, 72,80 | sIgM ⁺ sIgD ⁺ | | IgM | IL-5,6,10 |
| | Поздние антитела (IgG, IgA IgE) | | sIgM ⁺ sIgG ⁺ sIgD ⁺ | IL-4 | IgG1 | |
| | | | | IFN-γ | IgG2 | |
| | | | | IFN-γ | IgG3 | |
| | | | | IL-13 | IgG4 | |
| | sIgM ⁺ sIgA ⁺ sIgD ⁺ | | IL-5, TGF-β | IgA | IL-6 | |
| sIgM ⁺ sIgE ⁺ sIgD ⁺ | IL-4,13 | IgE | IL-6,10,13 | | | |

Среди зрелых Т-лимфоцитов различают регуляторные и эффекторные субпопуляции. К регуляторным Т-лимфоцитам относятся Т-хелперы (helper), а к эффекторным – Т_с (Т-лимфоциты, обладающие цитотоксическим действием на клетки-мишени, старое название - Т-киллеры, Т_к). Покинуть тимус могут и незрелые TCD4⁺ и TCD8⁺, прошедшие дифференцировку, но не получившие свойств регуляторных клеток (Th) или способности к цитотоксическому действию в периферических органах иммунной системы (Т_с). Они обладают свойствами подавлять реакции иммунной системы. Ранее их обозначали как Т-супрессоры (T_s, suppressor), самостоятельной субпопуляцией Т-лимфоцитов они не являются. В лимфопоэзе Т-лимфоцитов принимают участие IL-1,2,3,4,6, 7, 9, ФНО-α. До встречи с антигеном (эпитопом) они также носят название «наивных». Время полуобновления TCD4 (Th0) составляет годы, а TCD8 несколько меньше.

Генез антигенпредставляющих клеток

Функцию антигенпредставляющих клеток (АПК) могут выполнять макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты.

Генез макрофагов происходит на территории красного костного мозга и идет в следующем направлении: полипотентная стволовая кроветворная клетка — СКК → монобласт → про-моноцит → моноцит. Формированию зрелых клеток способствуют ГМ-КСФ, М-КСФ, IL-3.

Время пребывания моноцита в кровотоке – 2-4 суток. Затем следует миграция моноцита в ткань, где он превращается в макрофаг. Продолжительность жизни различных субпопуляций макрофагов (клеток Купфера, перитонеальных макрофагов, альвеолярных макрофагов, макрофагов лимфоидных клеток, мезангиальных клеток почек) колеблется от 40 дней до 7 месяцев.

Таблица 4

Созревание Т-лимфоцитов

| Генез | CD-маркеры | Цитокины, стимулирующие созревание | Рецепторы | Локализация |
|--|--|--|--|-------------------------|
| Полипотентная стволовая кроветворная клетка | — | IL-3 | | Красный костный мозг |
| Общая лимфоидная клетка-предшественник | CD-34 | IL-3 | — | Та же |
| Про-Т-лимфоциты | CD-7,34,44 | IL-3,7 | — | Красный костный мозг |
| Первая эмиграция в кровь и заселение тимуса | | | | |
| Про-Т-лимфоциты | CD-7, 34,44 | IL-1,2,3,4,6, 7,ФНО- α . | — | Под капсулой тимуса |
| Про-Т-лимфоциты | CD-44 ⁺ ,25 ⁻ , CD 3 ⁻ / 4 ⁻ /8 ⁻ | IL-1,2,3,4,6, 7,ФНО- α . | TCR- β ⁺ | Кора тимуса |
| Про-Т-лимфоциты | CD-44 ⁺ ,25 ⁺ , CD 3 ⁻ / 4 ⁻ /8 ⁻ | IL-1,2,3,4,6, 7,ФНО- α . | TCR- β ⁺ | Кора тимуса |
| Пре-ТI-лимфоциты | CD-44 ⁻ ,25 ⁺ , CD 3 ⁻ / 4 ⁻ /8 ⁻ | IL-1,2,3,4,6, 7,ФНО- α . | TCR- β ⁺ | Кора тимуса |
| Пре-ТII-лимфоциты | CD-44 ⁻ ,25 ⁻ , CD 3 ⁻ / 4 ⁻ /8 ⁻ | IL-1,2,3,4,6, 7,ФНО- α . | TCR- β ⁺ | Медуллярная зона тимуса |
| Незрелые Т-лимфоциты | CD-3 ⁺ / 4 ⁺ / 8 ⁺ | IL-1,2,3,4,6, 7,ФНО- α . | TCR- β ⁺ | Медуллярная зона тимуса |
| Зрелые Т-лимфоциты | Либо CD3 ⁺ /4 ⁺ Либо CD3 ⁺ /8 ⁺ | IL-9 | TCR- $\alpha\beta$ TCR- $\alpha\beta$ | Выходят в кровь |
| Вторая эмиграция в кровь и колонизация Т-зависимых зон периферических лимфоидных органов | | | | |
| Наивные Т-лимфоциты | TCD 4 ⁺ (Th) TCD 8 ⁺ | TCR- $\alpha\beta$ TCR- $\alpha\beta$ | Периартериальные муфты белой пульпы селезенки, паракортикальная зона лимфоузлов, Т-зона пейеровых бляшек | |

На поверхности своей мембраны макрофаги имеют Fc-рецепторы к IgG (Fc- γ RI-CD64, Fc- γ RII-CD32, Fc- γ RIII-CD16), IgA, IgE, рецепторы к компонентам комплемента – C1q, C3a, C3b, C5a. На всех макрофагах могут быть презентированы эпитопы антигенов микроорганизмов

в зависимости от исхода фагоцитоза (завершенный или незавершенный) на HLA-I или HLA-II. Активированные макрофаги экспрессируют рецепторы для IL-1, IL-2, IL-6, ФНО.

Дендритные клетки подразделяются на клетки Лангерганса («белые отростчатые эпидермоциты»), интердигитатные дендритные клетки (ИДК), дендритные клетки слизистых оболочек бронхолегочного и пищеварительного трактов, фолликулярные дендритные клетки (ФДК). Все они имеют костномозговое происхождение. Клетки Лангерганса располагаются в эпидермисе, их срок пребывания здесь – 3 недели. Они обладают способностью связывать антиген на HLA-I, обрабатывать и сохранять его эпитопы. Затем под влиянием ГМ-КСФ, ФНО- α клетки Лангерганса мигрируют в лимфатические узлы и превращаются в интердигитатные дендритные клетки. Здесь, в лимфоузле, ИДК представляют эпитопы, полученные еще на территории кожи, Т-хелперам.

Дендритные клетки слизистых оболочек бронхолегочного и пищеварительного трактов сохраняются в слизистых 2-3 суток. Они также способны связывать антиген, обрабатывать и сохранять его эпитопы. Током лимфы они уносятся в регионарные лимфатические узлы, где могут презентировать эпитопы на HLA-II Т-хелперам.

Фолликулярные дендритные клетки обладают высокой адгезивной способностью, имеют Fc-рецепторы, C3b-рецепторы, не обладают фагоцитарной и лизосомальной активностью. Но они имеют высокую способность к пиноцитозу, с успехом поглощают антигены (эпитопы), полученные и первично переработанные другими АПК, в первую очередь, макрофагами, осуществляют их процессинг и презентуют на HLA-II Т-хелперам.

Таким образом, макрофаги могут выполнять как процессинг антигена, так и презентацию эпитопов антигена на HLA-I или HLA-II в зависимости от исхода фагоцитоза. ФДК не способны к фагоцитозу антигена и его первоначальной обработке. Они пиноцитируют молекулярный антиген, предоставляемый им макрофагами при их разрушении в очаге воспаления. Эпитопы этого антигена презентуются на HLA-II. ИДК способны презентировать эпитопы антигена на HLA-I.

В-лимфоциты также могут самостоятельно выступать как антигенпредставляющие клетки, если они пиноцитируют антиген, подвергшийся процессингу в другой клетке (макрофаге).

Функция АПК (макрофаг, клетки Лангерганса) заключается в разобщении бактериальной (другой) клетки до получения изолированных глобул (молекул) антигена (процессинг), вычлениении эпитопов антигенов из глобул и представлении (презентации) их Т-хелперам. ФДК и В-лимфоциты выполняют процессинг молекулярного антигена и презентацию его эпитопов Т-лимфоцитам.

Главный комплекс гистосовместимости

На коротком плече C_6 хромосомы человека расположено несколько генных локусов, которые контролируют синтез некоторых белков, играющих важную роль в иммунном ответе и, прежде всего, в клеточных взаимодействиях. Совокупность генных локусов получила название главного комплекса гистосовместимости (ГКГС, HLA). Локусы подразделены на 3 класса (рис. 2):

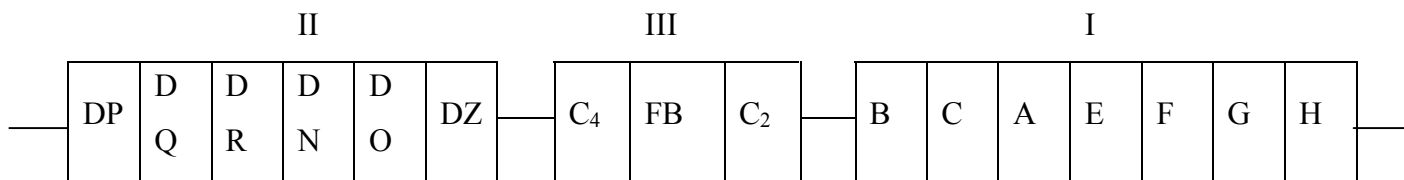


Рис. 2 Локусы HLA

Класс HLA-I содержит три наиболее изученных локуса A, B, C, каждый из которых может быть представлен альтернативными вариантами одного и того же гена (рис. 3).

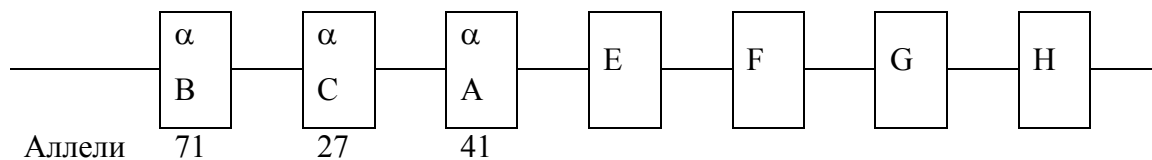


Рис. 2. Класс HLA-I

Локус A включает 41 вариант, B – 71, C – 27. Вероятно, вариантов много больше. Функция продуктов локусов E, F, G, H, также относящихся к классу I, остается не ясной.

Локусы генов HLA класса I контролируют синтез гликопротеидов, выполняющих роль клеточных рецепторов. Структура рецепторов HLA класса I представлена на рисунке 1. Тяжелая цепь димера гликопротеида (45 Kd) состоит из гидрофильного цитоплазматического домена (участка), гидрофобного трансмембранного, константного внеклеточного ($\alpha - 3$) и двух внеклеточных вариантных ($\alpha - 2, \alpha - 1$). Домен $\alpha - 1$ имеет короткую углеводную цепочку (УЦ). Легкая цепь димера представлена β_2 – микроглобулином (12 Kd), который входит в состав ее константной части. Она не имеет вариантов, кодируется одним из генов 15 хромосомы, не относящимся к HLA. Щель между $\alpha_1 - \alpha_2$ и β_2M (cleft – англ.-трещина, расселина) является активным центром связывания и презентации антигена (антигенных детерминант) Т – цитотоксическим лимфоцитам (Тс). Рецепторы класса I имеются на поверхности любых ядродержащих клеток организма, что лежит в основе его индивидуальной антигенной специфичности. Они обеспечивают «узнавание» собственных клеток макроорганизма, межклеточную кооперацию, презентацию антигена. Класс HLA-II локусов включает несколько генов (рис. 4).

Три из них (DP, DQ, DR) изучены лучше, роль других (и контролируемых ими продуктов) неясна. Локусы генов DP, DQ, DR контролируют синтез α и β цепей клеточных рецепторов и

могут иметь аллели (альтернативные варианты генов), число которых представлено на схеме. Структура рецепторов HLA класса II изображена на рис.5.

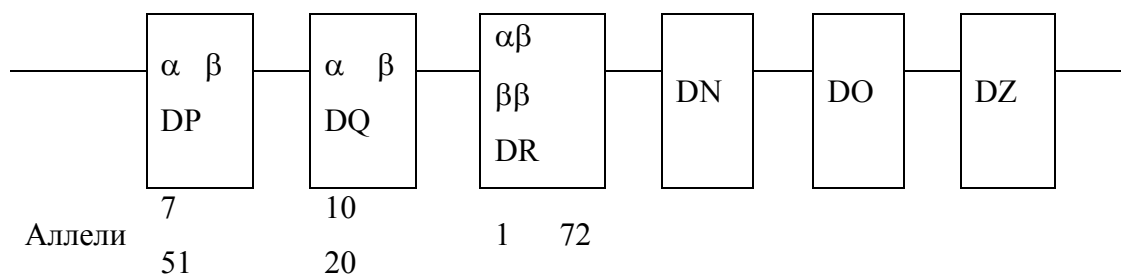


Рис. 4. Класс HLA-II

Рецептор HLA класса II представляет собой гликопротеид, состоящий из двух цепей. Цепь А представлена варибельным внеклеточным доменом $\alpha - 1$ (34 Kd), константным внеклеточным доменом $\alpha - 2$ (34 Kd), гидрофобным трансмембранным и гидрофильным цитоплазматическими доменами. Домены $\alpha - 1$ и $\alpha - 2$ имеют по одной короткой углеводной цепочке. Цепь В также имеет 4 домена: варибельный внеклеточный $\beta - 1$ (28 Kd) с одной углеводной цепочкой, константный внеклеточный $\beta - 2$ (28 Kd), гидрофобный трансмембранный и гидрофильный цитоплазматический. Щель между $\alpha - 1$ и $\beta - 1$ (cleft- трещина, расселина) представляет собой активный центр рецептора. Рецепторы HLA класса II имеются только на макрофагах, дендритных клетках слизистых оболочек бронхолегочного и пищеварительного трактов, фолликулярных дендритных клетках, В-лимфоцитах и некоторых активированных Т-лимфоцитах.

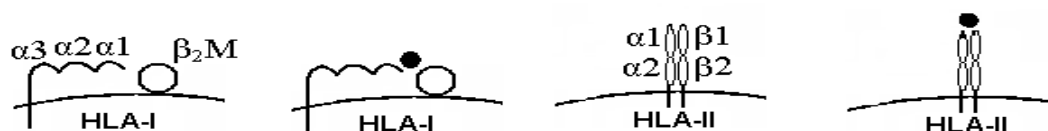


Рис. 5. Структура рецепторов HLA-I и HLA-II

Класс III локусов HLA содержит гены, контролирующие синтез некоторых компонентов, участвующих в активации C_3 компонента комплемента (рис. 6).

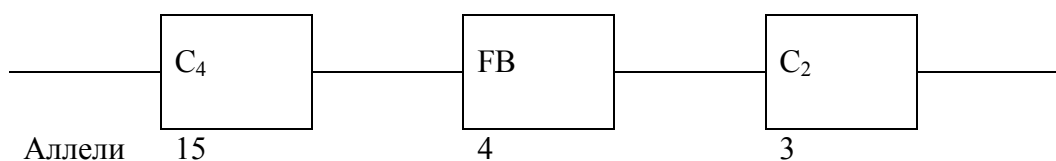


Рис. 6. Класс III локусов HLA

Контролируемые этими генами компоненты системы комплемента (C₄, фактор В, С₂) секретируются в кровь, циркулируют вместе с ней, но на мембранах клеток организма они не фиксируются.

Процессинг антигена и презентация эпитопов

Всякая микробная клетка представляет собой сложный антигенный комплекс, в состав которого входят десятки антигенов, каждый из которых индуцирует «свой» иммунный ответ.

Таким образом, иммунный ответ на микроорганизм является суммарным эффектом ответа на большинство антигенов, входящих в его структурные и функциональные компоненты. Расщепление микробной клетки до отдельных антигенов осуществляется вспомогательными клетками, прежде всего макрофагами, и носит название процессинга. Роль рецепторов HLA состоит в транспортировке пептидов (антигенов) на клеточную поверхность и представлении (презентации) их другим клеткам, участвующим в клеточной кооперации при иммунном ответе.

При поражении соматических клеток макроорганизма микробами, для которых характерно внутриклеточное паразитирование (вирусы, риккетсии, хламидии, микоплазмы, микобактерии и др.) процессинг антигена осуществляется в протеосомах, а затем пептиды (антигены) транспортируются рецепторами HLA-I на поверхность этих клеток. Комплекс HLA-I – пептид (эпитоп) презентуется Th₀-лимфоцитам (рис. 7).

Другая ситуация возникает при заболеваниях, для возбудителей которых внутриклеточное паразитирование не является обязательным (сальмонеллез, шигеллез и др.). Процессинг антигена выполняется после фагоцитоза возбудителя или эндоцитоза его компонентов макрофагами на территории фаголизосом (эндосом). Пептиды (антигены) транспортируются молекулами HLA-II на поверхность макрофага и презентуются другим иммунокомпетентным клеткам для последующей продукции антител (рис. 8).

B-клеточный рецептор (комплекс BCR-CD79)

Каждый зрелый В-лимфоцит имеет на поверхности своей мембраны антигенраспознающие рецепторы. На мембране одного В-лимфоцита может располагаться до 150 тыс. таких рецепторов. У зрелого (наивного) В-лимфоцита все они относятся к одному классу (подклассу) и все они имеют только одну специфичность, то есть, могут реагировать с эпитопом только одной специфичности. Только незрелые В-лимфоциты могут иметь одновременно иммуноглобулиновые рецепторы различных классов. Но и тогда они относятся к одной специфичности. Таким образом, каждый из 10¹⁰ наивных В-лимфоцитов периферических лимфоидных органов имеет рецепторы только к одному эпитопу и готов с ним реагировать, если он будет представлен (презентирован) ему.

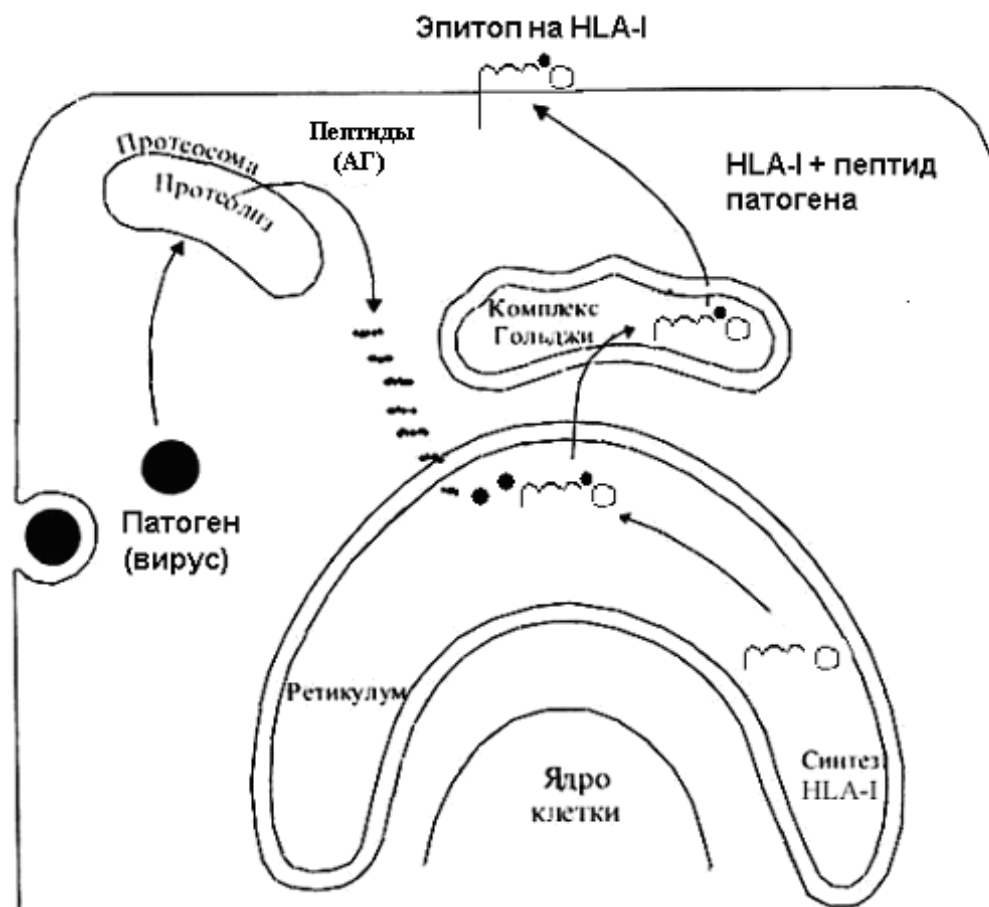


Рис.7. Презентация эпитопа на HLA-I макрофага, выполняющего роль антигенпредставляющей клетки

Такой активированный В-лимфоцит станет родоначальником клона клеток-предшественников, продуцирующих антитела специфичные эпитопу. Эта селективность – одному эпитопу соответствует один наивный В-лимфоцит - лежит в основе специфичности иммунного ответа.

Морфологически антигенраспознающий рецептор В-лимфоцита представляет глобулу мономерного IgM (sIgM⁺, поверхностный, s – superficial IgM). Рядом с этой глобулой располагаются молекулы CD79 и sIgD⁺ - маркер зрелости В-лимфоцита (рис. 9).

T-клеточный рецептор (комплекс TCR-CD3) состоит из двух цепей (рис. 10): α-цепь представлена 4 доменами: переменный внеклеточный домен, константный внеклеточный домен, гидрофобный внутримембранный и гидрофильный цитоплазматический (мол. м. 50 кDa); β-цепь имеет аналогичные домены (мол. м. 45 кDa). На мембране одного Т-лимфоцита может располагаться до 30 тыс. таких рецепторов. TCR одного Т-лимфоцита способен связаться только с одним из эпитопов. Потенциальная переменность антигенсвязывающих свойств TCR всех Т-лимфоцитов у взрослого человека - 10^{18-19} .

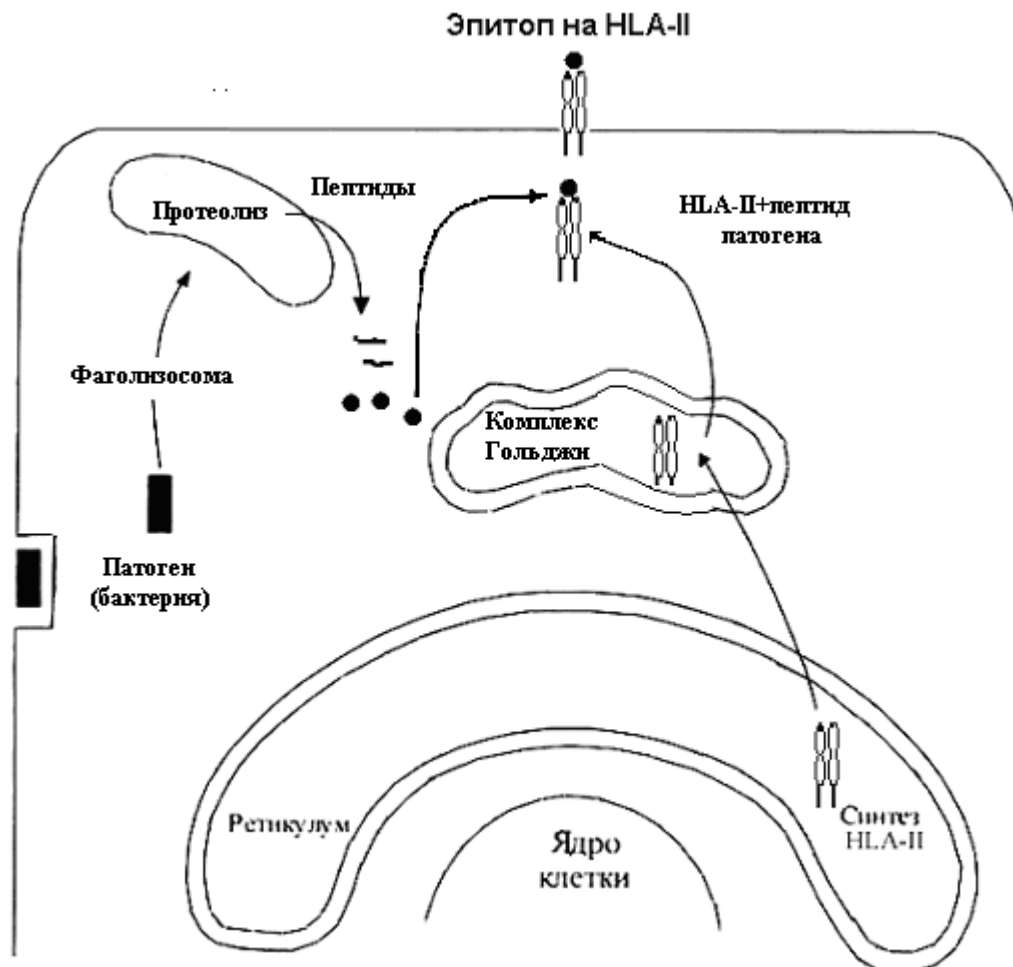


Рис. 8. Презентация эпитопа на HLA-II макрофага, выполняющего роль антигенпредставляющей клетки

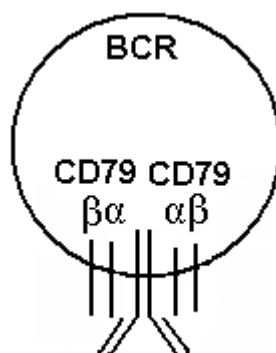


Рис.9. В-клеточный рецептор

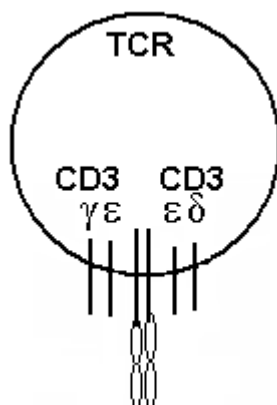


Рис.10. Т-клеточный рецептор

Корецепторы межклеточных взаимодействий

На поверхности клеток, принимающих участие в иммунном ответе, расположены белковые молекулы (молекулярные комплексы), выполняющие роль корецепторов межклеточных взаимодействий. Известно более 200 корецепторов и они обозначаются номерами соответственно принятой классификации таких комплексов (cluster of designation, differentiation) – CD₁ ... CD₂₀₀ и т.д. CD рецепторы могут быть представлены на Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, гранулоцитах и др. Функция некоторых корецепторов сводится к распознаванию «своей» антигенпредставляющей клетки. Например, Т-лимфоцит, имеющий CD₄ (Т-хелпер), распознает «свою» антигенпредставляющую клетку через «узнавание» рецепторов HLA-II. TCD₈ (цитолитический Т-лимфоцит), распознает «свою» антигенпредставляющую клетку через «узнавание» рецепторов HLA-I (рис. 11). Определение CD-молекул в практике иммунологии с помощью моноклональных антител используется с целью узнавания самих клеток (CD как маркеры клеток).

Клеточный (Th1) тип иммунного ответа

При инфекционных заболеваниях, как правило, возникает смешанный (клеточный и гуморальный) тип иммунного ответа. Однако, по преобладанию (в разные фазы или в течение всего срока болезни) того или иного типа ответа условно выделяют как самостоятельные клеточный и гуморальный типы. При каждом из этих типов ответа на мембране антигенпредставляющих клеток (АПК) одновременно могут быть презентированы комплексы «HLA-I + эпитоп» и «HLA-II + соответствующий эпитоп». Понятия «завершенный» и «незавершенный» фагоцитоз являются относительными: при незавершенном фагоцитозе в цитоплазме макрофагов всегда есть микроорганизмы уже подвергшиеся разрушению (процессингу) и, наоборот, при завершенном фагоцитозе часть из них не разрушена.

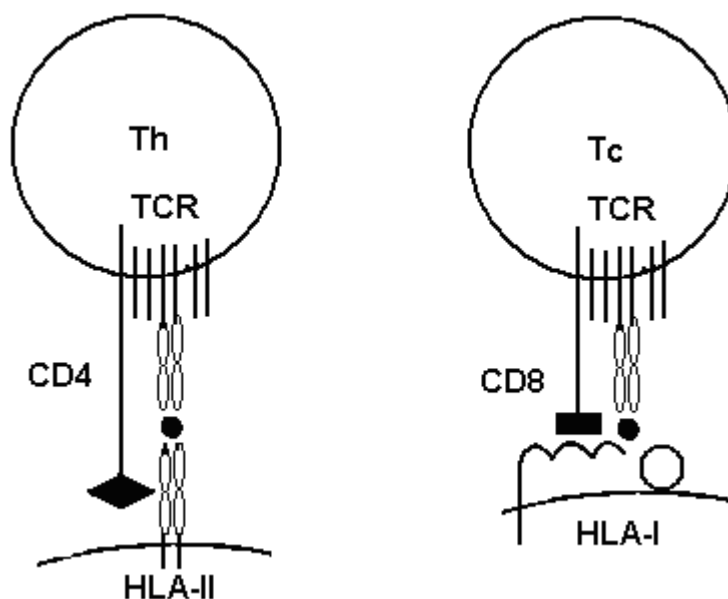
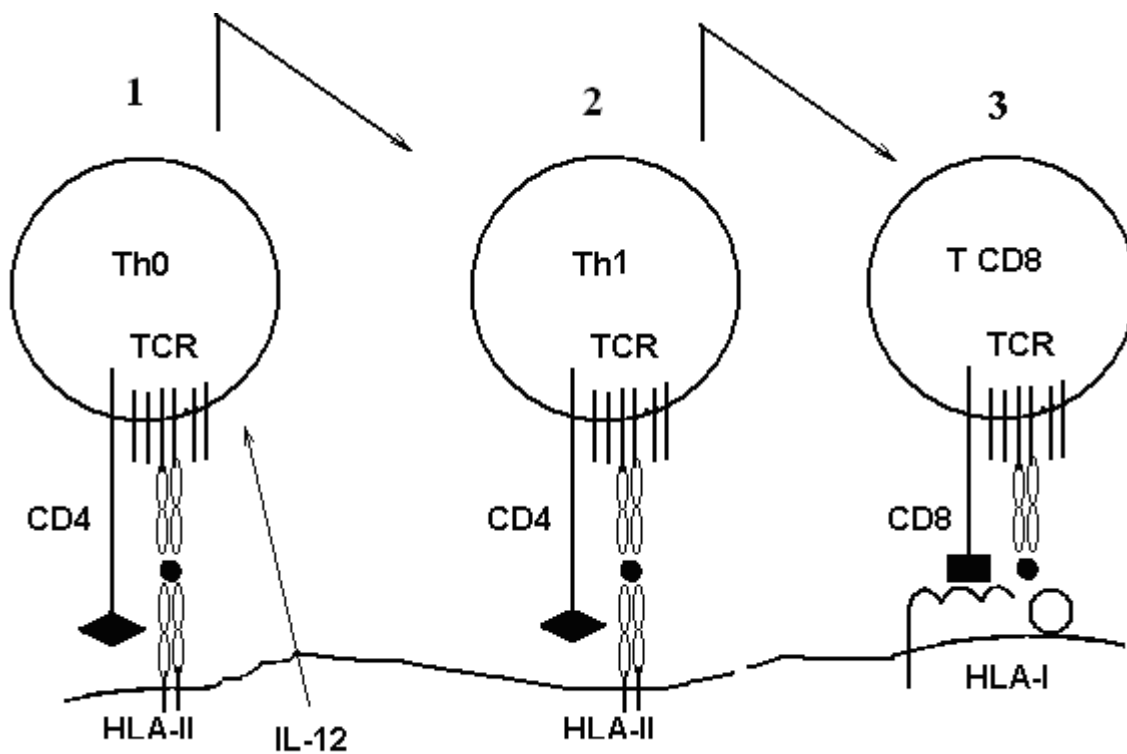


Рис.11. Корцепторы межклеточных взаимодействий

Пусковым звеном в формировании клеточного типа иммунного ответа является продукция макрофагом, на территории которого идет процессинг антигена, интерлейкина ИЛ-12. События развиваются следующим образом (рис. 12): 1. HLA-II макрофага презентрует эпитоп (пептид антигена) Т-хелперу («наивному», Th₀CD₄). Под влиянием ИЛ-12, продуцируемого этим же макрофагом при незавершенном фагоцитозе, Th₀ активируется, выделяет γ -IFN, ФНО- α и трансформируется в Th1. 2. Th1 выделяют IL-2, 3, 7, 9, γ -IFN, ФНО- α , ФНО- β . 3. γ -IFN является важнейшим из цитокинов, выделяемых Th1. Он активирует контакт «наивного» Т CD₈ с рецептором HLA-I макрофага, на котором представлен тот же антиген. IL-2, 3, 7, 9, γ -IFN, ФНО- α , ФНО- β стимулируют пролиферацию таких, но уже антигенспецифических Т-цитолитических лимфоцитов (Тс). Вследствие пролиферации наступает образование клона антигенспецифических Т-цитолитических лимфоцитов (Тс) и Тсм (memory). Главной функцией Тс в противоинойфекционной защите является уничтожение соматических клеток организма, внутри которых находится возбудитель (незавершенный фагоцитоз), а на поверхности – метка - комплекс «HLA-I-антиген патогена». При прямом контакте с такой клеткой Тс выделяют гранулы, содержащие белки – перфорин, гранзим. Перфорин встраивается в мембрану соматической клетки, образует в ней каналы («поры») и может действовать как мембраноатакующий белок. Гранзим (сериновые протеиназы) индуцирует один из вариантов апоптоза и гибель соматической клетки вместе с находящимися в ней микроорганизмами.

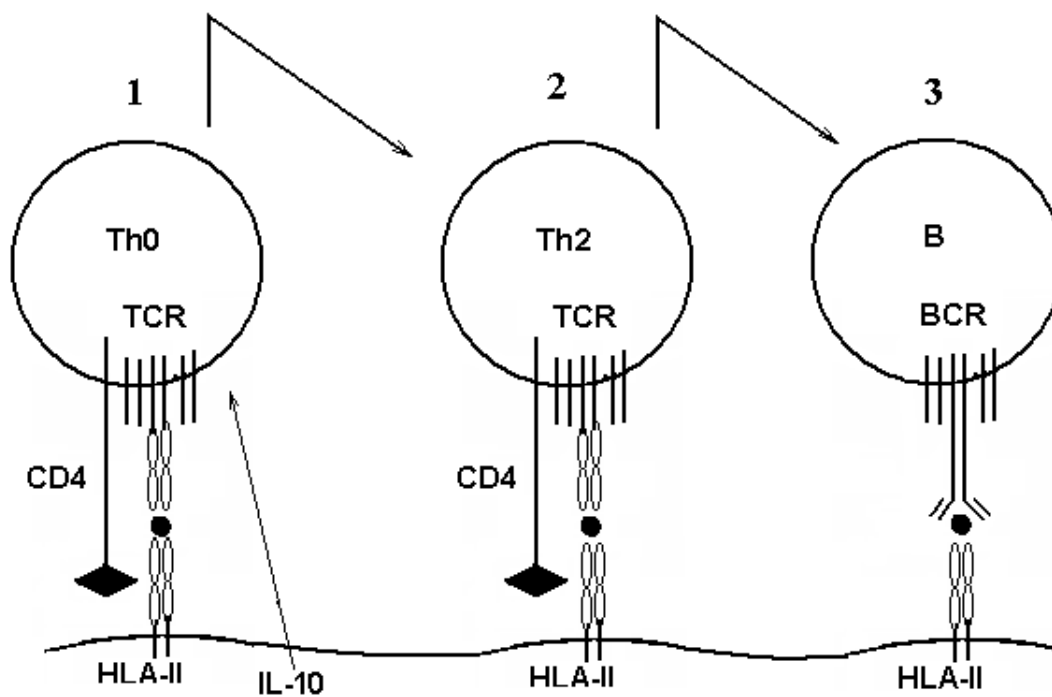
Гуморальный (Th2) тип иммунного ответа

При развитии гуморального (антительного) ответа В-лимфоцит может получить эпитоп разными путями (вариантами):



АПК (макрофаг), незавершенный фагоцитоз

Рис 12. Формирование клеточного (Th1) типа иммунного ответа



АПК (макрофаг), завершенный фагоцитоз

Рис 13. Формирование гуморального (Th2) типа иммунного ответа

1. Получение эпитопа из окружающей микросферы. Антиген не требует дополнительной обработки, так как это уже сделано другой клеткой (макрофагом). Происходит селекция антигеном В-лимфоцита, имеющего предсуществующие IgM-глобулиновые рецепторы на своей поверхности, наиболее специфические к данному антигену. Затем наступает пролиферация «избранных» В-лимфоцитов, образование клона антителопродуцирующих клеток (моноклональная В-клеточная активация Т-независимыми антигенами).

2. Поликлональная В-клеточная активация). Бактериальные углеводные цепочки устойчивые к расщеплению (вариабельная часть ЛПС грамотрицательных бактерий) в высоких концентрациях активируют многие клоны В-лимфоцитов, специфических к другим эпитопам. Часто повторяющиеся блоки антигена перекрестно связывают В-клеточные рецепторы, активируют В-лимфоциты, стимулируют их к синтезу IgM. Переключение на синтез IgG либо не происходит, либо идет слабо. Низкие дозы таких антигенов активируют только В-клетки соответствующей специфичности.

3. Получение антигеновой глобулы с помощью IgM-глобулиновых рецепторов, его дальнейший процессинг на территории В-лимфоцита и представление на мембране В-лимфоцита в комплексе с HLA-II В-лимфоцита Т-хелперам (моноклональная В-клеточная активация Т-зависимыми антигенами).

4. Получение эпитопа с поверхности макрофага (или любой другой АПК) при участии Th2-лимфоцитов.

На рис. 13 представлена схема этого процесса. 1. HLA-II макрофага презентрует антиген Т-хелперу («наивному» Th₀CD₄). Под влиянием IL-10, продуцируемого макрофагом при завершеном фагоцитозе, а также IL-4, продуцируемого активированным Th₀CD₄, нейтрофилами, тучными клетками, базофилами, эозинофилами Th₀ трансформируется в Th2. 2. Важнейшими из интерлейкинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами, являются IL-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 22. Th2 индуцируют контакт АПК с «наивным» В-лимфоцитом, имеющим наиболее специфичный эпитопу BCR. 3. Затем происходит пролиферация избранного в результате селекции В-лимфоцита, образование клона антителопродуцирующих клеток, синтез IgM, синтез IgG (IgA, IgE), образование В-метогу. Синтезируемые трансформированными В-лимфоцитами (плазмоцитами) антитела специфичны к данному антигену. Гуморальный тип ответа наиболее важен в отношении внеклеточно расположенных микробов. Антитела усиливают их поглощение и переваривание фагоцитами, а также иммунный лизис.

Антитела

Антитела представляют собой белки глобулиновой природы (иммуноглобулины) образующиеся в организме под воздействием антигена и обладающие способностью избирательно связываться с ним. Существуют пять разновидностей молекул (классов) иммуноглобулинов с молекулярной массой от 150 до 900 тыс. дальтон: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD. Молекулы иммуноглобулинов состоят из двух легких (L) и двух тяжелых (H) полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями (рис. 14). Оба типа цепей, соединенных между собой, обладают антигенностью. У тяжелых цепей она специфична для каждого класса иммуноглобулинов и соответственно классам H-цепи обозначаются μ , γ , α , ϵ , σ . Легкие цепи в антигенном отношении делятся на две разновидности — κ и λ , одинаковые для разных классов. Антигенные различия тяжелых цепей используют для получения антисывороток, позволяющих выявить наличие в исследуемом материале иммуноглобулинов того или иного класса. Легкие цепи IgG состоят из двух участков (доменов): переменных (VL) и константных (CL). Тяжелые цепи включают в себя один переменный (VH) и 3 константных участка (CH₁, CH₂, CH₃). Переменные участки легких и тяжелых цепей формируют активные центры антител (VL–VH). Участок CL – CH₁ определяет небольшие различия в последовательности расположения аминокислот у индивидуумов одного и того же вида (аллоантигенные различия молекул IgM). Область CH₂–CH₂ участвует в фиксации и активации комплемента, а область CH₃–CH₃ – в фиксации антител к клеткам (лимфоцитам, макрофагам, тучным клеткам). Данный тип строения молекулы характерен и для всех остальных классов иммуноглобулинов, различия заключаются в дополнительной организации этой основной единицы. Так, H-цепь IgM состоит не из 4, а из 5 доменов, а вся молекула IgM представляет собой пентамер, состоящий из пяти мономеров соединенных между собой дополнительной полипептидной J-цепью. IgA может быть в форме мономеров и секреторного IgA (димеры). Последний имеет дополнительные J и S цепи (секреторный). Другие свойства антител представлены в табл. 5, 6.

Молекула антитела связывается с эпитопом антигена не целиком, а лишь определенной своей частью, называемой активным центром. Активный центр представляет собой полость или щель, соответствующую пространственной конфигурации эпитопа антигена. Один из активных центров по разным причинам может быть функционально инертным. Такие антитела называются неполными. Их появлению обычно предшествует образование полных, т.е. антител(IgG) с двумя активными центрами. Неполные антитела встречаются у разных классов иммуноглобулинов.

Конформационное соответствие активного центра антитела по отношению к одному эпитопу называется аффинностью или аффинитетом и может быть выражено в большей или мень-

шей степени. Прочность связывания молекул антител с эпитопами (одной или разной специфичности) поливалентного антигена называется авидностью или авидитетом.

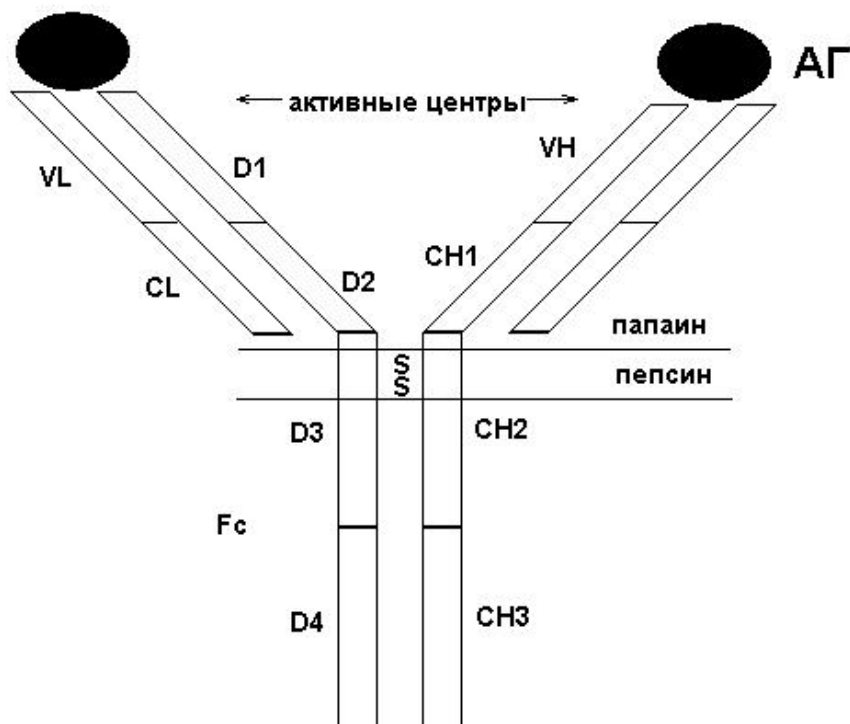


Рис 14. Структура иммуноглобулина

Основная масса антител образуется в В-лимфоцитах, дифференцирующихся в клетки плазмочитарного ряда (плазмобласт, проплазмоцит, плазмоцит).

Каждая из них продуцирует антитела только одной специфичности (к одному эпитопу). Территориально эти клетки располагаются в селезенке, лимфоузлах, костном мозге, лимфоидных образованиях слизистых оболочек и в очагах хронического воспаления.

При первичном контакте организма с антигеном в антителообразовании различают индуктивную и продуктивные фазы. Продолжительность первой фазы составляет около 2 суток. В этот период происходит пролиферация и дифференцировка лимфоидных клеток, развитие плазмобластической реакции. Вслед за индуктивной фазой наступает продуктивная. В сыворотке крови антитела начинают определяться с 3-го дня после контакта с антигеном. Эти антитела относятся к классу IgM. С 5–7 дня происходит постепенная смена синтеза IgM на синтез IgG той же специфичности. Обычно к 12—15 дню кривая антителообразования достигает максимума, далее уровень антител начинает снижаться, но определенное их количество можно обнаружить и через много месяцев, а иногда и лет. При повторном контакте организма с тем же анти-

геном индуктивная фаза занимает лишь несколько часов. Продуктивная фаза протекает быстрее и интенсивнее, осуществляется синтез преимущественно IgG.

Образование антител в ответ на попадание антигенов во внутреннюю среду человека и последующая маркировка «чужого», его нейтрализация, разрушение, утилизация или выведение из организма лежит в основе гуморального звена иммунного ответа. На каждый антиген, входящий в состав микроорганизма могут образовываться иммуноглобулины. Их роль в иммунном ответе различна (табл. 5).

Антитела класса M (IgM) представляют собой пентамер. Состоят из пяти мономеров, объединенных между собой посредством дисульфидных связей между их Fc-фрагментами и дополнительной J-цепью. Молекула IgM имеет 10 активных центров, но иногда часть из них может быть инактивирована (могут иметь 5 активных центров). IgM появились первыми в эволюции и первыми же появляются в ответ на попадание антигена в организм. IgM обладают низкой аффинностью и высокой авидностью. Для IgM, как и для других иммуноглобулинов, характерно наличие клеток-партнеров, т.е. клеток, способствующих проявлению биологических функций IgM антител. Это клетки, имеют рецептор к C3b (нейтрофильные лейкоциты, макрофаги, клетки Купфера). Они усиленно поглощают комплекс «объект фагоцитоза - IgM - блок активированного комплемента (C1qrs4b23b)». IgM обладают способностью активировать комплемент по классическому варианту.

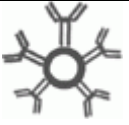




Антитела класса G (IgG) представляют собой мономер с двумя активными центрами. IgG являются более поздними антителами, как в филогенезе, так и в онтогенезе. При первичном иммунном ответе IgG появляются позже IgM. Вторичный иммунный ответ начинается почти сразу образованием IgG. Они обладают очень высокой аффинностью. IgG усиливают (опсонизируют) фагоцитоз, опосредуют антителозависимую клеточную цитотоксичность.

Антитела класс а А (IgA) существуют в организме в виде сывороточной и секреторной форм. Сывороточные IgA являются мономерами с молекулярной массой 180-190 кДа, содержатся в крови. Имеются IgA1 и IgA2, которые различаются по локализации легкой цепи: снаружи от тяжелых цепей (IgA1) или между ними (IgA2). Концентрация IgA1 в сыворотке крови (мг/мл) составляет 3, а IgA2 – 0,5. Свойства IgA1 и IgA2 одинаковы.

sIgA - это димеры, которые образуются путем связывания двух сывороточных мономеров J-цепью и секреторным компонентом (s). S-компонент вырабатывается эпителиоцитами и дополнительно связывает мономеры IgA при прохождении через них димера на поверхность слизистой. Секреторные иммуноглобулины (sIgA) содержатся в различных секретах (слезная жидкость, слюна, носоглоточная слизь, отделяемое слизистых кишечного, респираторного, урогенитального трактов, секрет потовых и сальных желез).

Таблица 5

Сравнительная характеристика свойств иммуноглобулинов

| Показатель | IgM | IgG | sIgA | IgE | IgD |
|---|---|---|--|---|---|
| Молекулярная масса, кДа | 900 -950 | 150 -170 | 380 или 720 | 185-200 | 180-185 |
| Константа (S ₂₀ , w) | 19 S | 6,7 S | 11S | 8S | 6,6 S |
| Молекулярная форма | Пентамер | Мономер | Димер или тетрамер | Мономер | Мономер |
| Конфигурация |  |  |  |  |  |
| Молекулярная формула | $(\chi_2 \mu_2)_5$ или $(\lambda_2 \mu_2)_5$ | $\chi_2 \gamma_2$ или $\lambda_2 \gamma_2$ | $(\lambda_2 \alpha_2)_2$ или $(\lambda_2 \alpha_2)_4$ | $\chi_2 \varepsilon_2$ или $\lambda_2 \varepsilon_2$ | $\chi_2 \delta_2$ или $\lambda_2 \delta_2$ |
| Число С-доменов | 5 | 4 | 4 | 4 | 5 |
| Формула | $(2H5L)_5 + J$ | 2H2L | $(2H2L)_2 + J + S$ или $(2H2L)_4 + J + S$ | 2H2L | 2H2L |
| Тип тяжелых цепей | μ_1, μ_2 | $\gamma_1 - \gamma_4$ | $\alpha_1 - \alpha_2$ | ε | σ |
| Дополнительная J-цепь | + | - | + | - | - |
| Содержание углеводов, % | 10-12 | 3 | 8 | 12 | 13 |
| Подклассы | Не найдены | IgG1 IgG2 IgG3 IgG4 | IgA1, IgA2 | Не найдены | Не найдены |
| Валентность | 5 или 10 | 2 | | | |
| Скорость синтеза, мг/кг массы тела за один день | 6,7 | 33,0 | 24,0 | 0,016 | 0,4 |
| Период полу распада, сут | 5,1-10,0 | 20,0-28,0 | 5,8-6,0 | 2,5-3,0 в сыворотке и 9-14 в коже | 2,8-3,0 |
| Концентрация в крови, г/л | 0,5-1,8 | 6,0-16,0 | 1 – 5 | 0,00002 | 0,03 – 0,04 |
| Концентрация в сыворотке, г/л | 0,5-4,0 | 5,0-15,0 | 0,5-3,5 | 0,0-0,00002 | 0,0-0,04 |
| Доля от всех Ig в сыворотке, % | 5,0-10,0 | 75,0-85,0 | 13 | 0,002 | 0,2 |

Антитела класса E (IgE) являются мономерами. Их другое название - реагины. Посредством рецептора к их Fc-фрагментам, они связываются с тучными клетками и стимулируют их дегрануляцию. Участвуют в реакциях гиперчувствительности немедленного типа.

Антитела класса D (IgD) также представляют собой момеры. Содержатся в организме в незначительном количестве. Являются маркерами зрелости В-лимфоцитов. Функции IgD изучены недостаточно.

Разделение классов глобулинов проводят с использованием метода электрофореза, так как их электрофоретическая подвижность различна. Для выделения и очистки молекул иммуноглобулинов применяют также хроматографический и электрофоретический методы с предшествующим первичным фракционированием исходной многокомпонентной смеси (сыворотки крови человека, иммунизированного животного) путем избирательного осаждения молекул одного или нескольких видов.

Таблица 6

Основные биологические свойства иммуноглобулинов

| Показатель | IgM | IgG | IgAs | IgE | IgD |
|---|--|---|--|--|-------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Локализация | Внутри сосудов | Поровну внутри и вне сосудов | В секретах слизистых | На тучных клетках и базофилах | На В-лимфоцитах |
| Рецепторы к иммуноглобулинам на клетках-партнерах | FcμR. Активированные В-лимфоциты, антигенпредставляющие клетки | FcγR. Макрофаги, нейтрофилы | FcαR(поли-Ig-рецептор). Эпителиальные клетки слизистых | FcεR. Тучные клетки, базофилы, макрофаги | FcδR. В-лимфоциты |
| Появление в динамике иммунного ответа | Ранние, доминируют при первичном иммунном ответе | Поздние, доминируют при вторичном иммунном ответе | Поздние | Поздние | Поздние |
| Прохождение через плаценту | – | + | – | – | – |
| Активация комплемента по классическому пути | ++++ | ++ (IgG1,2,3) | ? | – | – |
| Активация комплемента по альтернативному пути | – | IgG4 | ? | – | – |
| Бактериолиз | ++++ | ++ | + | – | – |
| Опсонизация | - | ++++ | | – | – |
| АЗКОЦ (К-клетки) | - | + | – | – | – |
| Сенсибилизация тучных клеток | – | – | – | + | – |
| Противовирусная активность | + | ++ | + | – | – |
| Нейтрализация токсинов | + | + | + | – | – |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------|---|---|---|---|--|
| Биологические свойства | Экранирование выхода патогенов из крови в ткань при инфекциях, сопровождающихся бактериемией. Значительное участие в комплементарном лизисе. Образование ЦИК, утилизация антигенов. | Вторичный иммунный ответ. Основной эффектор гуморального иммунитета: нейтрализация токсинов, резкое усиление фагоцитоза, участие в комплементарном лизисе. Образование ЦИК, выведение или утилизация антигенов. | Экранирование слизистых от патогенов. Участвуют в регуляции видового состава микрофлоры слизистых | Реагины. Дегрануляция тучных клеток. Участвуют в противопаразитарном иммунитете | Маркер зрелости В-лимфоцитов. Другие свойства неизвестны |

Генетический контроль биосинтеза антител

Типичная молекула иммуноглобулина состоит из 2H и 2L цепей (обе H – 70% или обе – λ – 30%). Полипептидные цепи синтезируются на рибосомах В-лимфоцитов, собираются в молекулу (глобулу) и транспортируются либо на клеточную поверхность, где они выполняют роль В-клеточных рецепторов, либо в кровь, где они выполняют функции антител.

Синтез полипептидных цепей контролируется тремя генными локусами, расположенными в разных хромосомах. Локусы имеют различные комбинации, в зависимости от контроля той или иной цепи и могут содержать следующие участки:

L – кодирует лидерный пептид, необходимый для секреции антител на поверхность клетки;

V – гены переменной части антитела;

C – гены константной части;

J – гены соединительной области полипептида;

D – гены дополнительной переменной части.

Функциональная организация генов, контролирующей синтез различных цепей, представлена на схеме (цифрами указано число вариантов):

Синтез λ цепи: L – V – J – C

40 6

Синтез К цепи: L – V – J – C

100 4

Синтез H цепи: L – V – D – J – C – C – C – C – C – C – C – C – C

200 20 4 μ σ γ₃ γ₁ γ₄ γ₂ ε α₁ α₂

Таким образом, в каждой В-клетке, синтезирующей только один класс (подкласс) антител, функционирует один из локусов генного контроля синтеза легких цепей (один из многочисленных вариантов V и I или I-C) и локус контроля синтеза H-цепи (один из вариантов V, D, I, C).

Многообразие вариантов генов в одной В-клетке обеспечивает общее количество потенциальных вариантов образования антител всеми В-клетками организма до 10^8 , а при учете сплайсинга (неточности считывания информации с ДНК этих локусов В-лимфоцита) вариабельность образования специфических антител возрастает до 10^{10} .

Эффекторы гуморального типа иммунного ответа

Антитела могут участвовать в следующих эффекторных реакциях:

1. *Нейтрализации токсина.* Взаимодействие молекулы антитоксина и молекулы токсина может приводить к разным результатам:

а) блокаде рецепторного участка молекулы токсина и, вследствие этого, ограничению фиксации токсина на рецепторах клеток-мишеней;

б) прямой нейтрализации каталитического (энзиматического, токсического) участка молекулы токсина;

в) образованию иммунного комплекса с нейтрализацией токсического, рецепторного и (или) транслокационного участков (субъединиц) токсина. Такие комплексы фагоцитируются и утилизируются клетками макроорганизма.

г) нейтрализация антителами антифагинов, выделяемых бактериями наружу (фактор, препятствующий образованию фагоцитами псевдоподий; фактор, препятствующий миграции макрофагов) или входящих в состав их анатомических структур (М-протеин стрептококков, капсульные вещества пневмококков и др.).

2. *Иммунный лизис (комплементарный киллинг).* При фиксации АТ на поверхности клетки (бактерии) происходит активация комплемента по классическому варианту с образованием мембраноатакующего комплекса и последующим лизисом обнаженных участков мембран клетки (бактерии). С наибольшей активностью в иммунном лизисе участвуют IgM и в меньшей степени IgG.

3. *Фагоцитарный киллинг:*

а) опсонизация бактерий антителами с последующим взаимодействием Fc - фрагментов антител с Fc – рецепторами макрофагов, что приводит к усилению поглотительной и перевари-

вающей активности фагоцита. Наибольшей активностью опсопинов обладают IgG1 и IgG3. Одним из конечных результатов действия опсопинов является образование супероксидных и нитрооксидных радикалов - эффекторного звена киллинга бактерий. Следует подчеркнуть, что в суммарном иммунном ответе иммуноглобулины к поверхностным антигенам бактерий определяют механизм киллинга (фагоцитарный или нефагоцитарный), а, следовательно, и основной механизм саногенеза, в то время как иммуноглобулины к соматическим антигенам имеют наибольшее значение в элиминации иммунных комплексов.

б) образующийся комплекс «бактериальный АГ – АГ – C_{1,4,2,3b}» фиксируются на рецепторах макрофагов к C_{3b}, что также ведет к усилению поглотительной активности таких комплексов фагоцитами.

Таким образом, эффективность действия антител зависит от уровня циркулирующих IgG, содержания и активности компонентов комплемента, а также от функционального состояния фагоцитов и клеток, участвующих в антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности.

4. *Антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (АЗКОЦ)*. Осуществляется в отношении клеток-мишеней, предварительно распознанных антителами в отсутствие компонентов комплемента (альтернативен иммунному лизису). Клетки, которые выполняют антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность, должны иметь рецепторы к Fc-фрагменту IgG. Они обозначаются как "К-клетки". К ним относятся моноциты/макрофаги и в меньшей степени Т-лимфоциты, несущие FcγR, и способные продуцировать ФНО-α. Антитела, обеспечивающие цитотоксическое действие К-клеток, относятся ко всем субклассам IgG, но наиболее активны IgG1, IgG2, IgG3. Активированная К-клетка продуцирует ФНО-α, перфорины, которые секретирует на поверхность клетки-мишени вместе с протеолитическими ферментами лизосом. В результате суммарного действия этих факторов осуществляется лизис клетки.

В-лимфоциты, несущие Fc-рецепторы к IgG, такой цитотоксической активностью не обладают. АЗКОЦ занимает промежуточное положение между эффекторными реакциями гуморального и клеточного иммунного ответа.

Эффекторы клеточного типа иммунного ответа

1. Специфическая цитотоксическая активность – T_c –лимфоцитов. 90% T_c-лимфоцитов имеют CD8. Они обладают способностью к распознаванию специфичных им эпитопов, презентированных клеткой на HLA-I, с помощью TCR. 10% T_c-лимфоцитов имеют CD4 и распознают эпитопы, презентированные на HLA-II. T_c-CD8 лимфоциты продуцируют белки-перфорины, гранзимы и лимфотоксин (ФНО-β). Перфорины и гранзимы секретируются через эндоцитоз и

внедряются в плазматическую мембрану клетки-мишени в мономерной форме. Затем момеры полимеризуются в макромолекулярный комплекс, который вызывает образование трансмембранных пор. Через эти поры в клетку проникает лимфотоксин, который вызывает ее гибель. Действие ФНО- β сводится к активации фосфолипаз клетки-мишени и процессов образования активных форм кислорода (АФК), индукции расщепления ядерной ДНК под действием эндонуклеаз. Клетка-мишень погибает (рис. 15).

Цитотоксические T_c -CD4 перфорины и гранзимы не продуцируют. T_c -CD4 (как и T_c -CD8) могут пользоваться другим механизмом гибели клетки-мишени - ускоренным апоптозом, запускаемым в двух вариантах:

а) индуцированный лимфотоксином (ФНО- β);

б) без участия ФНО- β . Индукция апоптоза индуцируется взаимодействием Fas-лиганда T_c -лимфоцита (FasL) с Fas-рецептором клетки-мишени. Это приводит к запуску синтеза цитоплазматических белков, которые индуцируют ускоренный апоптоз клетки-мишени (см. рис. 15).

2. Цитокиновое усиление завершенности фагоцитоза. Th-1-лимфоциты продуцируют γ -интерферон (IFN- γ), который в клетках-мишенях (макрофагах) активирует процессы образования активных форм кислорода (АФК – надпероксидный анион, синглетный кислород, свободные радикалы). АФК резко ускоряют переваривание микроорганизмов.

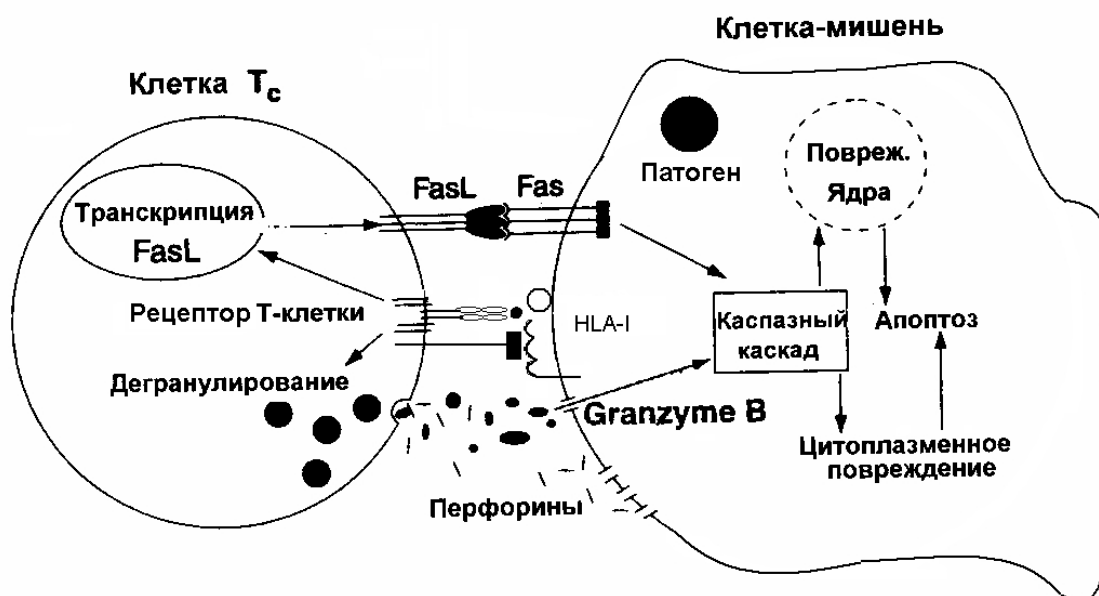


Рис 15. Цитотоксическая активность – T_c -лимфоцитов

3. Естественная клеточноопосредованная цитотоксичность. Клеточноопосредованная цитотоксичность может происходить за счет естественных клеток-киллеров, имеющих в организме человека, не подвергавшегося иммунизации (NK-natural killers). Они созревают и дифференцируются в костном мозге (лимфоидный росток), а затем колонизируют периферические

лимфоидные органы. NK несут антигены клеточной дифференцировки CD2, CD7, CD16, CD56, CD94. NK (клетки с лимфоидной морфологией - большие гранулярные лимфоциты) взаимодействуют с клетками макроорганизма, несущими на HLA-I антигенный эпитоп, лектиновым распознаванием (CD94 это лектин С типа – рецептор к HLA-I). Затем они продуцируют ФНО- α - и перфорины, под действием которых происходит гибель клетки-мишени. Естественная клеточноопосредованная цитотоксичность относится к неспецифическими реакциями иммунной системы.

Типы иммунного ответа при инфекционных заболеваниях и конструирование вакцин

Приобретенный естественный активный (постинфекционный) иммунитет зависит от формирования гуморального и клеточного звеньев. Выраженность гуморального звена зависит от класса антител, активности и продолжительности их образования, а клеточного – от активности различных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th, T_c, NK, К-клеток), макрофагов.

При каждом инфекционном заболевании развивается как гуморальное звено, так и клеточное (смешанный тип ответа). Тем не менее, выраженность одного из звеньев может быть настолько преобладающей, что по нему и обозначают тип иммунного ответа при конкретном инфекционном заболевании. Методология создания приобретенного искусственного активного иммунитета (поствакцинального) должна включать не только детальные знания особенностей формирования иммунного ответа при конкретном инфекционном заболевании, но и стремление искусственно воспроизвести при вакцинации тот тип (механизм) иммунного ответа, который возникает при этом заболевании в естественных условиях.

В зависимости от ведущих механизмов саногенеза (выздоровления) при различных инфекциях они подразделяются на ряд групп.

I. Токсигенные бактериозы (дифтерия, газовая гангрена, ботулизм, столбняк, холера и др.). Обычная локализация возбудителей – входные ворота инфекции. Основной эффектор патогенеза – токсин (Т-зависимый антиген, антиген первого типа). Т-зависимые поверхностные антигены этих бактерий в индукции иммунного ответа принимают незначительное участие. Основной эффектор саногенеза – антитоксин (IgG). Тип иммунного ответа – Th2. Выздоровление наступает вследствие образования и последующей элиминации иммунных комплексов, а также киллинга (за счет фагоцитоза) возбудителей в очаге воспаления.

Однако антитоксические антитела не блокируют адгезию бактерий на поверхности клеток-мишеней и их колонизацию. Вследствие этого, искусственный антитоксический иммунитет не создает полной защиты макроорганизма и не предотвращает фиксацию бактерий на поверхности клеток-мишеней, колонизацию клеток и тканей, размножение бактерий и развитие воспали-

тельной реакции на месте входных ворот. Несомненно, к анатоксину в этих препаратах необходимо добавлять и антигены лигандов бактерий для того, чтобы инициировать образование антител, блокирующих их адгезию на клетках-мишенях.

II. Нетоксигенные негранулематозные бактериозы:

1. Бактериозы, возбудители которых содержат поверхностные T-независимые антигены (Ti- антигены, антигены второго типа):

а) Бактериозы, возбудители которых содержат классический ЛПС (Ti- антигены энтеропатогенных кишечных палочек, сальмонелл – возбудителей пищевых токсикоинфекций, шигелл и др.). Обычная локализация возбудителей – слизистые кишечного тракта (входные ворота) и региональные лимфатические узлы. Основные эффекторы патогенеза – эндотоксин и живые бактерии. Тип иммунного ответа – Th2. Иммунный ответ на ЛПС характеризуется продукцией антител IgM класса, а затем IgG. Саногенез обеспечивается уничтожением бактерий нефагоцитарным путём – за счёт иммунного лизиса с участием IgM, IgG и комплемента по классическому пути активации.

Созданию эффективных вакцин при этих заболеваниях мешают два основных обстоятельства: 1) высокая серовариабельность возбудителей этой группы; 2) отсутствие (или крайне низкая активность) клеток памяти (B-memory).

б) Бактериозы, возбудители которых содержат поверхностные (капсульные) Ti- антигены (пневмококки, гемофильные бактерии и др.). Обычная локализация возбудителей - слизистые дыхательного тракта и региональные лимфатические узлы, нередко они проникают и в кровь. Основной эффектор патогенеза – живые бактерии. Тип иммунного ответа – Th2. В иммунном ответе на поверхностные антигены происходит образование антител IgM класса. Саногенез наступает, главным образом, вследствие иммунного лизиса с участием IgM и комплемента. В случае проникновения бактерий этой группы в кровь, основную роль в очищении макроорганизма от возбудителей играет селезенка – основное место фагоцитоза слабо опсонизированных (или неопсонизированных) бактерий.

Создание эффективных вакцин при этих заболеваниях также затруднено вследствие тех же обстоятельств, что и у предыдущей группы: серовариабельности возбудителей и отсутствии (или крайне низкой активности) клеток памяти (B-memory), так как поверхностные антигены этих бактерий являются тимуснезависимыми.

2. Бактериозы, возбудители которых содержат поверхностные T-зависимые антигены (Td- антигены, антигены первого типа). Локализация возбудителей (стафилококки, стрептококки и др.) – входные ворота (кожа, слизистые), региональные лимфатические узлы, системное поражение (органы). Основные эффекторы патогенеза – живые бактерии и, в меньшей степени,

их токсины. В иммунном ответе чётко прослеживается смена синтеза IgM на IgG. Преобладающий тип иммунного ответа при адекватном течении инфекционного заболевания (у пациентов без признаков иммунодефицита) – Th2 (Th2/Th1). Саногенез обусловлен иммунным фагоцитозом, иммунным лизисом и антитоксинами.

Существующие для профилактики этих заболеваний вакцинные препараты индуцируют только Th2 звено ответа, что является их конструктивным недостатком.

III. Гранулематозные бактериозы/

1. Острые неэпителиоидноклеточные гранулематозные бактериозы (листерии, сальмонеллы брюшного тифа, паратифов А, В и др.). Возбудители содержат поверхностные Т-зависимые антигены. Эффекторами патогенеза являются живые бактерии. Фагоцитоз незавершенный. Тип иммунного ответа – Th2 и Th1. Появление IgM сопровождается образованием гранулём. Саногенез и обратное развитие гранулём происходит при участии Т CD8, а продукция IgG – опсонирование обеспечивает завершенность фагоцитоза и предотвращает образование новых гранулём. В завершении фагоцитоза имеет значение гамма-IFN- γ , входящий в набор цитокинов, свойственный Th1 части иммунного ответа.

Существующие вакцинные препараты для профилактики этих заболеваний также индуцируют только Th2 звено ответа, что является их конструктивным недостатком.

2. Хронические эпителиоидноклеточные гранулематозные бактериозы (микобактерии туберкулеза, лепры и др.). Возбудители содержат поверхностные Т-зависимые антигены. Эффекторами патогенеза являются живые бактерии. Фагоцитоз незавершенный. Тип иммунного ответа – Th1 (у иммунокомпетентных лиц, т.е. у людей с правильно функционирующей иммунной системой) и Th2 (у иммунокомпрометированных лиц, т.е. у людей с тем или иным дефектом иммунной системы). Появление IgM, по-видимому, также может являться ведущим фактором образования гранулём. Действия цитокинов Th1-набора не достаточно для завершенности фагоцитоза, что приводит к появлению в гранулемах эпителиоидных клеток. Появление IgG является прогностическим признаком утяжеления заболевания. Саногенез успешен только при Th1 типе иммунного ответа.

Соответственно природному типу иммунного ответа при этих заболеваниях (Th1) только живая вакцина способна сформировать его, убитые вакцины индуцируют Th2 ответ.

IV. Заболевания, вызываемые абсолютными паразитами (вирусы, риккетсии, микоплазмы). Возбудители содержат поверхностные Т-зависимые антигены. Эффекторами патогенеза являются живые микроорганизмы. Тип иммунного ответа смешанный – Th1 (против внутриклеточно расположенных возбудителей) и Th2 (против внеклеточных паразитов).

Существующие вакцины создают только либо Th1 ответ (живые вакцины), либо Th2 (убитые вакцины, химические, субвирионные, субъединичные, генно-инженерные и др.). Вакцины против возбудителей таких заболеваний должны, судя по типу ответа при соответствующих заболеваниях, быть комбинированными: содержать живые аттенуированные микроорганизмы (Th1 ответ) и антигены из таких же, но убитых микроорганизмов. Пример успешного создания такой вакцины – ЖКСВ, живая комбинированная сыпнотифозная вакцина.

V. Персистирующие вирусные инфекции (провирус сохраняется в геноме клетки хозяина). При активной форме инфекции наблюдается феномен антителозависимого усиления тяжести клинического течения заболевания. Специфическая профилактика таких заболеваний не разработана.

Современная вакцинология стремится учесть все известные особенности формирования иммунитета при инфекционных заболеваниях для конструирования вакцин, что, несомненно, приведет к созданию более совершенных препаратов.

1.2. Принципы и задачи биотехнологического получения медицинских иммунобиологических препаратов

Биотехнология основана на управляемом промышленном производстве полезных целевых продуктов с помощью жизнедеятельности живых организмов различного уровня сложности – от высокоорганизованных, таких, например, как лошадь или человек, до соматических клеток животных и растений, грибков, бактерий, вирусных частиц и синтезируемых ими макромолекул. Достижение различных областей биологической и медицинской науки – микробиологии, генетики, биологической химии, молекулярной биологии и использование сложных химических технологий в промышленном производстве биологически активных веществ и других полезных продуктов, продуцентами которых являются живые организмы, позволило биотехнологии занять значительное место в обеспечении этими продуктами жизнедеятельности человека.

В настоящее время биотехнологию делят на медицинскую (или медико-фармацевтическую), промышленную, сельскохозяйственную и экологическую. Медицинская биотехнология занимается производством антибиотиков, витаминов, ферментов, аминокислот, гормонов, компонентов крови, иммуномодуляторов, алкалоидов, пищевых белков, нуклеиновых кислот, нуклеотидов, нуклеозидов, антимаболитов, антиоксидантов, а так же профилактических и лечебных вакцин, нормальных и специфических сывороток и иммуноглобулинов и диагностических препаратов.

В качестве главного объекта биотехнологии используют отдельные клетки, которые способны размножаться в адекватных питательных средах при соблюдении асептических условий,

при оптимальном значении рН, соответствующем осмотическом давлению и т.д. Почему же именно клетки животных, растений и микроорганизмов, а так же вирусные частицы, оказались наиболее значимым объектом в биотехнологическом производстве? Клетки в процессе жизнедеятельности вырабатывают огромное количество метаболитов нескольких уровней, это антибиотики, гормоны, антитела, антигены, токсины. Биотехнологи научились собирать эти продукты, очищать от балластных веществ, концентрировать и использовать в практических целях. Технологичность и экономическая целесообразность получения таких продуктов при помощи клеток несомненна, так как накопление больших количеств биомассы клеток достаточно недорогой и простой процесс, а коэффициент полезного действия биосинтеза живой клетки равен 70%, тогда как КПД самого совершенного технологического процесса значительно ниже. Кроме того, к настоящему времени накоплен опыт и создано технологическое оборудование для проведения биотехнологических процессов в промышленном масштабе.

Продукты жизнедеятельности любых клеток и вирусных частиц принято делить на 4 категории.

1. Соматические клетки животных и растений, грибки, бактерии или вирусы, последние используются для получения корпускулярных инактивированных и аттенуированных вакцин, диагностикумов, эубиотиков и т.д.

2. Крупные молекулы, которые синтезируются клетками в процессе жизнедеятельности: это ферменты, токсины, антигены, и др.

3. Низкомолекулярные вещества (первичные метаболиты), необходимые для роста клеток – аминокислоты, витамины, нуклеотиды, органические кислоты.

4. Идиолиды (вторичные метаболиты) – низкомолекулярные соединения, видимо, не требующиеся для роста клеток – интерфероны, антибиотики, алкалоиды.

Биотехнология относится к такой области знаний, где наиболее тесно взаимодействуют достижения науки и промышленное производство. Биотехнологическая промышленность основана на нескольких принципах: брожении (ферментации), биоконверсии – превращении одного вещества в другое, генетических манипуляциях и культивировании клеток различного происхождения. Для медицинской биотехнологии, а более конкретно, для получения иммунобиологических препаратов – вакцин, антител, диагностикумов, эубиотиков, интерферонов, бактериофагов – наибольшее значение имеют два последних из указанных выше принципов. При получении конечного продукта, будь то вакцина, профилактический бактериофаг или диагностикум, необходимо выполнение схемы производственного процесса, состоящего из нескольких основных стадий. Первая стадия заключается в выборе производственного штамма клеток, который должен быть генетически стабильным и высоко продуктивным. Вторая стадия – это подбор пи-

тательной среды для культивирования производственного штамма клеток. Основные требования к среде – адекватность и простота. Третья стадия – культивирование клеток-продуцентов, при этом могут быть использованы традиционные консервативные методы и автоматически управляемые процессы крупномасштабного культивирования с применением биореакторов типа хемо- или турбостатов. Последняя, четвёртая, стадия состоит в выделении целевого конечного продукта, его очистки и концентрации, контроле, превращении в товарную форму. Такие приёмы и методы применяются для старой, традиционной биотехнологии. Так называемая новая, генно-инженерная, биотехнология, напрямую связана с генетическими манипуляциями которые заключаются в обмене генами (рекомбинациями) между двумя разными хромосомами, в результате чего возникают клетки или организмы с двумя или несколькими наследственными генами, по которым партнёры-родители различались между собой. Метод рекомбинации предусматривает выполнение следующих манипуляций:

- выделение ДНК из плазмид или хромосом разных видов клеток или организмов;
- гибридизацию выделенных молекул ДНК;
- введение полученных гибридных (рекомбинантных) молекул ДНК в живые клетки организмов других видов;
- создание условий для экспрессии (выражения активности) и секреции продуктов, кодируемых во вновь созданных организмах или клетках чужеродными генами.

В последнее десятилетие прошлого века с помощью химического синтеза получены некоторые гены, состоящие из сравнительно небольшого количества аминокислотных последовательностей и аналогичные природным генам. Полученный целевой ген с помощью ферментов лигаз сшивается с другим геном, который используется в качестве переносчика (вектора) для встраивания гибридного гена в клетку. Векторами могут служить плазмиды, бактериофаги, крупные ДНК-содержащие вирусы человека, насекомых, растений. Для РНК-содержащих вирусов передача генетической информации возможна с помощью обратной транскриптазы (ревертазы), передающей информацию о структуре белка от РНК к ДНК, которая является комплементарной иРНК.

В качестве реципиентов экспрессируемого гена чаще всего используют *E.coli*, *B. subtilis*, псевдомонады, дрожжи, крупные вирусы. Реципиента подбирают не только с учётом возможности встройки чужеродного гена, но и уровня активности целевого продукта, кодируемого геном, возможности его секреции в окружающую среду, лёгкости и доступности культивирования, экологической безопасности. Штаммы суперпродуценты целевых продуктов переключают до 50% своего синтетического потенциала на синтез вещества, экспрессируемого чужеродным

геном. В качестве примеров таких рекомбинантных производственных штаммов можно привести штаммы-продуценты альфа-интерферона, интерлейкинов, белков ВИЧ и др.

При определении целесообразности и экономичности методов генетической инженерии для создания и наработки иммунобиологических и других медицинских препаратов учитывают многие факторы, в том числе доступность и экономичность метода, новизна и качество препарата, безопасность проведения работ и т.д. Метод генетической инженерии является единственно возможным для создания профилактических вакцин против таких инфекций, возбудители которых практически не размножаются в искусственных питательных средах или доступных клеточных культурах, примерами являются малярийный плазмодий, бледная трепонема, вирус гепатита В. Рекомбинантные вакцины против малярии и сифилиса находятся в процессе создания, а вакцина против гепатита В, полученная с помощью генно-инженерных методов широко используется в практике здравоохранения. Обоснованно использование генетической инженерии для создания таких препаратов, как интерфероны, инсулин, гонадотропин, иммуноцитокины эндогенного происхождения, когда сырьё для их получения традиционными методами является дефицитным или дорогостоящим (кровь человека, поджелудочная железа свиней и крупного рогатого скота).

Методы генетической инженерии используются для получения принципиально новых продуктов и препаратов, не существующих в природе. Например, только при использовании этих методов можно получить рекомбинантные поливалентные векторные живые вакцины, несущие антигены нескольких микроорганизмов. Так, получен рекомбинантный штамм вируса оспенной вакцины, продуцирующий HBs-антиген вируса гепатита В, антигены вирусов бешенства и клещевого энцефалита. Характерным примером получения принципиально новых препаратов с помощью генно-инженерных приёмов является и получение клеток-гибридом. Такая клетка – гибрид, потомство иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, тимоцитов) взятых от иммунизированных животных и штаммов миеломных (опухолевых, малигнизированных) клеток, способных бесконечно долго перевиваться в искусственных питательных средах. В результате селекции гибридом на специальных питательных средах есть возможность отобрать клоны полученных гибридов, которые способны продуцировать строго специфические антитела в достаточно высоких титрах, как опухолевые клетки они быстро пролиферируют в средах *in vitro* и могут выращиваться в культиваторах любых объёмов. Моноклональные антитела широко используются для создания диагностических препаратов, заменяя в реакциях идентификации антигенов диагностические сыворотки и иммуноглобулины.

Современная биотехнологическая промышленность располагает научно-исследовательскими институтами, опытно-конструкторскими предприятиями, крупными био-

фабриками и заводами, где ежегодно производится множество иммунобиологических препаратов профилактической, лечебной и диагностической направленности. Кроме того, микробиологическая (биотехнологическая) промышленность выпускает миллионы тонн кормового белка, десятки тысяч тонн ферментов и антибиотиков, набор почти всех аминокислот, витаминов, гормонов, спиртов, органических кислот и много другой продукции. Тем не менее, далеко не все потребности в этих продуктах удовлетворены в полной мере и развитию биотехнологии уделяется большое внимание.

1.3. Получение профилактических и лечебных вакцин. Классификация вакцин. Противопоказания к вакцинации, поствакцинальные осложнения

Вакцины относятся к наиболее распространенным и широко применяемым иммунобиологическим препаратам. Раздел иммунопрофилактики, занимающийся разработкой и использованием вакцин, называют вакцинологией. Применение вакцин – наиболее эффективный и экономически выгодный способ борьбы со многими инфекционными болезнями. Вакцинация основана на способности организма формировать приобретенный иммунитет и иммунологическую память в отношении возбудителя. С помощью вакцинации ликвидирована на Земле натуральная оспа, практически ликвидированы массовые заболевания полиомиелитом, дифтерией, резко снижена эпидемическая опасность кори, коклюша, столбняка, бруцеллеза, туляремии, сибирской язвы, клещевого энцефалита, бешенства и других инфекций.

Первая вакцина была названа так по болезни крупного рогатого скота – *vaccinia* (коровья оспа). Два столетия назад ее применил английский врач Дженнер для защиты от натуральной оспы. Это стало первой научно продуманной попыткой предотвратить инфекционное заболевание человека. Лишь столетие спустя Пастером был сформулирован фундаментальный принцип вакцинации: для создания напряженного иммунитета против высоковирулентных микроорганизмов можно применять препараты из тех же микроорганизмов, но с ослабленной вирулентностью.

Вакцины относятся к сложным иммунобиологическим препаратам. В их состав, кроме активного начала – антигена, входят его стабилизаторы, вещества, активирующие действие антигена, – адьюванты, а также консерванты.

В качестве действующего начала в вакцинах используют:

- живые ослабленные возбудители;
- инактивированные тем или иным способом цельные возбудители;

- отдельные антигенные компоненты возбудителей, так называемые протективные (защитные) антигены;
- вторичные, продуцируемые микробной клеткой метаболиты, играющие патогенетическую роль в инфекционном процессе и иммунитете, например, токсины и их обезвреженные дериваты – анатоксины;
- полученные генно-инженерным способом или химическим синтезом молекулярные антигены – аналоги природных антигенов бактерий и вирусов.

Таблица 7

Классификация вакцин (Борисов Л.Б., 2001)

| Группа по способам приготовления | Бактериальные вакцины | Вирусные вакцины |
|----------------------------------|--|---|
| Живая (аттенуированная) | Туберкулезная (BCG) Чумная Сибирязвенная Туляремийная Бруцеллезная Сыпнотифозная (ЖКСВ-Е) | Коревая Оспенная Паротитная Полиомиелитная I, II и III типов Против желтой лихорадки Гриппозная Против краснухи |
| Инактивированная | Лептоспирозная Коклюшная Гонококковая Бруцеллезная Холерная Брюшнотифозная | Гриппозная Против клещевого энцефалита Антирабическая Гепатита А |
| Анатоксин | Стафилококковый Дифтерийный (АД) Столбнячный (АС) Комбинированные: дифтерийно-столбнячный (АДС); трианатоксин (ботулинические анатоксины типов А, В и Е); тетраанатоксин (ботулинические анатоксины типов А, В, Е и столбнячный анатоксин) | |
| Химическая (субъединичная) | Сыпнотифозная Холерная (холероген + О-антиген) Менингококковая Брюшнотифозная Пневмококковая | Гриппозная и др. |
| Рекомбинантная | – | Против гепатита В |

Все вакцины можно разбить на две большие группы – живые и неживые (или убитые, инактивированные) вакцины (табл. 7).

Живые вакцины

В живых вакцинах в качестве действующего начала используются:

- аттенуированные, т.е. ослабленные (потерявшие свою патогенность) штаммы природных бактерий или вирусов;
- дивергентные штаммы непатогенных бактерий и вирусов, имеющие родственные антигены с антигенами болезнетворных бактерий и вирусов;
- рекомбинантные штаммы бактерий и вирусов, полученные генно-инженерным способом (векторные вакцины).

Аттенуированные штаммы бактерий и вирусов, т.е. штаммы с пониженной вирулентностью, но сохранившие антигенные свойства, получают путем длительного воздействия на патогенные штаммы неблагоприятными для микроба факторами: химическими (ингибиторы роста и биологических процессов), физическими (температура, радиация), биологическими (пассажи через организм животных, эмбрионов, культуру ткани). При таком воздействии происходит селекция (отбор) штаммов с пониженной вирулентностью. Многие аттенуированные штаммы выделены из природы, от больных людей и животных.

На основе аттенуированных штаммов бактерий и вирусов получают большинство живых вакцин (туляремийная, сибиреязвенная, чумная, бруцеллезная, гриппозная, коревая, полиомиелитная, паротитная и др.).

Оспенная и туберкулезная вакцины созданы на основе *дивергентных штаммов*. Так, вирус натуральной оспы, поражающий человека, имеет общую антигенность с вирусом оспы коров, поэтому последний применяют со времен Дженнера в качестве вакцины для профилактики натуральной оспы человека. Туберкулезная вакцина БЦЖ, используемая для прививок против туберкулеза человека, содержит аттенуированный штамм возбудителя туберкулеза крупного рогатого скота, имеющего общую антигенность с возбудителем туберкулеза человека.

В настоящее время разрабатываются живые вакцины, созданные на основе *рекомбинантных штаммов* бактерий и вирусов. Используют те или иные непатогенные бактерии и вирусы со встроенными в них генами специфических антигенов патогенных микробов. В результате этого введенный в организм живой непатогенный рекомбинантный штамм вырабатывает (экспрессирует) антиген патогенного микроба, обеспечивающий формирование специфического иммунитета. Таким образом, рекомбинантный штамм выполняет роль проводника специфического антигена.

Живые вакцины, не обладающие патогенностью, но сохранившие специфическую антигенность при введении в организм, вызывают так называемый вакцинальный процесс. Этот

процесс заключается в размножении в организме вакцинного штамма и воздействии его на иммунокомпетентные клетки. Результатом этого является формирование специфического иммунитета к возбудителю данной инфекционной болезни. Иммунитет, развивающийся после прививок большинством живых вакцин, сохраняется значительно дольше, чем после инактивированных. Так, после однократного введения коревой, краснушной и паротитной вакцин, продолжительность иммунитета достигает 20 лет, вакцины желтой лихорадки – 10, туляремийной – 5 лет.

Живые вакцины получают путем культивирования вакцинного штамма в производственных условиях на питательных средах и субстратах, обеспечивающих культивируют на жидких или плотных искусственных питательных средах, вирусные вакцинные штаммы – на куриных эмбрионах или в культурах клеток. Полученную таким образом чистую культуру вакцинного штамма дозируют по числу бактерий или вирусов и подвергают лиофильной сушке вместе со стабилизатором для предотвращения инактивации в процессе сушки и хранения вакцины. Исключением является живая полиомиелитная вакцина, выпускаемая в жидком виде.

В качестве стабилизаторов используют человеческий альбумин, сахарозу с желатиной или другие неантигенные и безвредные вещества. Вакцину контролируют по основным показателям: содержанию (концентрации) живых бактерий или вирусов вакцинного штамма, остаточной влажности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.

Убитые вакцины

Убитые вакцины представляют собой культуру бактерий или вирусов возбудителя, убитую тем или иным способом. Для инактивации культуры возбудителя используют физические (нагревание, ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация) или химические (формалин, спирт, фенол) методы. В результате инактивации бактерии и вирусы полностью теряют жизнеспособность, но сохраняют антигенные и иммуногенные свойства. Убитые вакцины можно разделить на две большие группы: корпускулярные и молекулярные вакцины.

Действующим началом в корпускулярных вакцинах являются или инактивированные цельные клетки бактерий и частицы вирусов (цельноклеточные, целновирсионные вакцины), или структурные элементы микробов, несущие специфические протективные антигены (субклеточные, субвирсионные вакцины).

Для получения субклеточных или субвирсионных вакцин из бактерий или вирусов извлекают протективные антигены, являющиеся белковыми, липополисахаридно-белковыми комплексами. Выделение из бактерий или вирусов протективных антигенных комплексов осуществляют различными физико-химическими методами: осаждением спиртами, высаливанием ней-

тральными солями, хроматографическими способами, ультрацентрифугированием. В связи с этим субклеточные вакцины раньше называли химическими вакцинами.

В состав вакцин на основе протективных антигенов вводят консервант (мертиолят в концентрации 1:10 000) и адьюванты. Вакцины из протективных антигенов разработаны против многих бактериальных и вирусных инфекций (брюшнотифозная, дизентерийная, гриппозная, бруцеллезная и др.).

Молекулярные вакцины – это препараты, в которых антиген находится в молекулярной форме. Антигены в молекулярном виде получают:

а) в процессе биосинтеза при выращивании природных, а также рекомбинантных штаммов бактерий и вирусов;

б) химическим синтезом.

Типичным примером молекулярных антигенов, образуемых биосинтезом природными штаммами, являются анатоксины (столбнячный, дифтерийный, ботулинический и др.), получаемые из обезвреженных токсинов.

Убитые вакцины получают путем культивирования вакцинного штамма в производственных условиях на питательных средах или субстратах, обеспечивающих достаточное накопление вакцинного штамма. Чистую культуру вакцинного штамма инактивируют одним из способов (чаще всего 0,4 % формальдегидом при 37—40 °С в течение 4 нед), очищают от балластных компонентов, дозируют по числу бактерий или вирусов и в большинстве случаев подвергают лиофильной сушке.

Вакцину контролируют по основным показателям: остаточной вирулентности, содержанию бактерий или вирусов вакцинного штамма, остаточной влажности, стерильности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.

Анатоксины

Анатоксины представляют собой обезвреженные бактериальные экзотоксины. Токсин обезвреживают формальдегидом (0,4 %) при 37—40 °С в течение 4 нед. При таком режиме полностью утрачивается токсичность, но сохраняются антигенность и иммуногенность токсинов.

Анатоксины получают путем культивирования токсигенного штамма соответствующего микроорганизма в производственных условиях на питательных средах, обеспечивающих его достаточное накопление. При этом микроорганизм выделяет в среду экзотоксин. Полученную чистую культуру отфильтровывают через бактериальные фильтры и отделяют токсин, который обезвреживают формалином. Обезвреженный токсин, который называют анатоксином (или токсидом), подвергают очистке от балластных веществ питательной среды, компонентов мик-

робных клеток и концентрации. К очищенному анатоксину для усиления его иммуногенных свойств добавляют адьювант. Анатоксины дозируют в антигенных единицах – единицах связывания (ЕС) или единицах флоккуляции (ЛФ).

Анатоксины контролируют по основным показателям: остаточной токсичности, концентрации, стерильности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.

Анатоксины выпускают в виде моно- и ассоциированных препаратов. В практике применяются анатоксины против столбняка, дифтерии, ботулизма, стафилококковой инфекции.

Важной особенностью анатоксинов является то, что они обеспечивают сохранение в организме привитого стойкой иммунологической памяти. Поэтому при повторном их введении людям, полноценно привитым 10 и более лет назад, происходит быстрое образование антитоксина в высоких титрах. Именно это свойство обуславливает оправданность их применения при постэкспозиционной профилактике дифтерии в очаге и столбняка в случае экстренной профилактики.

Адьюванты

Иммуногенность инактивированной вакцины определяется размером молекулы, химическим составом и физическим состоянием вводимого антигена. Чем крупнее и сложнее молекула, тем выше иммуногенность. Растворимые белки являются более слабыми иммуногенами, чем нерастворимые антигены.

Для усиления иммунного ответа используют адьюванты. Адьювантами (*adjuvant* — помощник) называют группу веществ, обладающих свойством повышать иммуногенность при добавлении их к антигенам и вакцинам. Необходимость применения адьювантов связана и с высокой степенью очистки вакцинного антигена, поскольку это уменьшает его иммуногенность. Адьювантами могут быть: минеральные соединения; микробные структуры (белки, нуклеиновые кислоты, липополисахариды); синтетические вещества (полинуклеотиды, гликопептиды, полиоксидоний); цитокины и пептиды.

В качестве адьювантов для вакцин массового применения во всем мире разрешены лишь соли алюминия и масляный адьювант. Соединения алюминия сорбируют антиген, длительно удерживают его вблизи от места инъекции, что обеспечивает лучшее взаимодействие с представляющими антиген клетками. Минеральные адьюванты стимулируют, в основном, Th₂ иммунный ответ.

В отечественных вакцинах Гриппол (против гриппа) и Геп-А-ин ВАК-ПОЛ (против гепатита А) используется полиоксидоний, который позволяют индуцировать Т-независимый ответ, что обеспечивает высокий уровень ответа на вакцинацию, даже у лиц с генетически предре-

деленным низким иммунным ответом.

Механизм действия адъювантов сводится к:

- а) созданию «депо» антигена в месте введения вакцин, в результате чего пролонгируется действие антигена, и он длительно действует на иммунную систему;
- б) воспалительной реакции, активирующей иммунокомпетентные клетки;
- в) активации процесса захвата антигена и его переработки фагоцитирующими клетками.

Адъюванты повышают иммуногенность вакцин в десятки раз и более, особенно молекулярных белковых антигенов, например анатоксинов, которые без адъювантов быстро резорбируются и расщепляются ферментами организма, в связи с чем, обладают кратковременным действием.

Рекомбинантные вакцины

Рекомбинантные вакцины – это препараты, полученные биосинтезом при культивировании рекомбинантных штаммов бактерий и вирусов. Потенциальным преимуществом этих вакцин является использование только тех антигенов, которые необходимы для формирования иммунитета. К достоинствам генно-инженерных вакцин следует также отнести относительную дешевизну, безопасную технологию приготовления. В ряде случаев, когда возбудитель инфекции не может быть культивирован в необходимых количествах, генно-инженерный подход является единственно приемлемым.

Общий принцип создания генно-инженерных вакцин состоит в том, что ген или гены, кодирующие протективные антигены возбудителя «встраиваются» в геном вирусов, бактерий или эукариотов таким образом, чтобы не нарушалась их биологическая активность. При этом наряду с антигенами хозяина нарабатывается и необходимый для получения вакцины протективный антиген. Получены рекомбинантные штаммы кишечной палочки, вируса осповакцины, дрожжевых клеток и других микробов со встроенными в их геном генами антигенов разнообразных возбудителей.

В настоящее время разрабатываются два вида генно-инженерных вакцин – субъединичные (химические, инактивированные) вакцины и живые генно-инженерные вакцины. Эффективность субъединичных вакцин объясняется тем, что иммунный ответ организма на ряд вирусных инфекций часто обусловлен одним или несколькими поверхностными протективными антигенами вируса. Примером такой вакцины служит вакцина против гепатита В, состоящая из чистого HBs-антигена, полученного генно-инженерным путем (в геном дрожжевой клетки был встроен ген HBs-антигена и клетка получила способность его продуцировать).

В качестве основы живой генно-инженерной вакцины используют хорошо изученный аттенуированный ДНК-содержащий вирус, в геном которого встраивается ген, кодирующий про-

тективный антиген другого вируса. При этом важно, чтобы инфекционность исходного вируса-вектора не нарушалась и полученный рекомбинант обладал способностью индуцировать в организме привитого наряду с собственными антигенами, антиген, кодируемый искусственно встроенным геном. Вирус-вектор должен активно размножаться в организме привитых, а вакцинный процесс обеспечивать прочный иммунитет по отношению к вирусу, против которого создается рекомбинантная вакцина.

Особое место среди вирусов, которые могут быть использованы в качестве вектора для конструирования живых генно-инженерных вакцин, принадлежит вирусу осповакцины. Вирус осповакцины – крупный ДНК-содержащий вирус, размножающийся в цитоплазме зараженных клеток. Он имеет большой геном, хорошо изучен и прошел длительную практическую апробацию. Вирус осповакцины является излюбленной моделью для получения рекомбинантных штаммов различных вирусов.

Ведутся активные исследования по получению генно-инженерных вакцин против бактериальных инфекций. Используя авирулентные штаммы бактерий можно получить, например, многофункциональные вакцины. Теоретически возможно получение на такой основе единой вакцины против большинства диарейных заболеваний.

Уже имеются рекомбинантные штаммы, продуцирующие антигены вирусов кори, полиомиелита, гриппа, бешенства, гепатитов А и В, ВИЧ, антигены бактерий бруцеллеза, туляремии, сифилиса, антигены простейших (плазмодия малярии) и др. При культивировании таких рекомбинантных штаммов они в соответствии с заданной генетической программой синтезируют антигены возбудителей, которые затем выделяют из культуральной жидкости и на их основе конструируют молекулярные вакцины.

Вакцины будущего

Синтетические пептидные вакцины. Если известна химическая структура природного специфического протективного антигена можно получить вакцины методом химического синтеза. В настоящее время успехи белковой химии позволяют химически синтезировать короткие пептиды, в том числе антигенные детерминанты, которые могут служить основой для конструирования вакцинных и диагностических препаратов, а также полусинтетических вакцин. *Полусинтетические вакцины* представляют собой сложный комплекс, состоящий из антигена или его детерминанты, носителя в виде высокомолекулярного полимера (типа винилпирролидона) и адьюванта. В настоящее время такие полусинтетические экспериментальные вакцины получены против гриппа, чумы, туляремии.

ДНК-вакцины получают 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 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. На животных изучены вакцины из ДНК вирусов ВИЧ, гриппа, бешенства, лимфоцитарного хориоменингита, гепатитов В и С, простого герпеса, папилломы, а также возбудителей малярии, лейшманиоза, туберкулеза.

Растительные вакцины – вакцины, разработанные на основе трансгенных растений. Структурный ген, кодирующий вирусный или бактериальный антиген при помощи растительного вектора встраивается в ядерную хромосому растительной клетки. Полученное таким путем трансгенное растение содержит инфекционный антиген и при использовании в пищу происходит естественная оральная иммунизация.

Ассоциированные вакцины

Организм способен формировать полноценный иммунитет при одновременном введении нескольких антигенов. Это послужило основанием для создания единых комплексных, так называемых ассоциированных вакцин для одновременной иммунизации против нескольких инфекций. Принципы конструирования ассоциированных вакцин сводятся к определению совместимости разнородных антигенов в едином препарате вакцины, соотношения дозировок антигенов, входящих в препарат, их влияния на процессы формирования иммунитета и реактогенность вакцины.

Ассоциированные вакцины широко применяют в практике для иммунизации против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС — адсорбированная на гидроокиси алюминия убитая корпускулярная коклюшная вакцина в ассоциации с дифтерийным и столбнячным анатоксином), против полиомиелита (живая вакцина, составленная из трех аттенуированных штаммов вируса I, II и III типов). За рубежом выпускают также ассоциированные вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита (тетракок); против кори, паротита и краснухи (MMR); АКДС-вакцину с полисахаридной вакциной *Haemophilus influenzae B*, вакцину против гепатитов А и В, вакцину против гепатита В и *Haemophilus influenzae B* и др. Возможна также комбинированная иммунизация, т.е. одновременное раздельное введение в организм нескольких несовместимых в одном препарате моновакцин, например чумной и оспенной вакцины.

Применение ассоциированных вакцин значительно упростило схемы вакцинации и практическую реализацию календаря прививок при проведении массовой иммунопрофилактики.

Лечебные вакцины

Лечебные вакцины применяются для лечения рецидивирующих, хронических форм заболевания и при безуспешной антибиотикотерапии бруцеллеза, гонореи, простого герпеса. Лечебные вакцины из условно-патогенных микроорганизмов являются одним из средств терапии хронических гнойно-воспалительных заболеваний.

Кроме лекарственной устойчивости возбудителя факторами, способствующими хронизации заболевания, могут быть: экранизация поступления антигена в лимфоидную систему и общую циркуляцию; поступление неиммуногенных микробных продуктов; недоступность очага воспаления для клеток иммунной системы; недостаточность иммунных механизмов защиты. При введении лечебных вакцин происходит стимуляция неспецифического и специфического иммунитета, наблюдается нормализация или увеличение числа и функциональной активности субпопуляций Т-, В-клеток, фагоцитов, повышается уровень общих и специфических иммуноглобулинов. Вероятно, решающими факторами в действии лечебных вакцин являются стимуляция функции вспомогательных клеток (макрофагов, дендритных клеток, клеток Лангерганса и др), усиление процессов фагоцитоза, процессинга, презентации антигена и секреции цитокинов.

Идеальным препаратом для иммунотерапии инфекционных заболеваний является *аутовакцина*, приготовленная из штамма возбудителя, выделенного у данного пациента. Трудоемкость получения таких вакцин, а главное необходимость проведения многочисленных контролей, делает такое производство нерентабельным и препятствует развитию этого направления.

Перечень вакцин, применяемых для лечения инфекционных заболеваний:

1. Бруцеллезная вакцина (жидкая).
2. Герпетическая вакцина (сухая и жидкая).
3. Гонококковая вакцина (жидкая).
4. Поликомпонентная вакцина из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (сухая).
5. Протейная вакцина (сухая).
6. Стафилококковый анатоксин (жидкий).
7. Стафилококковая вакцина-антифагин (жидкая).
8. Стафилококковые вакцины (сухая и жидкая).

Эффективность вакцин

Эффективность вакцин зависит от того, насколько они способны:

- активировать клетки, представляющие антиген;
- активировать Т- и В-клетки, образовывать большое количество клеток памяти;
- генерировать Т-хелперы и Т-цитотоксические клетки к нескольким эпитопам антигена;
- обеспечивать длительное сохранение антигенов в лимфоидной ткани, откуда пополняется пул В-клеток памяти.

Лучше всего удовлетворяют этим критериям живые вирусные вакцины: антитела, образовавшиеся после вакцинации, при последующем заражении настолько уменьшают инфекционную нагрузку, что цитотоксические Т-клетки, реагирующие на многие эпитопы, успешно справляются с инфекцией. Быстрое нарастание уровня антител в ответ, например, на коревую вакцину, позволяет использовать активную иммунизацию и для постэкспозиционной профилактики.

Полисахаридные вакцины (пневмококковая, гемофильная) приводят к формированию антикапсульных опсонизирующих антител, однако они плохо вырабатываются у детей до 2 лет, так как у них они не вызывают Т-клеточный ответ из-за неспособности макрофагов представлять полисахаридные антигены. В этих случаях полисахариды конъюгируют с белковым носителем (дифтерийный или столбнячный анатоксин), получая полноценный иммунный ответ на вакцинацию даже у грудных детей, так как данный комплекс способен активировать Т-клетки.

Анатоксины – растворимые белковые антигены, вызывают образование антитоксических (нейтрализующих) антител. В отличие от них вакцины, состоящие из убитых бактерий, вызывают появление нескольких типов антител, в том числе опсонин, способствующих фагоцитозу возбудителя.

Вакцина БЦЖ вызывает формирование клеточного иммунитета с появлением реакции гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин, тогда как антитела не играют заметной роли в выработке невосприимчивости.

Некоторые живые вакцины (оральная полиомиелитная, интраназальная гриппозная) вызывают развитие как гуморального, так и местного иммунитета. Продукция секреторных IgA-антител обеспечивает эффективный местный иммунитет, который предупреждает проникновение вируса в эпителиальные клетки слизистой во входных воротах инфекции. Бесклеточная коклюшная вакцина за счет присутствия в ее составе филаментозного гемагглютинина вызывает образование антител, препятствующих адгезии коклюшных бактерий на клетках эпителия дыхательных путей.

Производство вакцин и их контроль

Вакцины производятся на специализированных предприятиях. Технология и условия производства, качество вакцин определяются производственными регламентами, техническими условиями, наставлениями и инструкциями, утвержденными официальными государственными органами. Каждая серия вакцины проходит контроль на производстве и выборочно контролируется в Государственном контрольном институте медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича.

Способность вакцин вызывать состояние невосприимчивости проверяют биологическим (заражают патогенными микробами предварительно иммунизированных лабораторных животных) и эпидемиологическим (отслеживая заболеваемость среди иммунизированных лиц) способами.

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.

Общие требования касаются, прежде всего, безопасности и специфической активности вакцин. Для обеспечения безопасности вакцин должны быть изучены 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 является 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 единице объема, 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.

Лекарственные формы вакцин и способы их введения

Вакцины могут быть жидкими, сорбированными, сухими, таблетированными, в виде дра-

же и капсул. Большинство вакцин вводят в организм парентерально, т.е. инъекционным способом: подкожно, внутримышечно, накожно скарификацией (т.е. через поврежденную кожу), внутривожно. В таких случаях применяют жидкие и разведенные сухие вакцины.

Внутримышечное введение вакцин (верхний наружный квадрант ягодичной мышцы, передне-наружная область бедра, дельтовидная мышца) является основным способом иммунизации сорбированными препаратами.

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.

Внутривожный метод применяется для введения БЦЖ вакцины. Вакцину вводят в область наружной поверхности плеча. Вакцину вводят под давлением до появления «лимонной корочки». При неправильном введении вакцины БЦЖ существует опасность образования холодного абсцесса.

Накожный способ вакцинации, широко применяемый в свое время для профилактики оспы, используется для иммунизации живыми вакцинами против особо опасных инфекций (чума, туляремия, сибирская язва, бруцеллез, лихорадка Ку).

Парентеральные способы имеют ряд недостатков, таких как болезненность в момент прививки, местные реакции, возможность передачи «шприцевых» инфекций (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, сифилис, малярия), возможность гнойно-воспалительных осложнений. Преимуществом перед инъекционными методами обладает *непарентеральная вакцинация*, т.е. введение препаратов через физиологические пути – прежде всего ЖКТ и дыхательные пути. Эти способы не требуют преднамеренного нарушения кожных и слизистых барьеров, не таят в себе угрозы передачи «шприцевых» инфекций и безболезненны.

Пероральный, аэрозольный и безыгольный методы относятся к массовым способам вакцинации.

Безыгольный способ имеет те же недостатки, что и парентеральные пути введения вакцин. Тем не менее, он отличается большой производительностью (до 1200 человек в 1 ч). Способ основан на введении жидких вакцин через кожу (можно внутривожно, подкожно, внутримышечно) в виде струи под большим давлением, которое создается в приборе. Сконструировано несколько типов безыгольных инъекторов, в которых давление струи жидкости (вакцины) создается или сжатым воздухом, гидравлической системой, или механической пружиной.

Обязательно строго соблюдать способ и место введения вакцинного препарата. Необходимо помнить, что концентрация микробных клеток в вакцине для накожного применения значительно превышает таковую при его подкожном введении, в связи с этим препарат для накожного приме-

нения категорически запрещается вводить подкожно, так как это может привести к развитию токсико-аллергического шока.

Схема применения вакцин

Вакцинацию проводят однократным или многократным введением вакцины. Живые вакцины, как правило, применяют однократно, убитые — многократно. Различают первичную иммунизацию и ревакцинацию (повторное введение вакцины). При *первичной вакцинации* создаются граунд-иммунитет и повышенная способность реагировать на антиген (иммунореактивность, иммунологическая память), в результате чего при повторном введении вакцины организм более активно и быстро отвечает на антиген. Ревакцинации обеспечивают длительное поддержание иммунитета на защитном уровне.

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней проводится в рамках плановых прививок и прививок по эпидемическим показаниям. Плановые прививки можно подразделить на две группы.

К первой группе относятся вакцинации, проводимые во всех регионах страны в рамках календаря прививок. В календарь профилактических прививок России включена вакцинация против гепатита В, туберкулеза, полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка, кори, паротита и краснухи. В календаре указаны схемы и сроки прививок с момента рождения и в определенные периоды жизни каждого человека (табл. 8).

Таблица 8

Календарь профилактической вакцинации в России

(Приказ МЗ РФ №229 от 27.06.2001 г. «О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям»)

| Наименование вакцины | Сроки вакцинации |
|---|---|
| Рекомбинантная вакцина против гепатита В | Новорожденные в первые 12 ч жизни; 1 мес жизни; 6 мес. В 13 лет – раннее не привитые. |
| Параэнтеральная туберкулезная вакцина (БЦЖ) | 3-7 день жизни; в 7 и 14 лет при «отрицательной» реакции Манту |
| АКДС | 3 мес; 4,5 мес; 6 мес; 18 мес; 7 лет – АДС-М; 14 лет – АДС-М; каждые 10 лет – АДС-М или АД-М. |
| Оральная живая полиомиелитная вакцина | 3 мес; 4,5 мес; 6 мес; 18 мес; 20 мес; 14 лет. |
| Живая коревая вакцина | 12 мес; 6 лет. |
| Живая паротитная вакцина | 12 мес; 6 лет. |
| Живая вакцина против краснухи | 12 мес; 6 лет, 13 лет (девочки). |

Ко второй группе относятся прививки, проводимые населению, проживающему на территориях, эндемичных по природно-очаговым и зоонозным инфекциям, группам с высоким риском заражения (профессиональным, социальным и др.), а также лицам, представляющим опасность для окружающих в случае заболевания. К этой группе плановых прививок относится вак-

цинация против гриппа, клещевого и японского энцефалитов, гепатита В (взрослые), гепатита А, бешенства, желтой лихорадки, бруцеллеза, туляремии, сибирской язвы, чумы, холеры, лептоспироза, брюшного тифа, менингококковой инфекции, риккетсиозов (табл. 9).

Таблица 9

Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям
(Приказ МЗ РФ №229 от 27.06.2001 г. «О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям»)

| Название заболевания | Контингент населения, подлежащий прививкам | Возраст | Ревакцинация |
|----------------------|---|---|----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Туляремия | Население, проживающее на энзоотичных 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 работы; – по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии. | С 7 лет (с 14 лет в очагах полевого типа) | Каждые 5 лет |
| Бруцеллез | Лица, выполняющие следующие работы: – в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу – животноводы, ветеринарные работники, зоотехники; – по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов. Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллеза. | С 18 лет | Через 1 год |
| Сибирская язва | Лица, выполняющие следующие работы на энзоотичных по сибирской язве территориях: – сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные; – по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции; – по убою скота, больного сибирской язвой, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя сибирской язвы. | С 14 лет | Через 1 год |
| Бешенство | Лица, выполняющие работы по отлову и содержанию безнадзорных животных. Ветеринары, охотники, лесники, работники боен, таксидермисты. Лица, работающие с «уличным» вирусом бешенства. | С 16 лет | Через 1 год, далее каждые 3 года |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------|
| Лептоспироз | 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 мясопродуктов; – по отлову и содержанию безнадзорных животных. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза. | С 7 лет | Через 1 год |
| Клещевой энцефалит | Население, проживающее на энзоотичных территориях по клещевому энцефалиту, а также прибывшие на эту территорию лица, выполняющие следующие работы: – сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные работы; – по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита | С 4 лет | Через 1 год на протяжении 3 лет |
| Лихорадка Ку | Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота лихорадкой Ку. Лица, выполняющие работы по заготовке и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных территориях по лихорадке Ку. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лихорадки Ку. | С 14 лет | Через 1 год |
| Желтая лихорадка | Лица, выезжающие за рубеж в эндемичные районы по желтой лихорадке. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки. | С 9 мес | Через 10 лет |
| Брюшной тиф | Население, проживающее на территориях с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом. Население, проживающее на территориях при хронических водных эпидемиях брюшного тифа. Лица, занятые обслуживанием канализационных учреждений, оборудования, сетей. Выезжающие в гиперэндемичные по брюшному тифу регионы и страны, а также контингенты в очагах по эпидпоказаниям. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя брюшного тифа. | С 3 лет в зависимости от вида вакцины | Через 3 года |
| Дифтерия | Контактные в очагах дифтерии, ранее не привитые и не болевшие. | С 3 мес | |
| Эпидемический паротит | Контактные в очагах эпидемического паротита, ранее не привитые и не болевшие. | С 1 года | |

Продолжение табл. 9

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------|---|------------------|--------------|
| Менинго-кокковая инфекция | <p>Дети старше 2 лет жизни, подростки, взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогрупп А или С.</p> <p>Лица повышенного риска заражения (дети из ДДУ, учащиеся 1-2 классов школ, подростки из организованных коллективах, объединенные проживанием в общежитиях, дети из семейных общежитий, размещенных в неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях) при увеличении заболеваемости в 2 раза по сравнению с предыдущим годом.</p> | С 1 года | Через 3 года |
| Холера | <p>Лица, выезжающие в неблагоприятные по холере страны (по согласованию с Департаментом Госсанэпиднадзора Минздрава России).</p> <p>Население пограничных районов России в случае возникновения неблагоприятной по холере эпидобстановки на сопредельной территории (по решению Департамента Госсанэпиднадзора Минздрава России)</p> | С 2 лет | Через 6 мес |
| Вирусный гепатит А | <p>Дети, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А.</p> <p>Медицинские работники, воспитатели и персонал ДДУ. Работники сферы обслуживания, прежде всего занятые в организациях общественного питания. Работники по обслуживанию канализационных сооружений, оборудования и сетей. Выезжающие в гиперэндемичные по гепатиту А регионы, страны, а также контактными в очагах по эпидпоказаниям.</p> | С 3 лет | |
| Вирусный гепатит В | <p>Дети и взрослые, ранее не привитые, в семьях которых есть носители HBsAg или больной хроническим гепатитом В.</p> <p>Дети домов ребенка, детских домов и интернатов.</p> <p>Дети и взрослые, регулярно получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе и онкогематологические больные.</p> <p>Лица, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом гепатита В.</p> <p>Медицинские работники, имеющие контакт с кровью больных.</p> <p>Лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови.</p> <p>Студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских заведений (в первую очередь выпускники).</p> <p>Лица, употребляющие наркотики инъекционным путем.</p> | В любом возрасте | |
| Грипп | Лица старше 60 лет, страдающие хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющие ОРЗ, дети дошкольного возраста, школьники, медицинские работники, работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений. | С 6 мес | Ежегодно |
| Корь | Контактные в очагах кори, не привитые и не болевшие. | С 1 года | |

Прививки по эпидемическим (экстренным) показаниям проводят в случае возникновения неблагоприятной эпидемиологической ситуации, а также в случае контакта восприимчивого (непривитого) лица с источником инфекции. К первой группе могут быть отнесены прививки против гриппа, менингококковой инфекции, особо опасных инфекций. Ко второй – прививки в очагах, а также экстренная профилактика столбняка, антирабические прививки.

Условия хранения и транспортировки вакцин

Правила хранения, и транспортировки вакцин определены соответствующими инструкциями и являются обязательным условием для сохранения показателей качества препаратов.

Особое значение имеет соблюдение температурного режима в процессе транспортировки, складирования и хранения. Хранение препаратов при повышенной температуре приводит к уменьшению количества жизнеспособных микробных клеток или вирусных частиц в живых вакцинах вплоть до их полного исчезновения, а также к десорбции анатоксинов и микроорганизмов в сорбированных препаратах. Все это сказывается на эффективности вакцин. Категорически не допускается замораживание адсорбированных препаратов, которое может привести к десорбции антигенов и снижению иммуногенности. Нарушение температурного режима хранения ряда препаратов не только сопровождается снижением их эффективности, но может привести к повышению реактогенности.

Транспортировка и хранение вакцин должны проводиться при соблюдении специальной схемы «холодовой цепи» – бесперебойно функционирующей системы, обеспечивающей оптимальный температурный режим хранения и транспортирования вакцин на всех этапах их следования от предприятия-изготовителя до вакцинируемого. Оптимальной для хранения и транспортирования большинства вакцин является температура в пределах 2-8°C. В случае необходимости длительного хранения живых вакцин (против кори, паротита, полиомиелита) рекомендуется их содержание в замороженном виде при температуре минус 20°C.

Перед использованием вакцинных препаратов необходимо проверить состояние флаконов или ампул и физические свойства препаратов (цвет, прозрачность).

Общие правила проведения прививок

С целью выявления противопоказаний врач в день прививки проводит опрос родителей и осмотр ребенка (взрослого) с обязательной термометрией. При необходимости перед прививкой проводят соответствующие лабораторные исследования. Прививки должны осуществляться медицинским персоналом, прошедшим специальную подготовку по вакцинопрофилактике. Прививки должны проводиться в специально выделенном для этой цели помещении (прививочные, медицинские кабинеты и др.). Типовое оснащение прививочного кабинета должно включать

оборудование для хранения препаратов и инструментария, а также обязательные медикаменты (этиловый спирт, нашатырный спирт, средства противошоковой терапии, сердечные препараты и др.).

При проведении вакцинации должны быть соблюдены все правила асептики, антисептики. Введение вакцинного препарата осуществляется строго по инструкции. После проведения прививки необходимо сделать запись в «Сертификате о профилактических прививках» с указанием серии введенного препарата. Необходимо информировать привитого (его родителей) о возможных реакциях на прививку и доврачебной помощи при них. Наблюдение за привитым осуществляют в течение срока, определенного Инструкцией по применению препарата.

Все неиспользованные серии препаратов с истекшим сроком годности, а также не подлежащие применению по другим причинам, следует направлять на уничтожение в районный (городской) центр госсанэпиднадзора.

Поствакцинальные осложнения

Любая вакцина, прежде чем ее рекомендуют применять в практике, проходит всесторонние доклинические испытания на животных в биотестах (на безвредность, токсичность, аллергенность, онкогенность, тератогенность, реактогенность и иммуногенность), две стадии клинических испытаний на ограниченных группах людей, а затем в широком эпидемиологическом опыте. Только после оценки по комплексу показателей иммунологической эффективности, безвредности и реактогенности вакцина решением государственных органов принимается для использования в практике. Тем не менее, при введении вакцинных препаратов возможны разнообразные реакции.

Введение в организм ребенка или взрослого, как живых, так и инактивированных вакцин приводит к развитию вакцинального процесса, нередко сопровождающегося стереотипными клиническими проявлениями, протекающими в виде общих (повышение температуры тела, недомогание, головная боль и др.) и местных (гиперемия, болезненность инфильтрат на месте введения вакцины) реакций. Эти реакции не представляют опасности для здоровья человека и называются вакцинальными, частота и интенсивность их характеризует реактогенность вакцины и регламентированы инструкциями для каждого препарата.

Значительно реже прививки являются причиной развития поствакцинальных осложнений, к которым относятся клинические расстройства, вызванные вакцинацией, отличающиеся по своему характеру, частоте, тяжести течения, а в ряде случаев и по патогенезу от вакцинальных реакций, с постоянством развивающиеся после введения конкретного препарата. Все случаи поствакцинальных осложнений можно разделить на несколько групп.

Осложнения, связанные с нарушением техники вакцинации, немногочисленны. Нарушение стерильности приводит к развитию нагноений в месте введения. Поверхностное подкожное введение адсорбированных вакцин может привести к образованию асептических инфильтратов. Введение вакцины БЦЖ подкожно обычно ведет к развитию абсцесса и лимфаденитов.

Осложнения, связанные с введением повышенной дозы препарата, могут явиться причиной тяжелых токсикоаллергических реакций вплоть до летального исхода. При увеличении дозы бактериальных вакцин (за исключением БЦЖ) в 2 и более раз рекомендуется парентеральное введение антигистаминного препарата и назначение парацетамола, а при ухудшении состояния пероральное или парентеральное введение преднизолона. В случае увеличения дозы живой бактериальной вакцины следует также назначить введение соответствующего антибиотика в течение 3 дней.

Осложнения, связанные с нарушением режима хранения. При нарушении температурного режима при хранении и транспортировке вакцин возможно изменение их физических и биологических свойств и возникновение аллергических осложнений (адсорбированные вакцины и анатоксины).

Осложнения, связанные с повышенной чувствительностью привитого к введенному препарату. Данная группа осложнений представляет наибольшую опасность, поскольку прогнозировать их развитие в большинстве случаев не возможно. В зависимости от вида вакцинного препарата патогенез этой группы осложнений может быть обусловлен: токсическим действием препарата (инактивированные вакцины), вакцинным инфекционным процессом (живые вакцины), сенсibilизацией, аутосенсibilизацией, реверсией вирулентных (живые вакцины) или токсигенных (анатоксины) свойств.

На практике часто имеет место сочетание механизмов развития поствакцинальной патологии. В ряде случаев их развитие обуславливает не препарат как таковой, а примеси, попадающие или вносимые в него в процессе производства (антибиотики, белки субстрата культивирования, следовое количество белка гетерологичной сыворотки – живые вирусные вакцины; консервант – некоторые инактивированные вакцины). Кроме того, вакцинация может провоцировать проявление вялотекущего или латентного инфекционного процесса и/или утяжелять течение интеркуррентных инфекций или явиться стимулом к первому проявлению неинфекционного заболевания. Поэтому диагноз поствакцинального осложнения, в первую очередь протекающего с неврологической симптоматикой и интоксикацией, требует тщательного дифференциального диагноза. И только в том случае, когда все другие заболевания будут исключены, врач вправе поставить диагноз поствакцинального осложнения.

Говоря о поствакцинальных осложнениях, необходимо всегда иметь в виду, что польза, приносимая вакцинацией, на много превышает ее отрицательное воздействие.

Противопоказания к вакцинации

Противопоказания к вакцинации предусмотрены инструкциями и обязательно учитываются при проведении вакцинации. К ним, прежде всего, относятся острые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, дыхательной и нервной систем, некоторые хронические болезни, иммунодефициты, выраженные явления аллергии и др. Перечень противопоказаний изложен в инструкциях, прилагаемых к каждой вакцине.

Противопоказания к прививкам принято подразделять на постоянные (абсолютные) (табл. 10) и временные (относительные) (табл. 11). Противопоказания обусловлены с одной стороны тем, что вакцинация, проведенная при определенных патологических состояниях, может утяжелить течение основного заболевания, а с другой стороны тем, что то или иное заболевание может явиться фактором, предрасполагающим к развитию поствакцинальной патологии. Кроме того, в ряде случаев заболевание может явиться причиной неполноценного иммунного ответа на вакцинацию. Ложные противопоказания к вакцинации приведены в табл. 12.

Таблица 10

Постоянные противопоказания к препаратам календаря прививок*

(Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник, 1998)

| Состояние | Вакцина |
|---|--|
| Иммунодефицит первичный | БЦЖ, полиомиелитная живая, коревая, паротитная |
| ВИЧ-инфекция | БЦЖ, полиомиелитная живая |
| Злокачественные болезни крови, новообразования | БЦЖ, АКДС, полиомиелитная живая, коревая, паротитная |
| Тяжелые реакции или осложнения на предыдущую прививку данной вакциной | Все вакцины |
| Прогрессирующая неврологическая патология; судороги в анамнезе | АКДС** |
| Тяжелые формы аллергических заболеваний (анафилактический шок, рецидивирующий отек Квинке, полиморфная экссудативная эритема, сывороточная болезнь) | АКДС** |
| Аллергические реакции на аминокликозиды | Коревая, паротитная |
| Анафилаксия на гетерологичный белок сыворотки крупнорогатого скота (следовое количество которой может содержаться в препарате) | Коревая, паротитная |

* Постоянные противопоказания к применению других вакцин приведены в главах, посвященных отдельным препаратам.

** Возможно проведение прививок АДС-анатоксином.

Таблица 11

Относительные (временные) противопоказания к вакцинации
(Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты. Аллергены.
Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник, 1998)

| Нозологические формы | Вакцина | Сроки возможной вакцинации |
|---|---------------------|--|
| Острые заболевания | Все вакцины | Через 2 нед. В отдельных случаях врач может укоротить интервал до 1 нед. (ринит, назофарингит) или удлинить его в случае тяжелых заболеваний до 4-6 нед. |
| Обострение хронических заболеваний | Все вакцины | При достижении полной или частичной ремиссии (через 2-4 нед) |
| Недоношенность (масса тела менее 2000 г), внутриутробные инфекции, гемолитическая болезнь новорожденных, кожные заболевания | БЦЖ | Дети, непривитые в период новорожденности. Получают вакцину после выздоровления. Если с момента выписки из родильного дома прошло более 2 мес то перед прививкой проводят пробу Манту, при этом вакцинацию проводят только туберкулинонегативным детям |
| Введение иммуноглобулинов человека, плазмы, крови | Коревая, паротитная | Через 3-6 мес после введения препарата (в зависимости от дозы) |
| Иммуносупрессивная терапия | Коревая, паротитная | Через 6 мес после окончания курса (при отсутствии других противопоказаний) |

Таблица 12

Ложные противопоказания к вакцинации
(состояния, не являющиеся противопоказаниями к прививкам)
(Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты. Аллергены.
Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник, 1998)

| Состояние | Анамнестические указания на |
|---|---------------------------------------|
| Недоношенность | Недоношенность |
| Недостаточность питания | Перинатальную энцефалопатию |
| Дисбактериоз | Желтуху новорожденных |
| Перинатальная энцефалопатия | Сепсис новорожденного |
| Стабильные неврологические поражения | Аллергию у родственников |
| Аллергия, астма, экзема и др. atopические проявления (поллиноз, «заложенный нос») | Эпилепсию у родственников |
| Врожденные пороки развития в компенсированном состоянии | Осложнения вакцинации у родственников |
| Хронические заболевания сердца, легких, почек, печени | |
| Местное лечение стероидами | Внезапную смерть ребенка в семье |
| Гомеопатическое лечение | |
| Поддерживающая терапия при хронических заболеваниях | |

1.4 Получение и применение лечебных и профилактических сывороточных препаратов

Для лечения и экстренной профилактики инфекционных заболеваний используются иммунные сыворотки и иммуноглобулины (извлекаемые из сывороток специфические активные

фракции) – препараты, которые содержат антитела и используются для создания пассивного иммунитета в наиболее короткие сроки. После внутримышечного и подкожного введений состояние невосприимчивости наступает по мере всасывания препарата из места инъекции, концентрация антител в крови достигает максимума через 12-24 ч после инъекции. В случае внутривенного введения сывороток иммунитет формируется практически сразу после инъекции.

Производство лечебно-профилактических препаратов представляет собой сложный процесс с длительной технологией. Существует два способа получения специфических сывороток: первый – гипериммунизация животных (гетерологичные сывороточные препараты); второй – вакцинация людей-доноров (гомологичные сывороточные препараты). Сывороточные препараты получают путем специальной обработки крови иммунизированных животных, а также сыворотки людей, вакцинированных соответствующим антигеном либо перенесших определенное инфекционное заболевание.

Гетерологичные сывороточные препараты

С целью получения лечебно-профилактических гетерологичных сывороточных препаратов в производственных условиях используют, в основном, крупных животных – лошадей, волков, быков, коров, мулов, в связи с тем, что от них можно получать большие количества крови. В практике сывороточного дела предпочитают применять лошадей как вид животных, обладающих высокой иммунологической реактивностью, от которых в сравнительно небольшой срок можно получить сыворотку, содержащую специфические антитела в достаточно высоком титре. Кроме того, они удобны в отношении технических манипуляций и ухода. Животные других видов применяются для того, чтобы изготовить сыворотку, которая дала бы возможность избежать явлений анафилаксии у лиц, получавших белки сыворотки лошади.

Отбор животных, применяемых для получения специфических сывороток, основывается на показателях общего состояния здоровья, их развития и роста, возраста, породы и других признаков, характеризующих состояние организма. Годны к эксплуатации лошади от 3 лет и выше. Животные подвергаются гипериммунизации, т.е. процессу длительного введения возрастающих доз антигена (цикл) с целью накопления в крови максимального количества антител и поддержания их на достаточном уровне в течение продолжительного времени. Схемы гипериммунизации обычно индивидуальны для каждой лошади-производителя. В период максимального нарастания титра специфических антител в крови животных осуществляют 2-3 кровопускания с интервалом в 2 суток. Кровь берут из расчета 1 литр на 50 кг веса лошади из яремной вены в стерильную бутылку, содержащую антикоагулянт для предотвращения свертывания. После кровопусканий животному предоставляют отдых 10-20 дней, а затем приступают к сле-

дующему циклу гипериммунизации. Обычно удается выполнить 20-40 циклов в процессе эксплуатации лошади на протяжении 2-3 лет. В зависимости от схемы иммунизации и вида применяемого антигена в организме лошади-продуцента раньше или позже наступает нарушение многих функций. Главной причиной отхода животных является амилоидное перерождение паренхиматозных органов, в основном, печени.

Полученная от лошадей-продуцентов плазма поступает в лабораторию для дальнейшей технической обработки. Плазма отделяется на сепараторах от форменных элементов крови и дефибринируется раствором хлористого кальция. Полученную сыворотку разливают в бутылки и консервируют хлороформом (0,5%), фенолом (0,5%), или хинозолом (0,025-0,05%).

Одним из путей уменьшения побочных реакций, а также повышения эффективности сывороточных препаратов является их очистка и концентрация, т.е. выделение иммунологически активных фракций сывороточных белков. В зависимости от специфичности антител (антитоксические, антибактериальные или противовирусные) они находятся в разных белковых фракциях иммунных сывороток. Антитоксические антитела располагаются в Т-фракции (псевдоглобулины) с электрофоретической подвижностью между гамма- и бета-глобулинами, а антибактериальные и противовирусные антитела в гаммаглобулиновой фракции. Соответственно этому для очистки антитоксических, антибактериальных и противовирусных сывороток применяются разные методы.

Очистка и концентрация антитоксических сывороток методом "Диаферм-3":

1. Сыворотка разводится до 3% белка дистиллированной водой и на каждый литр полученной жидкости добавляется 450 г сернокислого аммония $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$. Выпавшие в осадок глобулины отфильтровываются. Альбумины (раствор) выбрасываются. Осадок глобулинов подвергают диализу против проточной воды.

2. Для дальнейшей очистки псевдоглобулинов используют пепсин, т.к. он не разрушает альбумины, и денатурируют эуглобулины. Ферментолиз раствора глобулинов ведут при 23 С (1 ч при рН 3,2 и 1 ч при рН 4,2).

3. После ферментолиза к раствору глобулинов добавляют $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ из расчета 140 г на 1 л. Смесь прогревают при 58⁰С – 45 мин. Эуглобулин выпадает в осадок, его отфильтровывают и удаляют.

4. К фильтрату, содержащему псевдоглобулин (антитоксические антитела) добавляют $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ из расчета 200 г на 1 литр. Осадок иммунного псевдоглобулина отфильтровывают, прессуют, подвергают диализу против проточной воды.

5. Жидкость после диализа подкисляют HCl и добавляют к ней хлороформ в объеме 30% к объему раствора псевдоглобулина для освобождения антитоксина от остатков балластных белков. Хлороформ и выпавшие в осадок балластные белки удаляются.

6. Проводится стандартизация раствора псевдоглобулина (антитоксина), стерилизующая фильтрация, фасовка, контроль (стерильности, пирогенности, специфических свойств).

Содержание антитоксина в антитоксических сыворотках выражается в международных единицах (МЕ), принятых ВОЗ, что соответствует минимальному количеству препарата, нейтрализующему стандартную единицу токсина, выраженную в минимальных смертельных, некротических или реактивных дозах в зависимости от вида животного и токсина. Например, МЕ противостолбнячной сыворотки соответствует ее минимальному количеству, нейтрализующему 1000 минимальных смертельных доз (DLm) стандартного токсина для морской свинки массой 350 г; МЕ противоботулинического антитоксина – наименьшее количество сыворотки, нейтрализующее 10000 DLm токсина для мышей массой 20 г; МЕ стандартной противодифтерийной сыворотки соответствует ее минимальному количеству, нейтрализующему 100 DLm стандартного токсина для морской свинки массой 250 г.

Для некоторых антитоксических сывороток, не имеющих принятых международных стандартов, утверждены национальные стандарты, и их активность выражается в национальных единицах, которые называются антитоксическими (АЕ). Содержание МЕ (АЕ) в 1 мл называется ее титром.

Надосадочную жидкость после 5 стадии подвергают стандартизации. Количество белка в препарате доводится до 10%, pH – 7,0; содержание NaCl – 0,85%. Раствор препарата подвергают стерилизующей фильтрации, а затем проводят фасовку и контроль. В препаратах иммуноглобулинов IgG является основным компонентом (до 97%), IgA и IgM входят в препарат в малых количествах. Выпускаются также препараты иммуноглобулинов (IgG), обогащенные IgM и IgA. Активность иммуноглобулинов (препарата) выражается в титре специфических антител, определяемых одной из серологических реакций и указывается в наставлении по применению препарата.

Гомологичные сывороточные препараты из крови доноров

Имуноглобулины, получаемы из крови людей (доноров-добровольцев), специально иммунизированных против того или иного возбудителя (его токсинов), выгодно отличаются от сывороточных препаратов животного происхождения тем, что, не являясь для организма человека гетерологичными, практически не реактогенны. При введении таких препаратов пациенту антитела циркулируют в организме более длительное время, чем иммуноглобулины гетероло-

гичных препаратов, обеспечивая пассивный иммунитет (лечебный эффект) в течение 4-5 недель. Из собранной донорской крови (не менее 1000 чел.) готовят препараты (табл. 13).

В настоящее время применяют донорские сыворотки, очищенные концентрированные с использованием спиртового метода осаждения (противостолбнячная, противоботулиническая), и донорские иммуноглобулины (антистафилококковый, противогриппозный, против клещевого энцефалита), а также иммуноглобулин человеческий нормальный, используемый для профилактики и лечения менингита, паротитов, кори, полиомиелита и др. инфекций.

Применение сывороточных препаратов

Гетерологичные сывороточные препараты нашли широкое применение для лечения и профилактики многих инфекционных заболеваний, особенно вызываемых токсинами бактерий и вирусами. Основная их ценность заключается в том, что индуцируемый ими пассивный иммунитет (лечебный эффект) наступает почти сразу же после введения. Своевременное раннее применение препарата может предотвратить развитие болезни, удлиняется инкубационный период, заболевание имеет более легкое течение, уменьшается летальность.

Таблица 13

Выделение иммуноглобулинов из антибактериальных (антивирусных) гипериммунных сывороток

| Цель стадии | Исходный материал | Условия | Осадок | Надосадочная жидкость |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---|--|
| Осаждение γ -глобулинов | Иммунная сыворотка | Спирт 26%-й, рН 7,2-7,3 -5-6) °С | γ -глобулин, примеси β -глобулина | Альбумин, часть β -глобулина, α -глобулин |
| Повторное осаждение γ -глобулина | Осадок 1-й стадии растворяют | Спирт 26%-й, рН-7,0 -5-6 °С | γ -глобулин, примеси β -глобулина | Остатки альбумина |
| Удаление β -глобулинов | Осадок 2-й стадии растворяют | Спирт 13%,-й рН-5,0 -3° С | β -глобулин, часть α -глобулина, липоиды | γ -глобулин |
| Дополнительная очистка γ -глобулина | Надосадочная жидкость 3-й стадии | Спирт 26%-й, рН-7,0 -5 °С | γ -глобулин | Остатки примесей |
| Дополнительная очистка γ -глобулина | Осадок 4-й стадии растворяют | Спирт 13%,-й, рН-5,0, -3 °С | β -глобулины, липоиды | γ -глобулин |

Существенным недостатком серотерапии и серопротекции инфекционных болезней при использовании гетерологичных сывороточных препаратов является малая продолжительность пассивного иммунитета, создаваемого однократным их введением и сенсибилизация организма к чужеродному белку. Длительность действия гетерологичных сывороточных препара-

тов зависит от вида животного, от которого получена сыворотка, и обычно она составляет 10-14 дней. Повторное введение этого же сывороточного препарата приводит к более быстрому исчезновению пассивного иммунитета, т.к. первое введение чужеродного глобулина (гетерологичных антител) ведет к образованию антиглобулинов (антиантител, антител второго порядка). Образование антител в ответ на введение гетерологичного глобулина лежит в основе сенсibilизации организма к чужеродному белку. Как указывают исследователи, к глобулинам сыворотки лошади, основного вида животных, применяемых для производства гетерологичных сывороточных препаратов, в России сенсibilизировано 10 % населения. В связи с этим повторное введение сывороточных препаратов может сопровождаться аллергическими явлениями (анафилактические реакции, анафилактический шок). Введение сенсibilизирующей дозы антигена (чужеродного белка) индуцирует образование специфических антител, относящихся к классам IgG и IgE, которые фиксируются на мембране тканевых базофилов (тучных клеток). Попадая повторно в организм, специфический антиген вступает в иммунную реакцию с антителами, фиксированными на клетках-мишенях (тучных клетках), следствием чего являются активация клеточных протеаз, дегрануляция тканевых базофилов и высвобождение биологически активных веществ (гистамина, МРС-А, серотонина и др.), вызывающих сокращение гладкомышечной мускулатуры, увеличение проницаемости сосудов, гиперсекрецию и др. Состояние больного осложняется бронхоспазмом, кожными высыпаниями, отеком слизистых оболочек гортани и полости носа, сосудистым коллапсом. Нарастание указанных явлений может привести к анафилактическому шоку. Анафилактические реакции могут развиваться в течение нескольких минут после введения антигена, реже – через несколько часов.

Для выявления чувствительности пациента к лошадиному белку ставят внутрикожную пробу с разведенной 1: 100 лошадиной сывороткой, которую специально изготавливают с этой целью (разведенная 1: 100 лошадиная сыворотка для внутрикожной пробы). Внутрикожно в сгибательную поверхность предплечья вводят 0,1 мл разведенной сыворотки и наблюдают за реакцией в течение 20 минут. Проба считается отрицательной, если диаметр папулы не более 0,9 см и краснота вокруг нее ограничена. В этом случае неразведенный сывороточный препарат вводят подкожно в объеме 0,1 мл и при отсутствии реакции пациента через 30 мин внутримышечно инъецируют всю остальную дозу. Если диаметр папулы 1 см и более, а вокруг нее отмечается выраженная зона покраснения, с целью десенсibilизации вначале вводят подкожно разведенную сыворотку в дозах 0,5; 2,0 и 5,0 мл с 20-минутными перерывами, затем при отсутствии реакции инъецируют подкожно 0,1 мл неразведенной сыворотки и через 30 мин – всю дозу сыворотки.

Одновременно с началом десенсибилизации больному вводят средства противошоковой терапии. В случае появления симптомов анафилактического шока на одну из вышеуказанных доз последующие введения сыворотки проводят под наркозом. При введении гетерологичных сывороток всегда необходимо иметь наготове раствор адреналина 1:1000 или эфедрина.

При использовании сывороточных препаратов другого видового происхождения (волов, быков и др.) соответственно определяется чувствительность к белкам этого вида животного (например, разведенная 1:100 воловья сыворотка для внутрикожной пробы).

Максимальный объем препарата, вводимого в одно место, не должен превышать 10 мл. Больной, получивший сыворотку, должен находиться под наблюдением врача в течение часа.

Гомологичные иммуноглобулины и очищенные сыворотки практически ареактогенны. Однако, они содержат смесь молекул IgG, принадлежащих к различным аллотипическим вариантам и, поэтому, в результате введения препарата возможны явления изоиммунизации и образования антител – антигаммаглобулинов, а в случаях применения обогащенных IgM и IgA препаратов – появление изоантител и к ним. В связи с этим весьма редко, но все же могут возникать реакции анафилактического типа при повторных введениях гомологичных сывороточных препаратов.

Даже при первичном введении чужеродной сыворотки в больших дозах через 7-12 сут может развиваться сывороточная болезнь. В основе ее формирования лежит возникновение нерастворимых иммунных комплексов, образованных антигеном с преципитирующими антителами. Эти комплексы оседают в мелких кровеносных сосудах, повреждают их эндотелий, вызывая местные и общие тромбозы, нарушающие трофику тканей. Продромальный период заболевания характеризуется гиперемией кожных покровов, увеличением лимфатических узлов. В разгаре болезни наблюдаются кожные высыпания, лихорадка, острая эмфизема легких, артралгии, отеки слизистых оболочек, альбуминурия, лейкопения, увеличение СОЭ. Симптомы заболевания отмечаются в среднем 6-7 суток. Прогноз благоприятный. Перенесенное заболевание не приводит к десенсибилизации.

В настоящее время разработаны препараты иммуноглобулинов и для внутривенного введения, получаемые путем ферментативного гидролиза фракции γ -глобулинов донорской плазмы с использованием более мягких по сравнению со спиртом осадителей (полиэтиленгликоль, гидроксипропилкрахмал), ионообменной хроматографией и низких значениях pH (4,0) (нормальный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, аналогичные препараты зарубежных фирм – интраглобин, венилон, гловенин, эндобулин, сандоглобулин и др.).

1.5 Приготовление и практическое применение препаратов-бактериофагов

Бактериофаги – это вирусы бактерий. Встречая чувствительную микробную клетку, фаг проникает в нее, переключает ее функцию на воспроизводство своих новых фаговых частиц, разрывает оболочку бактерий с выходом потомства фаговых корпускул, которые, в свою очередь, в десятикратном количестве атакуют другие микроорганизмы. Данный процесс называется "фаголизисом" (разрушение бактерий фагами). Фаголизис может происходить спонтанно, в естественных условиях, сопровождать инфекционный процесс, способствовать деструкции и элиминации возбудителя из организма и ускорять выздоровление больного. На этом основано применение бактериофагов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Действие бактериофагов строго специфично и проявляется в отношении определенных видов и типов возбудителя. Это позволяет их использовать с диагностической целью для определения видовой принадлежности и фаготипирования бактерий.

Принцип приготовления препаратов-бактериофагов

Бактериофаг готовят для практического применения в виде биопрепаратов. Для этого используют производственные штаммы фагов и соответствующие культуры бактерий. Выращенную в реакторах с жидкой питательной средой бактериальную культуру заражают маточной взвесью фага. При репродукции фаги лизируют бактерии и выходят в питательную среду, образуя потомство в виде большого количества фаговых частиц. Питательную среду пропускают через бактериальные фильтры, освобождая от остальных микробных клеток и их разрушенных частиц. Фильтрат с бактериофагами консервируют с помощью 0,01 % хинозола или 0,25 % фенола и контролируют на стерильность, безвредность и активность. Активность бактериофага выражают степенью его разведения, при котором происходит полный лизис чувствительной тестовой культуры (титр фага). Титрование бактериофага в жидкой питательной среде основано на внесении различных количеств титруемого бактериофага в бульон, засеянный одной и той же дозой культуры гомологичных микроорганизмов. Двенадцать пробирок, содержащих по 4,5 мл мясо-пептонного бульона ставят в штатив в один ряд. В первую пробирку вносят 0,5 мл исследуемого фага. После перемешивания путем переноса из предыдущей пробирки в последующую по 0,5 мл производят разведение фага с уменьшением его концентрации в 10 раз. После этого в пробирки вносят по 1 капле суточной культуры соответствующих бактерий. Пробирки помещают на 1 сут в термостат, после чего определяют титр фага по одному разведению, которое дало лизис бактерий (просветление бульона). Титр бактериофага принято обозначать в виде

десятикратного разведения: напр., 10⁻⁶, 10⁻⁸ и т.д. Одиннадцатая пробирка – контроль культуры: содержит 5 мл бульона и 1 каплю бульонной культуры бактерий, двенадцатая пробирка – контроль на стерильность: содержит 5 мл бульона.

Наряду с жидким выпускают сухой таблетированный фаг, удобный для практического применения и более стабильный при хранении. Таблетки сухого бактериофага покрывают кислотоустойчивой оболочкой, защищающей его от действия кислоты желудочного сока. В щелочной среде кишечника оболочка таблетки разрушается, и бактериофаг проявляет свою активность.

Практическое применение бактериофагов

Препараты бактериофагов могут применяться для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, органов моче-половой системы, систем органов кровообращения, опорно-двигательного аппарата, гнойно-септических заболеваний, дисбактериозов различной локализации, а также других болезней, вызванных бактериями родов *Klebsiella*, *Esherichia*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. В связи с наблюдаемым снижением терапевтического действия антибиотиков, препараты бактериофагов могут использоваться в клинической практике как альтернатива химиотерапевтическим средствам. Рекомендуется использовать бактериофаги при иммунодефицитах. Отсутствие побочных патологических реакций позволяет успешно применять препараты бактериофагов у беременных женщин, новорожденных и детей первого года жизни. Бактериофаги можно использовать не только для лечения, но и с целью профилактики инфекционных заболеваний и осложнений. Они не токсичны, противопоказаний к применению не имеют, могут быть использованы в сочетании с другими лекарственными препаратами.

Защитное действие фага проявляется уже через 2-4 ч после введения и длится 5-7 сут, поэтому рекомендуется вводить препарат повторно. Бактериофаги проникают в кровь, лимфу и выводятся через почки и мочевыводящие пути.

Чувствительность клинических штаммов микроорганизмов стабильна и имеет тенденцию к росту, что может обеспечить обогащение препаратов новыми расами фагов. Так, стафилококковый бактериофаг лизирует 90 % стафилококков, выделенных от больных с гнойно-воспалительными процессами.

В настоящее время в нашей стране выпускаются препараты стафилококкового, колипротейного, синегнойного, протейного, клебсиеллезного, дизентерийного, сальмонеллезного групп ABCDE и других фагов, а также комплексные препараты, представляющие набор фагов сразу к нескольким возбудителям: это полибактериофаг для лечения гнойно-септических заболеваний и интестибактериофаг против возбудителей кишечных инфекций.

Препараты бактериофагов назначают внутрь, а также используют для введения в дренированные полости – брюшную, плевральную, матки, мочевого пузыря, в места абсцессов, ран, а также местно в виде орошений, полосканий, примочек и т.д.

Основными производителями бактериофагов у нас в стране являются “Иммунопрепарат” (Уфа), Предприятие по производству бактериальных препаратов (Нижний Новгород), МП “Биофон” (Саратов), НПО “Биомед” (Пермь).

Диагностические бактериофаги нельзя применять с лечебно-профилактической целью. Их используют для идентификации бактерий, выделенных от больного или из объектов внешней среды. В настоящее время наиболее хорошо разработаны фагодиагностика и фаготипирование сальмонелл, вибрионов и патогенных стафилококков. Фаготипирование возбудителя позволяет решить эпидемиологические вопросы, связанные с установлением источников и путей распространения инфекционных заболеваний. В основу фагодиагностики и фаготипирования положен принцип совместного культивирования выделенной культуры микроорганизма с диагностическими видовыми или типовыми фагами (реакция фаголизиса). С этой целью берут две пробирки с мясо-пептонным бульоном и засевают их исследуемой культурой. В одну из них вносят 0,5 мл диагностического фага, другая пробирка остается контрольной. Пробирки помещают в термостат при 37⁰С. Учет результатов производится через 4-5 и 18-20 часов. При положительной пробе на фаголизис рост культуры в опытной пробирке отсутствует.

Под фаготипированием бактерий обычно понимают определение их фаготипов с помощью специальных наборов диагностических типовых фагов. Наиболее употребительный метод фаготипирования сводится к следующему. Каплю 3-4 часовой бульонной культуры исследуемого штамма бактерий распределяют шпателем по поверхности подсушенного агара в чашке Петри. Чашку делят на сектора и через 20-30 мин петлей или пипеткой наносят в эти сектора по 1 капле типовых фагов. Чашку помещают в термостат на 5-6 ч, затем учитывают результат. Фаготип культуры соответствует тому фагу, который вызывает её лизис.

С целью выявления возбудителей инфекционных заболеваний в исследуемых материалах людей, в воде, пищевых продуктах была разработана реакция нарастания титра фага, основанная на способности индикаторного фага к репродукции в чувствительных бактериях. Принцип реакции: к исследуемому материалу прибавляют определенное количество корпускул индикаторного фага, который при наличии в среде соответствующего возбудителя размножается. Нарастание количества корпускул фага, искусственно добавленного к исследуемому материалу, свидетельствует о наличии в нем гомологичного возбудителя. Преимуществом метода является возможность получения результатов индикации патогенных микроорганизмов в течение 12-24 ч, в то время как для бактериологического исследования необходимо 2-3 суток.

В тоже время бактериофаги, заражая культуры бактерий, являются вредителями производственных штаммов микроорганизмов (вакцины, продуценты антибиотиков и др.), вызывают нарушение технологического процесса. Для борьбы с эти явлением используются иммунные сыворотки, содержащие антифаговые антитела.

Раздел II

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Препараты, применяемые при кокковых заболеваниях

Препараты, применяемые при стафилококковых инфекциях

Анатоксин стафилококковый адсорбированный очищенный

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой анатоксин, полученный из фильтрата бульонной культуры стафилококка, осажденного трихлоруксусной кислотой, очищенного этиловым спиртом от балластных белков, сконцентрированного ультрафильтрацией, обезвреженного 0,4 % раствором формалина при 30-40⁰С в течение 30 дней, адсорбированного на гидроксиди алюминия. Прозрачная жидкость желтоватого цвета.

Анатоксин стафилококковый адсорбированный очищенный применяют для профилактики и лечения стафилококковых заболеваний и их рецидивов. Профилактической иммунизации подвергаются лица, предрасположенные к частым заболеваниям стафилококковой этиологии, подверженные риску заражения. Анатоксин также применяют для профилактики стафилококковых заболеваний у новорожденных и матерей.

Препарат формирует искусственный активный иммунитет, длительностью до одного года.

Способ применения и дозировки. Анатоксин вводят подкожно в область нижнего угла лопатки в дозе 0,5-1,5 мл. Для терапевтических целей дозировка препарата и длительность курса лечения зависят от характера заболевания.

Курс активной иммунизации состоит из двух инъекций с интервалом 30-45 сут. Первую ревакцинацию проводят через 3 месяца, повторно через 12 месяцев после второй инъекции. При опасности заражения стафилококком ревакцинацию проводят в любой срок, но не ранее 1 месяца после последней инъекции препарата. Детям анатоксин вводят после одного года жизни по той же схеме.

Для профилактики стафилококковых заболеваний у новорожденных и матерей производят иммунизацию беременных женщин. Курс иммунизации состоит из трех инъекций по 0,5 мл. Первую инъекцию делают на 34 неделе беременности, вторую – на 38 неделе, третью – при выписке из родильного дома.

Анатоксин стафилококковый адсорбированный можно применять в комплексе с другими препаратами, за исключением антистафилококкового иммуноглобулина и антистафилококковой плазмы. Назначение анатоксина допускается не ранее чем через 3 недели после последней инъекции иммуноглобулина или плазмы.

Реакции на введение. Общие реакции на введение анатоксина выражены слабо, заключаются в недомогании, субфебрильном повышении температуры тела и проходят через 24-48 час.

Местные реакции заключаются в развитии незначительной гиперемии, которая исчезает через 3-4 дня. Возможно возникновение подкожного безболезненного уплотнения, которое рассасывается через 5-15 дней. Изредка подкожное уплотнение может сохраняться в течение 20-30 и более дней. Наличие уплотнения не является противопоказанием для проведения следующей инъекции, которую производят на стороне, противоположной первому введению анатоксина.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 1 мл (две прививочные дозы), комплектуется по 10 ампул в коробку.

Анатоксин стафилококковый очищенный, жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Анатоксин стафилококковый, очищенный, жидкий представляет собой фильтрат бульонной культуры стафилококков обезвреженный 0,4 % раствора формалина при 37-40⁰С в течение 30 дней и очищенный от балластных белков. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость без посторонних включений.

Анатоксин стафилококковый очищенный, жидкий применяется для терапии стафилококковых инфекций у взрослых, страдающих острыми или хроническими (в стадии обострения) формами заболевания и вызывает формирование искусственного активного иммунитета.

Способ применения и дозировка. Препарат вводят подкожно под угол лопатки, чередуя правую и левую стороны при каждой следующей инъекции. Курс лечения состоит из 7 инъекций препарата, осуществляемых через 2 дня, в следующих последовательно возрастающих дозах: 0,1-0,3-0,5-0,7-0,9-1,2-1,5 мл. При быстром клиническом эффекте курс терапии может быть сокращен до 5 инъекций. Анатоксин стафилококковый очищенный, жидкий может применяться в комплексе с другими терапевтическими препаратами, кроме сывороточных стафилококковых препаратов (антистафилококковый иммуноглобулин, антистафилококковая плазма).

Реакции на введение. Общие прививочные реакции в ответ на введение анатоксина характеризуются слабостью, недомоганием, изредка повышением температуры до 37,5⁰С.

Местные реакции проявляются гиперемией, легкой болезненностью в месте инъекции и исчезают через 1-2 сут. При наличии одновременно общих и местных реакций интервал между инъекциями препарата следует увеличить на 1 день.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 1,0 мл и комплектуется по 10 ампул в коробке.

Вакцина стафилококковая лечебная

Состав препарат, назначение, показания к применению. Вакцина содержит комплекс растворимых термостабильных антигенов стафилококка, полученных инаktivацией взвеси стафилококков нагреванием в течение 2 час при 56⁰С. Представляет собой прозрачную бесцветную или слегка желтоватую жидкость.

Препарат применяют для лечения острых и хронических заболеваний стафилококковой этиологии. Вакцина стафилококковая лечебная может применяться в комплексе с другими лечебными препаратами. Формирует искусственный активный иммунитет.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят подкожно в область плеча или в подлопаточную область. Курс лечения для взрослых и детей старше семилетнего возраста состоит из 9 ежедневных инъекций. При первой инъекции вводят не более 0,2 мл. При отсутствии реакции препарат вводят ежедневно, последовательно увеличивая дозу на 0,1 мл. Максимальная доза составляет 1 мл.

Для детей от 6 месяцев до 7 лет доза первой инъекции составляет 0,1 мл. При отсутствии реакции препарат вводят по указанной схеме, увеличивая дозу на 0,1 мл. Максимальная доза 0,9 мл. Каждую последующую дозу вводят на расстоянии 20-30 мм от места предыдущих инъекций или в противоположную руку.

При заболеваниях, протекающих с рецидивами, целесообразно проведение повторного курса лечения через 10-15 сут

Реакции на введение. Общие реакции организма в ответ на введение вакцины стафилококковой лечебной выражаются в повышении температуры тела на 0,5- 1,0⁰С, головной боли, слабости. Местные реакции проявляются незначительной болезненностью, образованием отека, гиперемией в месте введения вакцины. После первых 2-х инъекций в воспалительных очагах может усиливаться болезненность.

При развитии общей или местной реакции последующее введение вакцины проводят после исчезновения реакции в той же дозе, что и предыдущая.

В случае выраженной реакции на введение вакцины (повышение температуры тела выше 38⁰С, значительная болезненность в очагах воспаления, инфильтрат на месте введения вакцины более 20 мм в диаметре) по усмотрению лечащего врача возможно удлинение интервала между инъекциями до 2-3 сут, повторение или уменьшение дозы в последующих инъекциях.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 1мл, комплектуется по 10 ампул в коробку.

Вакцина стафилококковая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет взвесь инактивированных штаммов стафилококков в 0,9% растворе натрия хлорида. Содержание микробных клеток в 1 мл соответствует 20 млрд. Мутная жидкость с осадком, легко разбивающимся при встряхивании.

Вакцину стафилококковую применяют для иммунотерапии взрослых при различных заболеваниях кожи стафилококковой или стафило-стрептококковой этиологии (рецидивирующий фурункулез, стафилококковый сикоз, гидроденит, хроническая пиодермия, панариции и др.). Формирует искусственный активный иммунитет.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят подкожно или внутримышечно. Доза при первой инъекции составляет 0,05-0,1 мл. При последующих инъекциях, проводимых с 3-4 дневными интервалами, доза препарата увеличивается на 0,1-0,2 мл и постепенно доводится до 1,0 мл. При увеличении дозы следует учитывать степень реакции на введение препарата.

Реакция на введение. Общая реакция на введение вакцины заключается в кратковременном повышении температуры тела в течение первых сут после прививки.

Местная реакция выражается в кратковременной гиперемии и отеке размером 5–50 мм в месте введения вакцины.

Повышение температуры тела у привитого до 38,5 °С и выше, сохраняющееся в течение 48 час, или появление инфильтрата размером более 50 мм, сохраняющееся в течение того же срока, являются показанием к прекращению применения препарата.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 1 мл. Комплектуется по 10 ампул в коробку.

Вакцина стафилококковая сухая для иммунотерапии

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат содержит комплекс антигенов, извлеченных из инактивированных клеток стафилококка золотистого методом водной экстракции. Представляет аморфную массу желто-белого цвета.

Вакцина стафилококковая применяется для лечения хронических заболеваний кожи, вызванных стафилококком и его ассоциацией с другими микроорганизмами. Формирует искусственный активный иммунитет.

Способ применения и дозировка. Вакцину стафилококковую сухую вводят больным в возрасте 16-65 лет подкожно в область нижнего угла лопатки. Иммунотерапию проводят в период обострения через 7-10 дней традиционной терапии (антибиотики, витамины и др.). Минимальный курс состоит из 5 инъекций с интервалом в 3-4 сут. Доза вакцины на первую инъек-

цию составляет 0,1 мл, на все последующие – 0,2 мл. При недостаточно выраженном эффекте и отсутствии реакции на введение препарата можно продлить введение препарата до 8-10 инъекций дозой 0,2 мл.

Реакция на введение. Общая реакция на введение вакцины заключается в кратковременном повышении температуры тела в течение первых сут после прививки.

Местная реакция выражается в кратковременной гиперемии и отеке размером 5 – 50 мм в месте введения вакцины.

Реакции развиваются, как правило, на первую, реже – на вторую прививку. Повышение температуры тела у привитого до 38,5 °С и выше, сохраняющееся в течение 48 час, или появление инфильтрата размером более 50 мм, сохраняющееся в течение того же срока, являются показанием к прекращению применения препарата.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 2 мл (10 доз). Комплектуется по 10 ампул в коробку.

Стафило-протейно- синегнойная вакцина адсорбированная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой комплекс сорбированных на гидроокиси алюминия очищенных концентрированных анатоксинов стафилококка и синегнойной палочки, цитоплазматического антигена стафилококка и химической протейной вакцины. В 1 мл препарата содержится 7 ЕС стафилококкового анатоксина, 30 мкг белка анатоксина синегнойной палочки, 1 мг цитоплазматического антигена стафилококка, 50 мкг поливалентного протейного антигена.

Представляет гомогенную суспензию белого или слегка желтоватого цвета, образующую при стоянии осадок, разбивающийся при встряхивании.

Введение вакцины стимулирует фагоцитарную активность клеток и образование антител к стафилококкам, протее и синегнойной палочке и формирует искусственный активный иммунитет.

Препарат применяют для профилактики инфекций, обусловленных стафилококками, протеем, синегнойной палочкой. Формирует искусственный активный иммунитет.

Способ применения и дозировка. Вакцину стафило-протейно-синегнойную адсорбированную жидкую вводят больным в возрасте от 18 до 60 лет с обширными травмами и готовящимся к плановым оперативным вмешательствам. Препарат применяют в первые 72 час после поступления больных в стационар или в период предоперационной подготовки.

Больных с изолированными травмами и закрытыми переломами иммунизируют подкожно однократно в дозе 0,5 мл. Больным с обширными травмами, сочетанными повреждениями, а

также больным, готовящимся к плановым оперативным вмешательствам, вакцину вводят подкожно двукратно с интервалом между инъекциями не менее 14 сут и не более 20 сут. Доза вакцины в первую инъекцию составляет 0,5 мл, во вторую – 1,0 мл.

Реакции на введение. Общие реакции на введение препарата, как правило, отсутствуют.

Местные реакции развиваются у 15 % привитых, заключаются в появлении гиперемии, уплотнения 15x15 мм в месте введения вакцины и сохраняются в течение 48-72 час.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 1 мл. Комплектуется по 10 ампул в коробку.

Имуноглобулин человека антистафилококковый жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию плазмы крови здоровых доноров, содержащую антитела к стафилококковому экзотоксину, очищенную и концентрированную этиловым спиртом при температуре ниже 0⁰С. Представляет бесцветную или слабо желтой окраски прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость. В процессе хранения допускается появление незначительного осадка, исчезающего при встряхивании препарата.

Имуноглобулин человека антистафилококковый применяют для лечения различных заболеваний стафилококковой этиологии у взрослых и детей. Препарат формирует искусственный пассивный иммунитет.

Способ применения и дозировка. Имуноглобулин человека антистафилококковый вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. Перед инъекцией ампулы с препаратом выдерживают при комнатной температуре в течение 2-х час.

Доза препарата и кратность его введения зависят от характера заболевания: при генерализованных стафилококковых инфекциях минимальная разовая доза составляет 5 МЕ антиальфа-стафилолизина на 1 кг массы тела.

Для детей до пятилетнего возраста разовая доза препарата должна быть не менее 100 МЕ; при локализованных заболеваниях минимальная разовая доза составляет не менее 100 МЕ. Курс лечения состоит из 3-5 инъекций, проводимых ежедневно или через день, в зависимости от тяжести заболевания и терапевтического эффекта.

Реакции на введение. Реакции на введение препарата, как правило, отсутствуют. В редких случаях развиваются местные реакции, заключающиеся в гиперемии в месте введения иммуноглобулина, в повышении температуры до 37,5⁰С в течение первых сут после введения препарата. У некоторых людей с измененной реактивностью могут развиваться аллергические реакции различного типа, а в редких случаях – анафилактический шок. В связи с этим люди, кото-

рым был введен препарат, должны в течение 30 мин находиться под медицинским наблюдением.

Форма выпуска. Препарат выпускается в ампулах в объеме от 3 до 5 мл. Одна ампула содержит не менее 100 МЕ (одна доза) антиальфа-стафилолизина. Комплектуется по 10 ампул в коробку.

Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения

Для лечения стафилококковых заболеваний может быть использован иммуноглобулин нормальный человеческий, содержащий анти- α -стафилолизин. Характеристика препарата, способ введения и дозировка представлены в разделе 2.10.

Бактериофаг стафилококковый жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Бактериофаг стафилококковый жидкий представляет собой фильтрат фаголизата стафилококков, т.е. жидкой среды, в которой содержатся корпускулы живых бактериофагов. В качестве консерванта использован хинозол в количестве 0,01 % к объему бактериофага. Препарат представляет собой прозрачную жидкость желтого цвета различной интенсивности.

Бактериофаг стафилококковый жидкий используется для профилактики и терапии инфекций, вызванных стафилококками, для коррекции дисбактериозов. С лечебной целью бактериофаг вводят при поражениях кожи и подкожной клетчатки, при хирургических инфекциях, остеомиелитах.

Способ применения и дозировка. Методы использования бактериофага для терапевтических целей зависят от характера заболевания. Его применяют наружно в виде ежедневных орошений, полосканий, примочек, повязок, тампонов в количестве от 5-10 мл в зависимости от размеров пораженного участка, а также внутрикожно, подкожно, внутримышечно. При инъекционном введении препарата курс лечения состоит из 5-8 инъекций, осуществляемых ежедневно, в следующих последовательно возрастающих дозах: 0,5-1,0-1,5-2,0 и далее по 2 мл.

Стафилококковый бактериофаг также вводят в брюшную, плевральную, суставную и другие полости, мочевого пузыря в количестве от 30 до 200 мл через день в течение нескольких дней.

При кишечных формах заболевания, вызванных стафилококками, дисбактериозах бактериофаг применяют *per os* и *per rectum*. *Per os* препарат дают 2 раза в сутки натощак за 1,5-2 час до приема пищи, *per rectum* – один раз в сутки при помощи клизмы.

Для профилактики стафилококковый бактериофаг применяют в количестве 50 мл перорально или для орошения полостей ран.

Реакции на введение. При внутрикожном, подкожном, внутримышечном введении общая реакция проявляется недомоганием, головной болью, субфебрильным повышением температуры. Местная реакция заключается в появлении гиперемии, отечности, болезненности в месте введения препарата. Реакции исчезают через несколько дней.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 2 и 10 мл, комплектуется по 10 ампул в коробку, а также во флаконах по 20 мл.

Пиобактериофаг комбинированный (жидкий)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой смесь фаголизатов стафилококкового, стрептококкового, коли, псевдомонас аэругиноза и протейного бактериофагов, очищенных от бактериальных метаболитов.

Применяется для лечения и профилактики различных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных перечисленными выше возбудителями.

Пиобактериофаг комбинированный используют для лечения хирургических инфекций (гнойные раны, гнойные поражения кожи, ожоги, флегмоны, перитониты, плевриты, маститы), урогенитальных заболеваний (циститы, пиелонефриты, эндометриты), заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастроэнтериты, холециститы, дисбактериоз кишечника), гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа, для лечения пиодермий, энтеритов новорожденных и детей грудного возраста.

С профилактической целью препарат используют для обработки свежееинфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций.

Способ применения и дозировка. Препарат применяют местно в виде орошений, примочек, для введения в полость ран, в брюшную, плевральные полости, полость абсцессов, для обкалывания флегмон, введения в полость носа, пазухи носа, полость среднего уха, мочевого пузыря, матки, влагалища. Кроме того, пиобактериофаг комбинированный применяют *per os*, а так же в виде высоких клизм при лечении дисбактериоза кишечника, энтеритов, холециститов.

Длительность курса лечения 5-15 дней по 1-3 раза в день. Количество препарата, используемое для лечения, определяется индивидуально. Максимальная доза – 3,0 мл на 1 кг массы тела.

Доза препарата при местном применении составляет 5–100 мл и зависит от локализации и размера пораженного участка.

При введении препарата в полости доза составляет 5-30 мл.

При перитонитах, плевритах пиобактериофаг вводят через дренаж в брюшную и плевральную полости в дозе 20-200 мл ежедневно однократно.

При гнойно-воспалительных заболеваниях уха, горла, носа препарат вводят в полость носа, уха, используют для полоскания полости рта в дозе 2 – 20 мл 1-3 раза в день.

При энтероколитах, дисбактериозе бактериофаг применяют перорально в дозе 5–20 мл однократно в течение 10-15 дней, у детей первого года жизни возможно введение препарата в виде высоких клизм в дозе 5–20 мл.

При лечении омфалитов, пиодермий новорожденных препарат используют в виде аппликаций, примочек в дозе 5-10 мл ежедневно двукратно.

Реакция на введения. Осложнений на введение препарата не отмечено.

Форма выпуска. Выпускается во флаконах по 20, 50, 100 мл, в ампулах по 5 и 10 мл, комплектуют по 10 ампул в коробку.

Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Представляет собой смесь фаголизата стафилококков, стрептококков, клебсиелл пневмонии, эшерихий коли, псевдомонас аэругиноза, протей, очищенных от бактериальных метаболитов. В качестве консерванта применяют хинозол. Представляет прозрачную жидкость с желтоватым или зеленоватым оттенком.

Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий обладает способностью лизировать бактерии стафилококков, стрептококков, эшерихий коли (различных серогрупп), псевдомонас аэругиноза, протей (мирабилис и вульгарис) и клебсиелл пневмонии. Препарат применяют для лечения и профилактики различных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных вышеперечисленными бактериями.

Способ применения и дозировка препарата такие же как у пиобактериофага комбинированного жидкого.

Форма выпуска. Выпускают во флаконах по 15, 20, 25, мл, упаковка содержит 4 флакона; во флаконах по 10 мл, упаковка по 5 флаконов; ампулы по 10 мл, упаковка содержит 5 ампул.

Препараты, применяемые при стрептококковых инфекциях

Вакцина пневмококковая субъединичная

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет смесь очищенных капсульных полисахаридов 23 наиболее часто встречающихся серотипов пневмо-

кокка (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F). В качестве консерванта использован фенол.

Применяют для профилактики при высоком риске возникновения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* (тяжелые хронические заболевания, иммуносупрессивная терапия, проживание в интернатах и домах престарелых, ВИЧ-инфицирование и др). Формирует искусственный активный иммунитет ко всем вышеперечисленным серотипам пневмококка.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят однократно подкожно или внутримышечно по 0,5 мл детям старше 2 лет и взрослым, ревакцинацию проводят через 3-6 лет той же дозой. Ревакцинация показана лицам с аспленией, иммунокомпрометированным больным, а также лицам старше 65 лет, иммунизированным до этого возраста. Детям с нефротическим синдромом, серповидно-клеточной анемией ревакцинацию проводят через 3-5 лет.

Реакции на введение. Местная реакция заключается в покраснении, болезненности в месте введения препарата и сохраняется до 48 час. Общая реакция – в субфебрильном повышении температуры. Очень редко возникает сыпь, артралгии, анафилактические реакции. У больных с ремиссией тромбоцитопенической пурпуры в редких случаях прививочные реакции проявляются через 2-14 дней после вакцинации продолжительностью до 2 недель.

Форма выпуска. Выпускается во флаконах по 1 дозе (0,5 мл), содержащей по 25 мкг полисахарида каждого типа пневмококка.

Бактериофаг стрептококковый жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет фильтрат фаголизата стрептококковых бактерий, т.е. жидкой среды, в которой содержатся корпускулы живых бактериофагов. Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности.

Применяется для лечения и профилактики гнойных инфекций, вызванных стрептококками.

Для терапевтических целей бактериофаг стрептококковый жидкий назначают при выделении от больных штаммов стрептококков, чувствительных к бактериофагу. Препарат применяют для лечения фурункулов, карбункулов, гидроденитов, абсцессов, гнойноосложненных ран, плевритов, бурситов, термических ожогов, хронических остеомиелитов, флегмон, тендовагинитов, маститов, циститов, холециститов, ангин и др. С профилактической целью применяется при свежееинфицированных ранах (при операциях в брюшной и грудной полостях, уличном и производственном травматизме).

Способ применения. В зависимости от характера инфекции бактериофаг стрептококковый (жидкий) применяют местно, инъекционно, для введения в различные полости.

Для орошения ран, полосканий, примочек, тампонирования препарат применяют в количестве 5-200 мл.

При фурункулах и карбункулах препарат вводят непосредственно в очаг или под основание инфильтрата, а также вокруг очага путем обкалывания. Курс лечения состоит из 3-5 инъекций, которые проводят ежедневно или, в зависимости от реакции организма, через день в последовательно возрастающих дозах: 0,5-1,0-1,5-2,0-2,0 мл.

При абсцессах бактериофаг вводят в полость очага после отсасывания гноя пункцией. Количество вводимого препарата должно быть несколько меньше объема эвакуированного гноя. Гной может быть удален путем вскрытия абсцесса с последующим введением в полость тампона, обильно смоченного бактериофагом.

В брюшную, плевральную, суставную и другие полости вводят до 100 мл бактериофага, после чего полость зашивают, оставляя при этом капиллярный дренаж, через который в течение нескольких дней повторно вводят бактериофаг.

При гнойных плевритах, бурситах, артритях бактериофаг вводят в количестве 50-200 мл в полость после откачивания гноя. Курс лечения состоит из 3-4 инъекций, проводимых через день.

Для профилактических целей бактериофаг стрептококковый применяют в количестве до 50 мл для орошения послеоперационных ран, полости влагалища или матки после родов и т.д.

Реакция на введение. Осложнений при применении бактериофага не обнаружено.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 5 и 10 мл, комплектуется по 10 ампул в коробку, а также во флаконах по 100 мл.

Препараты, применяемые при менингококковых инфекциях

Вакцина менингококковая групп А и С полисахаридная сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина менингококковая содержит капсульные специфические полисахариды менингококков серогрупп А и С. Полисахариды выделяют из бульонной культуры менингококков серогрупп А и С при помощи цетаволонна с последующей экстракцией раствором хлористого кальция и очисткой от балластных веществ. Вакцина не содержит консерванта и высушена методом лиофильной сушки. Препарат имеет вид пористой массы в виде таблетки или рыхлого порошка серо-белого цвета. Растворителем вакцины является изотонический раствор хлорида натрия.

Вакцина менингококковая применяется для профилактики менингита при эпидемическом подъеме заболеваемости генерализованными формами (показатель более 2,0 на 100000 населе-

ния), а также в очагах инфекции, вызванной менингококком соответствующей серогруппы. Вызывает формирование искусственного активного иммунитета, длительностью до 2 лет.

Способ применения. Вакцину менингококковую применяют для вакцинации детей старше 1 года, подростков, взрослых и вводят подкожно в подлопаточную область или в верхнюю треть плеча. Курс вакцинации состоит из одной инъекции. Прививочная доза для детей 1-8 лет составляет 25 мкг полисахаридов (0,25 мл растворенного препарата). Для детей старше 8 лет и взрослых – 50 мкг (0,5 мл растворенного препарата).

Реакция на введение. Общая реакция на введение вакцины заключается в субфебрильном повышении температуры, с нормализацией через 24-36 час. Местная реакция проявляется гиперемией и болезненностью в месте введения вакцины.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах, содержащих по 250 мкг полисахаридов менингококков серогрупп А и С, что соответствует 5 дозам для лиц старше 8 лет и 10 дозам для детей в возрасте от 1 до 8 лет. Комплектуется по 5 ампул вакцины и растворителя в коробку.

Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой очищенный капсульный специфический полисахарид, выделенный из бульонной культуры менингококков группы А.

Назначение, показания к применению, дозировка препарата такие же как у вакцины менингококковой групп А и С полисахаридной сухой.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах, содержащих 250 мкг очищенного полисахарида менингококков группы А, что соответствует 5 дозам для лиц старше 8 лет и 10 дозам для детей в возрасте от 1 до 8 лет. Комплектуется по 5 ампул вакцины и растворителя в коробку.

Препараты, применяемые при гонококковых инфекциях

Вакцина гонококковая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина гонококковая содержит взвесь инактивированной при 56-60 °С культуры гонококков в 0,9 % -ном растворе натрия хлорида. В качестве консерванта используется фенол. В 1 мл вакцины содержится 1 млрд микробных тел. Препарат представляет собой мутную жидкость желтовато-серого цвета с осадком, легко разбивающимся при встряхивании.

Вакцину гонококковую применяют для диагностики (установления излеченности гонореи) и как вспомогательный метод лечения гонорейной инфекции наряду с другими методами тера-

пии. Применение гонококковой вакцины показано больным после безуспешной антибиотикотерапии, при хронических формах заболевания, вялопротекающих рецидивах, мужчинам с осложненной и женщинам с восходящей гонореей (при стихании острых воспалительных явлений). Препарат повышает специфическую активность организма.

Способ применения. Вакцину гонококковую вводят внутримышечно в ягодичную область или внутривожно.

В амбулаторных условиях больным гонореей вакцину назначают одновременно с антибиотиками. При стационарном лечении антибиотики назначают после окончания вакцинотерапии или в конце ее.

При осложненной гонорее начальная доза вакцины составляет 0,15-0,3 мл. При осложнениях, сопровождающихся высокой температурой, нарушением общего состояния организма, резкой болезненностью в пораженном органе, необходимо воздержаться от применения вакцины.

При торпидной и хронической формах гонореи начальная доза вакцины – 0,3-0,4 мл.

Вакцину вводят с интервалом 1-2 сут и в зависимости от реакции организма увеличивают дозу каждый раз на 0,13-0,15 мл. Максимальная разовая доза составляет 1,5-2,0 мл, а количество инъекций – 6-8.

У женщин с торпидной и хронической формами заболевания применяется очаговая вакцинация в подслизистую шейки матки, уретры и прямой кишки. В этих случаях вакцинацию начинают с дозы 0,05 мл, постепенно повышая до 0,15-0,2 мл. Очаговую вакцинацию следует применять только в условиях стационара, так как этот метод лечения сопровождается очень бурной общей и температурной реакцией, наступающей через 20-30 мин после введения вакцины. Противопоказаниями для применения очаговой вакцинации являются беременность, менструация, острый воспалительный процесс.

Для детей старше трех лет начальная доза вакцины составляет 0,05-0,1 мл. Максимальная однократная доза – 0,5 мл. Детям до 3-х лет вакцинация не проводится.

При установлении излеченности гонореи, при обследовании на гонорею больных с хроническими заболеваниями мочеполовых органов в качестве провокации вводят 0,5 мл препарата. Если вакцина применялась во время лечения, то для провокации назначается двойная последняя терапевтическая доза, но не более 2 мл.

Реакции на введение. Общие реакции на введение вакцины заключаются в повышении температуры, головной боли, общей слабости. Очаговая реакция заключается в усилении выде-

лений, болезненности в пораженных органах, помутнении мочи. Местная реакция – в болезненности в месте инъекции.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 1 мл, комплектуется по 10 ампул в коробку.

2.2. Специфические препараты для профилактики и лечения инфекционных заболеваний кишечной этиологии

Препараты для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, вызванных сальмонеллами

Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой инактивированные спиртом и лиофилизированные микробные клетки *S.typhi* штамм Ту2 4446. Консерванта не содержит. Аморфный порошок белого цвета.

Применяется для профилактики брюшного тифа у взрослых (мужчины до 60 лет, женщины до 55 лет).

Способ применения и дозировка. Препарат вводят шприцем в подлопаточную область. Вакцинацию проводят двукратно с интервалом 25–35 сут в дозе: первая вакцинация – 0,5 мл, вторая вакцинация – 1,0 мл, двукратное введение вакцины обеспечивает защиту 65% привитых от заболевания брюшным тифом, ревакцинацию проводят через 2 года в дозе 1,0 мл.

Реакция на введение. После введения вакцины могут развиваться общие и местные реакции. Общие реакции появляются через 5 – 6 ч и заключаются в повышении температуры, недомогании, головной боли. Как правило, через 48 ч симптомы прекращаются. Местные реакции проявляются гиперимией, болезненностью, образованием инфильтрата, симптомы исчезают через 3–4 сут.

В редчайших случаях у особо чувствительных лиц возможно возникновение шока, по этому необходимо обеспечить медицинское наблюдение за привитыми в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть укомплектованы средствами противошоковой терапии. После введения брюшнотифозной вакцины плановые прививки другими препаратами проводят не ранее, чем через 2 мес.

Форма выпуска. Ампулы по 5 млрд микробных клеток в комплекте с растворителем. Упаковка содержит 5 ампул с вакциной и 5 ампул растворителя.

Вакцина брюшнотифозная спиртовая, обогащенная ВИ-антигеном

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина состоит из двух компонентов: сухой брюшнотифозной спиртовой вакцины и раствора ВИ-антигена, которые соединяют непосредственно перед применением.

Спиртовая вакцина представляет собой инаktivированные спиртом и лиофилизированные микробные клетки *S.typhi* штамм Ty2 4446. Белый аморфный порошок. Раствор ВИ-антигена сальмонелл тифа представляет собой поверхностные антигены, выделенные из лиофилизированных микробных клеток. Прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость.

Препарат предназначен для профилактики брюшного тифа у детей с 7 до 14 лет. Вакцина стимулирует клеточный иммунитет и образование специфических антител к О- и ВИ- антигенам возбудителя брюшного тифа. Однократное введение вакцины обеспечивает защиту от заболевания в течение 2 лет.

Способ применения и дозировка. Вакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл, ре-вакцинацию проводят через 2 года той же дозой вакцины. Препарат вводят шприцем подкожно в подлопаточную область.

Реакция на введение. После введения вакцины могут развиваться местные реакции, которые заключаются в болезненности, покраснении и образовании инфильтрата, они развиваются в первые сутки после введения вакцины и исчезают на 3-и сут. Общие реакции выражаются в подъёме температуры через 5–6 час после проведения прививки, головной и мышечной боли. Продолжительность общих реакций, как правило, не превышают 24 час. В редчайших случаях у особо чувствительных лиц возможно возникновение шока. Поэтому необходимо обеспечить медицинское наблюдение за привитыми в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть укомплектованы средствами противошоковой терапии.

После введения вакцины плановые прививки другими препаратами можно проводить не ранее, чем через 2 мес.

Форма выпуска. В комплект входят 1 ампула брюшнотифозной вакцины и 1 ампула с 5 мл ВИ-антигена. Комплект содержит 10 прививочных доз для детей.

Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая (ВИИНВАК)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина представляет собой раствор капсульного полисахарида, извлечённого из супернатанта культуры *S. typhi*, Ty2 4442 очищенного ферментативными и физико-химическими методами. Прозрачная бесцветная слегка опалесцирующая жидкость с запахом фенола.

Препарат предназначен для профилактики брюшного тифа у взрослых. Способствует быстрому (в течение 1-2 недель) нарастанию титра специфических антител.

Способ применения и дозировка. Прививки производят однократно, вакцину вводят подкожно в наружную поверхность верхней трети плеча. Прививочная доза 0,5 мл. Ревакцинация в той же дозе проводится через каждые 2 года.

Реакция на введение вакцины редки и относятся к категории слабых. Проявляются в повышении температуры менее 38°C в течение первых сут после иммунизации у 3-5% привитых, головной болью.

Форма выпуска. Ампулы по одной прививочной дозе – 0,5 мл (25 мкг ВИ-антигена) и по 5 прививочных доз- 2,5 мл по 5 или 10 ампул в пачке или блистерной упаковке.

Бактериофаг сальмонеллёзный групп А В С Д Е

Состав препарата, назначение, показания к применению. Поливалентный сальмонеллёзный бактериофаг представляет собой смесь фаголизатов сальмонелл паратифа А и В, тифимуриум, гейдельберг, холера суис, ораниенбург, ньюпорт, дублин, анатум, ньюландс активную в отношении сальмонелл, имеющих наибольшее распространение и относящихся к группам А, В, С, Д, Е.

Препарат применяется для лечения сальмонеллёзами детей и взрослых, санации реконвалесцентов, носителей сальмонелл и с профилактической целью по эпидпоказаниям.

Способ применения и дозировка. С лечебной целью препарат применяют перорально по 2 раза в сутки за 1,5-2 час до еды. Дозы составляют для детей до 6 мес – 10 мл, от 6 мес до 3 лет – 20 мл, для лиц старше 3 лет – 50 мл. Перед приёмом препарата больному (кроме детей до 6 мес) следует дать 25–50 мл 3% раствора питьевой соды. Препарат возможно применять *per rectum* один раз в сутки. Дозы составляют для детей до 6 мес – 20 мл, от 6 мес до 3 лет – 40 мл, для лиц старше 3 лет – 100 мл. При любом способе применения продолжительность лечения 5 дней.

С профилактической целью сальмонеллёзный бактериофаг применяют перорально по 50 мл 1 раз в неделю в течение месяца для предупреждения заболевания сальмонеллёзом и бактерионосительства по эпидпоказаниям.

Форма выпуска. Флаконы по 100 мл.

Препараты, применяемые для экстренной профилактики и лечения коли-инфекции

Бактериофаг коли жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой смесь очищенных стерильных фильтратов фаголизатов коли бактерий наиболее распространённых серогрупп: 018, 020, 026, 033, 044, 075, 0114, 0128, 0142, 0144 и других, наиболее значимых в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний. Консервант – хинозол. Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности.

Препарат предназначен для лечения и профилактики коли-инфекции, вызванных патогенными вариантами *E. coli*, а так же дисбактериоза.

Препарат применяют для лечения энтерита, энтероколита, токсикоинфекций, хирургических инфекций: холицистита, аппендицита, проктита; урогенитальных инфекций: уретрита, цистита, пиелонефрита; гнойных поражений кожи: абсцесса, флегмоны, фурункулов и других гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных кишечной палочкой.

Для лечения препарат применяют при выделении от больных штаммов коли бактерий, чувствительных к фагу. С профилактической целью бактериофаг применяют для обработки свежеинфицированных ран.

Способ применения и дозировка. В зависимости от характера очага инфекции бактериофаг применяют:

– местно в виде орошения, примочек и тампонирования фагом в количестве до 200 мл в зависимости от размеров пораженного участка; в полость при абсцессах после удаления гноя, в рану при хроническом остеомиелите после хирургической обработки, в мочевого пузыря при циститах;

– при заболеваниях внутренних органов, вызванных коли бактериями, и дисбактериозе бактериофаг применяют *per os* 3 раза в сутки натощак за 1-1,5 ч до приёма пищи;

– *per rectum* при помощи клизмы назначают 1 раз в день в дозах от 10 (для детей от 0 до 6 мес) до 40-60 мл для взрослых.

Реакции на введение препарата и противопоказания к его применению отсутствуют.

Форма выпуска. Флаконы по 20, 50, 100 мл.

Бактериофаг коли-протейный

Состав препарата, назначение, применение. Препарат представляет собой смесь стерильных фильтратов фаголизатов энтеропатогенных эшерихий, активных в отношении наиболее распространённых серогрупп – 020, 026, 033, 044, 055, 0111, 0119, 0124, 0125, 0127, 0151 и

протей видов вульгарис и мирабилис. Консервант – хинозол. Прозрачная жидкость желтого или зеленоватого цвета различной интенсивности.

Препарат предназначен для лечения и профилактики энтероколитов и лечения кольпитов коли-протейной этиологии.

Способ применения и дозировка. С целью лечения энтероколитов бактериофаг применяют с первого дня заболевания 2–3 курсами продолжительностью 7–10 дней под бактериологическим контролем, интервалы между курсами 3 дня.

Препарат назначают 2 раза в день орально от 5 до 20 мл в зависимости от возраста больного за 1–1,5 часа до еды и 1 раз в клизме в количестве 20–60 мл, так же в зависимости от возраста. Новорожденным детям в первые два дня приема препарата бактериофаг рекомендуется разводить кипячёной водой в 2 раза. При отсутствии срыгивания в дальнейшем препарат следует применять без разведения.

С целью профилактики энтероколитов бактериофаг применяют в целях профилактики всем детям старше 6 мес, находившимся в контакте с больными. Препарат дают орально 2 раза в сут с промежутками в 3 сут в дозировках от 10 до 30 мл в соответствии с возрастом.

Реакция на введение. У детей первого года жизни порорально введённый препарат может вызвать кожные высыпания, срыгивание.

Форма выпуска. Флаконы по 100 мл.

Интести-бактериофаг жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой смесь стерильных фильтратов фаголизатов шигелл Флекснера I, II, III, IV и VI еровариантов, шигелл Зонне, сальмонелл паратифа А и В, тифимуриум, инфантис, холера суис, ораниенбург, энтеридитис, наиболее распространённых серогрупп кишечной палочки (020, 025, 026, 044, 0111, 0119, 0125, 0128), протеев вульгарис и мирабилис, стафилококков, синегнойной палочки энтерококков. Консервант – хинозол. Прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности.

Интести-бактериофаг предназначен для лечения кишечных инфекций, вызываемых вышеперечисленными бактериями или их сочетанием.

Способ применения и дозировка. Бактериофаг применяют перорально 4 раза в сут натощак, за 1–1,5 до приема пищи в дозах от 10 до 30 мл в зависимости от возраста больного или 1 раз в день *per rectum* в виде клизмы в дозах от 10 до 30 мл для детей до трёх лет, детям старше 3 лет и взрослым вводят 40–60 мл препарата.

Детям первых месяцев жизни в первые 2 дня приёма препарат следует разводить кипячёной водой в соотношении 1: 2, в случае отсутствия побочных реакций (срыгивание, высыпания на коже) в дальнейшем можно применять бактериофаг неразведённым. Курс лечения от 7 до 10 сут.

Реакции на введение бактериофага отсутствуют.

Форма выпуска. Флаконы по 100 мл.

Препараты, применяемые для профилактики и лечения дизентерии

Шигеллвак – вакцина дизентерийная против шигелл Зонне липополисахаридная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина представляет собой очищенный липополисахарид из культуры *Shigella sonnei*. Консервант – фенол.

Препарат предназначен для профилактики дизентерии Зонне у детей с 3-х летнего возраста и взрослых. Рекомендована иммунизация 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 высокой заболеваемостью дизентерией Зонне. По эпидемическим показаниям массовую иммунизацию населения проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки. Прививки проводят перед сезонным подъёмом заболеваемости.

Через 2–3 недели после введения вакцины создаётся невосприимчивость к заболеванию сроком на 1 год.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят однократно глубоко подкожно или внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча. Доза для всех возрастов составляет 0,5 мл (50мг). Ревакцинацию проводят при необходимости ежегодно однократно той же дозой.

Реакция на введение вакцины редки и проявляются слабо: в первые сутки после введения покраснение и болезненность в месте введения, подъём температуры до 37,6°С (в 3–5 % случаев в течение 24–48 ч), иногда наблюдается головная боль.

Форма выпуска. Ампулы по 1,0 мл, в упаковке 5 или 10 ампул.

Бактериофаг дизентерийный поливалентный жидкий.

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизатов возбудителей бактериальной дизентерии шигелл Флекснера

I, II, III, IV и V типов и шигелл Зонне. Консервант – хинозол. Прозрачная жидкость от желтого до светло-коричневого цвета.

Препарат предназначен для лечения и профилактики бактериальной дизентерии у детей с 6 мес и взрослых, в том числе и у реконвалесцентов.

Способ применения и дозировка. Для лечения острой дизентерии препарат принимают orally за 1 ч до приёма пищи 3 раза в сут в течение 5-7 сут. Доза на 1 приём составляет для детей от 6 мес до 3-х лет – 10-20 мл, с 3-х до 8 лет – 20-30 мл, старше 8 лет и взрослым – 30–40 мл.

Перед приёмом бактериофага взрослым рекомендуется выпить 0,5 стакана 5% раствора питьевой соды.

При дизентерии, характеризующейся слабо выраженным синдромом колита, и в период реконвалесценции одновременно с пероральным применением препарат рекомендуется 1 раз в сут вводить ректально в виде клизмы, заменяя один приём через рот. Дозы препарата при этом способе увеличиваются в два раза по сравнению с пероральными дозами для разных возрастных категорий

Для профилактики препарат рекомендуют использовать во время групповых заболеваний в организованных коллективах и семьях. Оптимальная схема использования – ежедневный приём от 10 до 40 мл в зависимости от возраста. Продолжительность приёма определяется условиями эпидситуации.

Реакции на введение препарата отсутствуют.

Форма выпуска. Флаконы по 100 мл.

*Бактериофаг дизентерийный поливалентный
в таблетках с кислотоустойчивым покрытием и в свечах*

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой сконцентрированный стерильный фильтрат фаголизатов возбудителей бактериальной дизентерии шигелл Флекснера I, II, III, IV, V типов и шигелл Зонне. Консервант – хинозол. Таблетки серого цвета различной интенсивности с кислотоустойчивым покрытием (оболочки из ацетилфталалцеллюлёзы) или содержащие пектин.

Свечи имеют гомогенную консистенцию, окрашены в кремовый цвет различной интенсивности.

Препарат предназначен для лечения и профилактики бактериальной дизентерии у детей с 6 мес. возраста и взрослых, в том числе реконвалесцентов.

Способ применения и дозировка. Для лечения бактериофаг применяют 3 раза в сут за 1 ч до еды в течение 5–7 сут. При слабовыраженном колитическом синдроме и в периоде реконвалесценции одновременно с пероральным применением препарат рекомендуется вводить 1 раз в день ректально вместо одного орального приёма препарата. Детям до 3 лет предпочтительнее применять бактериофаг с пектином, так как эту таблетку можно растворить в 20 мл воды или молока.

Рекомендуемые дозы составляют от 1 до 3 таблеток на приём и по 0,5 до 1 свечи ректально в зависимости от возраста пациента.

Для профилактики препарат применяют во время групповых заболеваний в организованных коллективах и в семьях по 1–2 таблетки в день в зависимости от возраста. Продолжительность приёма препарата зависит от условий эпидситуации.

Реакции а введение препарата отсутствуют.

Форма выпуска. Таблетки во флаконах по 50 шт. или контурной ячейковой упаковке по 10, 25, 50 шт., свечи по 10 шт. в целлюлозной или полихлорвиниловой плёнке.

Кроме вышперечисленных препаратов для лечения и профилактики дизентерии рекомендованы к использованию бактериофаг дизентерийный поливалентный сухой с кислотоустойчивым покрытием и интести-бактериофаг жидкий.

Препараты, применяемые для профилактики холеры

Вакцина холерная корпускулярная таблетированная сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина представляет собой взвесь равных количеств холерных вибрионов сероваров Огава и Инаба, классических или Эль-Тор биоваров, выращенных на плотной питательной среде и инактивированных нагреванием или формалином, лиофилизированную в сахарозо-желатиновой среде. Имеет вид аморфной массы кремового цвета, легко растворяется в течение 1 мин, после растворения – мутная однородная взвесь без посторонних примесей и хлопьев.

Вакцина модулирует образование специфических антител, предназначена для активной профилактики холеры у взрослых и детей с 2-х летнего возраста по эпидемическим показаниям, а так же в плановом порядке при возможном контакте с возбудителем холеры в лабораторных условиях, работников канализационных и очистных сооружений и т. п.

Способ применения и дозировка. Вакцинацию проводят двукратно с 7–10 дневным интервалом, ревакцинацию – через 6 мес однократно дозой первой прививки для вакцинации, что обеспечивает большинство привитых иммунитетом продолжительностью до 6 мес (табл.14).

Перед применением вакцину ресуспендируют в 5,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида для расфасовки 1 мл и в 10 мл – для расфасовки 2 мл. При шприцевом методе вакцину вводят в подлопаточную область, безигольным инъектором – в верхнюю часть плеча позади дельтовидной мышцы с обязательным использованием индивидуального протектора ППИ.

Запрещается введение вакцины в другие ткани и участки тела. Минимальный интервал между вакцинацией холерной корпускулярной инактивированной вакциной и предшествующим введением других профилактических препаратов – 1 мес.

Таблица 14

Схема введения вакцины холерной корпускулярной инактивированной сухой

| Возраст прививаемых | Доза вакцины в млрд микробных клеток и в мл | |
|-----------------------------------|---|---------------------------|
| | 1-ая прививка и ревакцинация | 2-ая прививка |
| Взрослые, подростки старше 15 лет | 1 доза (8 млрд) в 0,5 мл | 1 доза (12 млрд) в 0,5 мл |
| 10–14 лет | 0,8 дозы в 0,4 мл | 0,8 дозы в 0,5 мл |
| 5–9 лет | 0,6 дозы в 0,3 мл | 0,6 дозы в 0,3 мл |
| 2–4 года | 0,3 дозы в 0,15 мл | 0,3 дозы в 0,15 мл |

Реакции на введение вакцины могут проявляться не более, чем у 12% привитых через 8–12 ч повышением температуры не более, чем до 38,6°C, иногда появлением диареи, развитием местной реакции в виде ограниченного инфильтрата, гиперимии кожи, припухлости на месте введения. Продолжительность температурной реакции не более 2 сут, местных реакций – до 7 сут.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (80 млрд микробных клеток) или 2 мл (160 млрд микробных клеток), содержащих соответственно по 10 и 20 доз для первой и 6 и 12 доз для второй прививок или флаконы по 10 мл (800 млрд микробных клеток) и 20 мл (1600 млрд микробных клеток) содержат соответственно по 100 и 200 доз для первой и 60 и 120 доз для второй прививок. Упаковка содержит 10 ампул или 1 флакон.

Вакцина холерная (Холероген-анатоксин+О-антиген) сухая и жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой надосадочную жидкость бульонной культуры холерного вибриона 569-В серовара Инаба, очищенную серноокислым аммонием и инактивированную формалином. Действующим началом препарата являются холероген-анатоксин и соматический О-антиген, содержание которых в одной прививочной дозе составляет 2400 ЕС анатоксина и 90 условных единиц О-антигена. Сухая вакцина имеет вид однородной пористой массы серовато-желтого цвета, легко растворяется в воде, после растворения – жидкость желтовато-коричневого цвета с опалесценцией. Препарат

предназначен для создания активного иммунитета против холеры с 7-летнего возраста по эпидемическим показаниям и в плановом порядке при возможном контакте с возбудителем холеры в лабораторных условиях. Продолжительность иммунитета составляет 6 мес.

Способ применения и дозировка. Сухую вакцину перед употреблением ресуспендируют в 0,9% растворе натрия хлорида с таким расчётом, чтобы одна прививочная доза содержалась в 0,5 мл (объём растворителя указан на этикетке ампулы и флакона). Дозировка препарата для вакцинации и ревакцинации представлена в табл. 15. При шприцевом методе, для которого используется только ампульная форма вакцины, препарат вводят подкожно в подлопаточную область. При использовании безыгольного инъектора – в верхнюю часть плеча позади дельтовидной мышцы, при этом обязательно использование протектора ППИ. Запрещается введение вакцины в другие ткани и участки тела. Минимальный интервал между вакцинацией холерной вакциной и введением других профилактических вакцинных препаратов – 1 мес.

Реакция на введение вакцины могут проявляться через 10-12 час повышением температуры до 37,1–38,6°C, недомоганием, головной болью, слабостью, развитием местной реакции в виде гиперемии кожи, припухлости на месте введения, ограниченного инфильтрата, болезненности. Продолжительность температурной реакции не превышает 2 сут, местных – 5 сут. Суммарная частота средних и сильных общих реакций (температура выше 37,6°C) не должна превышать у взрослых 8%, у детей и подростков до 18 лет 7%, местных реакций для всех возрастов – 12%.

Таблица 15

Дозы вакцины холерной для вакцинации и ревакцинации

| Возраст | Доза вакцинации | Доза ревакцинации |
|---------------|-------------------|-------------------|
| старше 18 лет | 1 доза (0,5 мл) | 1 доза (0,5 мл) |
| 15–18 лет | 0,6 дозы (0,3 мл) | 1 доза (0,5 мл) |
| 11–14 лет | 0,4 дозы (0,2 мл) | 0,8 дозы (0,4 мл) |
| 7–10 лет | 0,2 дозы (0,1 мл) | 0,4 дозы (0,2 мл) |

Форма выпуска. Сухая вакцина – ампулы по 1 или 2 мл (5-10 доз), флаконы – 60-500 доз. Жидкая вакцина – флаконы – 60–500 доз. Упаковка содержит 10 ампул или 1 флакон.

Вакцина холерная бивалентная химическая таблетированная

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой надосадочную жидкость бульонной культуры холерного вибриона штаммов 569 В или 569 (КМ-76) серовара Инаба и 41 серовара Огава, инаktivированную формалином, очищенную путём осаждения серноокислым аммонием, концентрированную по содержанию белка и таблетированную. Основным действующим началом является холероген-анатоксин и соматические О-

антигены, содержание которых в одной таблетке составляет 100 тыс ЕС и 1000 условных единиц соответственно. Допускается выпуск таблеток, содержащих половинную дозу.

Препарат предназначен для профилактики холеры, продолжительность иммунитета составляет 6 мес.

Способ применения и дозировка. Вакцинацию проводят однократно. Доза препарата для взрослых состоит из 3 или 6 таблеток, в зависимости от содержания действующего начала, для детей и подростков 11-17 лет – 2 или 4 таблетки, для детей 2-10 лет – 1 или 2 таблетки. Ревакцинация проводится через 6-7 месяцев после первичной вакцинации. При этом дозы составляют для взрослых и детей старше 11 лет 2 или 4 таблетки, для детей 2-10 лет 1 или 2 таблетки. Таблетки холерной вакцины принимают перорально за 1 час до еды не разжевывая и запивая 1/8 или 1/4 стакана кипячёной воды.

Реакции на введение. Препарат практически ареактогенен. В единичных случаях могут проявиться через 1-2 часа после приёма таблеток неприятные ощущения в эпигастральной области, урчание в животе, однократный кашицеобразный стул.

Форма выпуска. Флаконы по 200 таблеток (33 или 66 доз). Упаковка содержит 1 флакон.

Препараты иммуноглобулина человека, применяемые для лечения кишечных инфекций

Имуноглобулин, обогащённый IgM, человеческий для орального применения

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой иммунологически активную фракцию белков сыворотки крови человека, содержащей иммуноглобулины классов М, G, А и пектина. Иммуноглобулины G, обогащённые IgM, обладают активностью антител различной специфичности и широким антибактериальным действием, особенно против грамтрицательных колиформных бактерий, таких, как представители семейства энтеробактерий, синегнойная палочка и др.

Препарат не содержит антител к ВИЧ, вирусу гепатита С, HBSag, а так же консервантов и антибиотиков. Пектин, входящий в состав препарата, препятствует разрушению иммуноглобулина в желудочно-кишечном тракте и обеспечивает действие препарата при пероральном введении. Это сухая гигроскопичная масса серовато-желтоватого цвета.

Препарат предназначен для лечения диарей, эртероколитов, дисбактериозов, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

Способ применения и дозировка. Иммуноглобулин, обогащённый М-антителами, принимают орально натошак, за 30 мин до еды. Перед применением содержимое ампулы разводят в 2 мл кипяченой воды, флакона – в 6 мл. При перемешивании в течение 10 - 20 мин образуются

вается серовато-желтоватая суспензия. Разовая доза препарата для новорожденных составляет 40 мг белка (содержимое 1 ампулы), для детей первого года жизни 80-120 мг (2 ампулы или 1 флакон), для детей более старшего возраста – 120 мг (1 флакон или 3 ампулы). Препарат принимают 2-3 раза в день в течение 5 сут. Применение иммуноглобулина, обогащенного IgM не исключает использования других лекарственных препаратов.

Реакции на введение. Реакция на введение препарата, как правило, отсутствует. У некоторых детей с изменённой реактивностью возможны локальные полиморфные высыпания. В этом случае приём препарата следует сочетать с приёмом антигистаминных препаратов. Реакции возможны у детей, имеющих в анамнезе аллергическую реакцию на введение препаратов крови. В этом случае применение иммуноглобулина противопоказано.

Форма выпуска. Ампулы (40 мг белка) или флаконы (120 мг белка). Упаковка содержит 10 ампул или 8 флаконов.

Комплексный иммуноглобулиновый препарат сухой для энтерального применения (КИП)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой лиофилизированный белковый раствор, содержащий иммуноглобулины классов М, А и G, выделенные из сыворотки крови или плазмы человека, проверенных на отсутствие антител к ВИЧ, вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В. Препарат не содержит консервантов и антибиотиков, стабилизатор – глюкоза. Одна доза содержит 300 мг белка. Аморфная масса белого цвета.

Действующим началом препарата являются иммунологически активные фракции белков сыворотки крови человека. КИП предназначен только для энтерального применения при лечении острых кишечных инфекций у детей в возрасте 1 месяца и старше.

Способ применения и дозировка. КИП применяют orally по 1 дозе (содержимое ампулы)

1–2 раза в сут за 30 мин до еды в течение 5 сут. Возможно применение препарата в комплексе с антибиотиками, химиотерапевтическими препаратами и бактериофагами.

После вскрытия ампулы в неё вносят 5 мл дистиллированной воды, при лёгком встряхивании время растворения препарата не должно превышать 5 мин. Растворённый препарат – бесцветная прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

Реакция на введение препарата, как правило, отсутствует. У некоторых детей с повышенной аллергизацией возможны локальные полиморфные высыпания. В этих случаях дальнейший приём КИП должен сочетаться с приёмом антигистаминных препаратов.

Форма выпуска. Ампулы по 1 дозе (300 мг белка), упаковка содержит 10 ампул.

2.3 Препараты для профилактики и лечения гемофильной инфекции типа b

Вакцина для профилактики ХИБ-инфекции Акт – ХИБ

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой капсульный полисахарид *H. influenzae tupa b*, конъюгированный с белком столбнячного токсина. Консерванта и антибиотиков не содержит. Выпускается в сухом виде. Применяется для профилактики гемофильной инфекции, в основном, у детей в возрасте до 6 лет.

Способ применения и дозировка. Прививки проводятся начиная с 3-х мес. возраста одновременно с АКДС и вакциной против полиомиелита с интервалом в 1 месяц, ревакцинация проводится через 12 мес. после третьей прививки. При начале вакцинации в возрасте 6-12 мес. достаточно 2 инъекции с интервалом в 1–2 мес., ревакцинация в 18 мес. Для вакцинации детей в возрасте от 1 года до 5 лет достаточно 1 инъекции вакцины.

Реакция на введение выражена слабо. Возможны гиперемия и уплотнение, повышение температуры до 38°C в 1 – 4% случаев. Вакцина не имеет специальных противопоказаний.

Форма выпуска. 1 доза во флаконе и шприц с 0,5 мл растворителя, 10 флаконов по 10 доз и 10 флаконов с растворителем.

Кроме описанной зарегистрированной в России вакцины Акт-ХИБ («Авентис Пастер», Франция), готовятся к регистрации ХИБ – вакцина (г. Ростов-на-Дону, Россия), ХИБерикс («ГлаксоСмитКляйн», Англия), гексовак.

2.4 Препараты, применяемые для лечения и профилактики токсических инфекций и коклюша

Препараты для профилактики и лечения столбняка

Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат содержит анатоксин, полученный из фильтрата бульонной культуры возбудителя столбняка, обезвреженного длительным воздействием формалина и тепла, очищенного и адсорбированного на гидроокиси алюминия. В качестве консерванта используют мертиолят в концентрации 0,01 %. Анатоксин столбнячный представляет собой суспензию желтовато-белого цвета, при хранении разделяющуюся на надосадочную жидкость и рыхлый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

Препарат применяют для плановой и экстренной специфической профилактики столбняка. Формирует искусственный активный иммунитет.

Способ применения и дозировка. Препарат вводят подкожно в подлопаточную область в объеме 0,5 мл (одна прививочная доза).

Полный курс вакцинации АС-анатоксином (для лиц ранее не привитых против столбняка) состоит из 2 прививок с интервалом 30-40 сут, ревакцинация через 6-12 мес, в порядке исключения допускается удлинение интервала до 2 лет. Последующие ревакцинации проводятся каждые 10 лет однократно той же дозой.

Иммунизация некоторых трудноохватываемых контингентов населения (пожилые люди, неорганизованное население) с учетом специфических условий в некоторых отдельных местностях, по решению органов здравоохранения, может быть проведена по сокращенной схеме, предусматривающей однократное введение анатоксина в удвоенной дозе (1,0 мл) с ревакцинацией через 6-12 мес (в порядке исключения допускается удлинение интервала до 2 лет) и последующими ревакцинациями каждые 10 лет дозой препарата 0,5 мл.

Ревакцинацию взрослых, ранее полноценно иммунизированных ассоциированными препаратами, содержащими столбнячный анатоксин, осуществляют каждые 10 лет АС-анатоксином в дозе 0,5 мл.

Лицам ранее не привитым против столбняка (с 26 до 56 лет), получившим для профилактики дифтерии однократно АДС-М-анатоксин, для создания полноценного иммунитета против столбняка через 30-40 дней после введения АДС-М-анатоксина вводят АС-анатоксин в дозе 0,5 мл. Ревакцинацию проводят через 6-12 мес той же дозой АС-анатоксина.

Для экстренной профилактики столбняка при необходимости применяется АС-анатоксин в сочетании с противостолбнячным человеческим иммуноглобулином или противостолбнячной сывороткой. Профилактика проводится при травмах с нарушениями целостности кожных покровов и слизистых; обморожениях и ожогах второй, третьей, четвертой степеней; внебольничных абортах; родах вне медицинских учреждений; гангренах или некрозах тканей любого типа; абсцессах; укусах животных; проникающих повреждениях желудочно-кишечного тракта.

Условия введения и дозы АС-анатоксина, применяемые для профилактики столбняка, представлены в табл. 16.

Реакции на введение. Общие реакции на введение АС-анатоксина выражаются в недомогании, субфебрильном повышении температуры. Местные реакции проявляются в виде отека, покраснения, болезненности в месте введения препарата и исчезают через 24-48 ч. В редких случаях может развиваться шок.

Форма выпуска. Выпускают в ампулах по 1,0 мл (две прививочные дозы). Комплектуется по 10 ампул в коробку.

Таблица 16

Схема выбора препаратов при проведении экстренной профилактики столбняка

| Предшествующие прививки против столбняка | | Возрастная группа | Сроки, прошедшие после последней прививки | Применяемые препараты | | |
|--|--|-------------------------|---|-----------------------|------------|------------|
| Наличие документов о прививках | Курс предшествующих прививок | | | АС-анатоксин | ПСЧИ (МЕ)* | ПСС (МЕ)** |
| Имеется документальное подтверждение | Полный курс плановых прививок в соответствии с возрастом | Дети и подростки | Независимо от срока | Не вводят | Не вводят | Не вводят |
| | Курс плановых прививок без последней возрастной ревакцинации | Дети и подростки | Независимо от срока | 0,5 мл | Не вводят | Не вводят |
| | Полный курс иммунизации | Взрослые | Не более 5 лет | Не вводят | Не вводят | Не вводят |
| | | | Более 5 лет | 0,5 мл | Не вводят | Не вводят |
| | Две прививки | Все возрасты | Не более 5 лет | 0,5 мл | Не вводят | Не вводят |
| | | | Более 5 лет | 1,0 мл | 250 МЕ | 3000 МЕ |
| | Одна прививка | Все возрасты | Не более 2 лет | 0,5 мл | Не вводят | Не вводят |
| | | | Более 2 лет | 1,0 мл | 250 МЕ | 3000 МЕ |
| | Не привитые | Дети до 5 мес | | Не вводят | 250 МЕ | 3000 МЕ |
| | | Остальные возрасты | | 1,0 мл | 250 МЕ | 3000 МЕ |
| Нет документального подтверждения | Прививочный анамнез неизвестен | Дети до 5 мес | | Не вводят | 250 МЕ | 3000 МЕ |
| | | Дети от 5мес, до 18 лет | | 0,5 мл | Не вводят | Не вводят |
| | | Остальные возрасты | | 1,0 мл | 250 МЕ | 3000 МЕ |

Примечание: при отсутствии противостолбнячного иммуноглобулина человека применяют сыворотку противостолбнячную очищенную (ПСС).

Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный для доноров

Для иммунизации доноров применяют анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный для доноров жидкий (АС-анатоксин для доноров). Принцип получения, применение препарата соответствуют АС-анатоксину.

Адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин

Для профилактики столбняка применяют АДС-анатоксин и АДС-М анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов жидкий. Характеристика этих препаратов представлена на стр. 129-132.

Иммуноглобулин противостолбнячный человека

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат содержит иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из сыворотки (плазмы) крови доноров, иммунизированных столбнячным сорбированным анатоксином, очищенную и концентрированную методом фракционирования этиловым спиртом при температуре ниже 0⁰С. Представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость бесцветную или со слабой желтой окраской.

Иммуноглобулин противостолбнячный человека (ПСЧИ) применяется для экстренной профилактики столбняка у лиц, особо чувствительных к лошадиному белку. Формирует искусственный пассивный иммунитет.

Способ применения и дозировки. Препарат вводят однократно внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы в дозе не менее 250 МЕ, независимо от возраста. Условия применения препарата для экстренной профилактики представлены в табл. 16.

Реакции на введение. Реакции на введение иммуноглобулина, как правило, отсутствуют. В редких случаях могут развиваться местные реакции в виде гиперемии в месте введения препарата, повышение температуры тела до 37,5⁰С в течение первых суток после применения препарата. У отдельных лиц с измененной реактивностью могут развиваться аллергические реакции, а в исключительных случаях – анафилактический шок. В связи с этим лица, получившие препарат, должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 2-5 мл (1 доза – 250 МЕ столбнячного анатоксина). Комплектуется по 10 ампул в коробку.

Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат содержит специфические иммуноглобулины белковой фракции сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных столбнячным анатоксином или токсином, очищенной и концентрированной одним из методов пептического переваривания. В качестве консерванта использован хлороформ (0,05%)

Представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую бесцветную или с желтоватым оттенком жидкость без осадка.

Применяется для лечения и экстренной специфической профилактики столбняка. Формирует искусственный пассивный иммунитет.

Способ применения и дозировки. С терапевтической целью сыворотку противостолбнячную вводят внутривенно или в спинно-мозговой канал в максимально ранние сроки заболевания в дозе 100000-200000 МЕ. В зависимости от тяжести заболевания введение сыворотки повторяют до исчезновения рефлекторных судорог.

Сыворотку противостолбнячную наряду с АС-анатоксином применяют для экстренной профилактики столбняка и вводят в дозе 3000 МЕ подкожно. Условия применения препарата представлены в табл. 16.

Перед введением противостолбнячной сыворотки для выявления чувствительности к чужеродному белку в обязательном порядке ставят внутрикожную пробу с разведенной 1: 100 сывороткой (находится в коробке с препаратом и маркирована красным цветом). Разведенную сыворотку вводят внутрикожно в сгибательную поверхность предплечья в объеме 0,1 мл и учет реакции проводят через 20 мин. Пробу считают отрицательной, если отек или покраснение в диаметре менее 1 см и положительной – если диаметр отека и покраснения достигает 1 см и более.

При отрицательной внутрикожной пробе вводят 0,1 мл неразведенной противостолбнячной сыворотки (ампула находится в коробке и маркирована синим цветом) подкожно также в сгибательную поверхность предплечья. Учет реакции проводят через 30 мин. При отсутствии реакции вводят профилактическую или терапевтическую дозу сыворотки. Лицам с положительной внутрикожной или подкожной пробой дальнейшее введение сыворотки противопоказано.

Реакции на введение. Введение сыворотки противостолбнячной иногда сопровождается развитием аллергических реакций: немедленной, наступающей сразу после введения препарата или через несколько часов; ранней – на 2-6 сут после введения препарата; отдаленной – на 2 нед и позднее. Эти реакции проявляются комплексом симптомов сывороточной болезни (повышение температуры тела, появление зуда и высыпаний на коже, болей в суставах и т. д.). Лица, получившие сыворотку, должны быть предупреждены о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае появления признаков, характерных для сывороточной болезни. В редких случаях после введения препарата возникает анафилактический шок. Учитывая возможность возникновения анафилактического шока при введении противостолбнячной сыворотки, за каждым пациентом необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 1 час после введения препарата. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 2, 3, 5 мл, содержащих 1 профилактическую дозу (3000 МЕ) и вместимостью 10 и 20 мл, содержащих 1 терапевтическую дозу (10000, 20000 или 50000 МЕ). Ампулы маркированы синим цветом.

Сыворотка разведенная 1: 100 для определения чувствительности человека к лошадиному белку выпускается по 1 мл. Ампулы маркированы красным цветом.

Выпускается в комплекте, состоящем из 1 ампулы сыворотки противостолбнячной и 1 ампулы сыворотки разведенной 1: 100. В коробке находится 5 комплектов.

Препараты для профилактики и лечения ботулизма

Тетра – анатоксин очищенный, адсорбированный жидкий

Состав, назначение, показания к применению. Препарат содержит смесь адсорбированных ботулинических анатоксинов типов А, В, Е и столбнячного анатоксина. Представляет собой суспензию желтовато-белого цвета, разделяющуюся при стоянии на надосадочную жидкость и рыхлый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

Тетра–анатоксин очищенный, адсорбированный жидкий применяют для профилактики ботулизма и столбняка у лиц в возрасте от 16 до 60 лет (женщины до 55 лет). Введение препарата вызывает формирование специфического активного иммунитета против токсинов соответствующих возбудителей, продолжительностью не менее 5 лет.

Способ применения. Полный курс вакцинации тетра–анатоксином состоит из 2 прививок по 1 мл каждая с интервалом 25-30 сут и ревакцинации через 6-9 мес в той же дозе. Последующие однократные ревакцинации проводят каждые 5 лет.

Реакции на введение. В первые двое сут после введения препарата могут развиваться общая и местная реакции. Общая реакция проявляется повышением температуры, недомоганием. Местная реакция заключается в появлении гиперемии кожи, инфильтратов, отечности мягких тканей, развитии регионарного лимфаденита, у части привитых на месте введения появляется болезненное подкожное уплотнение размером с горошину, которое может сохраняться в течение нескольких месяцев. Наличие уплотнения не является противопоказанием для проведения следующей прививки. В редких случаях возможно возникновение шока.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 3 мл (три прививочные дозы). Прививочная доза содержит ботулинического анатоксина типа А 5 ЕС, типов В и Е по 3 ЕС, столбнячного анатоксина – 2,5 ЕС. Комплектуется по 10 ампул в коробку.

Трианатоксин

Для профилактики ботулизма может быть использован трианатоксин, содержащий смесь адсорбированных ботулинических анатоксинов А, В, Е. **Способ получения, применение и дозировка** такие же как у соответствующих компонентов тетра-анатоксина. Кроме того трианатоксин применяется для иммунизации доноров.

Иммуноглобулин человеческий противоботулинический

Состав, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой иммунологически активную фракцию, выделенную из сыворотки крови доноров, ревакцинированных трианатоксином типов А, В, Е, очищенную и концентрированную методом фракционирования этиловым спиртом при температуре 0⁰С. Представляет прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость бесцветную или со слабой желтой окраской.

Применяется для лечения и экстренной профилактики ботулизма у детей и взрослых. Действующим началом препарата являются антитела, нейтрализующие ботулинические токсины типов А, В, Е. Введение иммуноглобулина формирует искусственный пассивный иммунитет.

Способ применения. Препарат вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы.

С лечебной целью иммуноглобулин человеческий противоботулинический вводят как можно раньше при первых симптомах ботулизма. Курс лечения больных тяжелыми формами ботулизма составляет 5-6 доз препарата, которые вводят через каждые 8 час по две дозы; при средней тяжести заболевания – 2-3 дозы на курс лечения при введении по 1-2 дозы с интервалом 8-12 ч; при легком течении – 1-2 дозы препарата вводят однократно.

С целью профилактики иммуноглобулин вводят однократно в объеме 1 дозы независимо от возраста.

В одной ампуле (3-5 мл) содержится 1 доза препарата, состоящая из 100 МЕ антитоксина типа А, 70 МЕ – типа В, 70 МЕ – типа Е.

Реакции на введение. Реакции на введение, как правило, отсутствуют. В редких случаях могут развиваться местные реакции в виде гиперемии и повышение температуры до 37,5⁰С в течение двух сут после инъекции.

У больных с измененной реактивностью могут развиваться аллергические реакции различного типа, а в исключительных случаях – анафилактический шок.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 3-5 мл (по 1 дозе в ампуле). Комплектуется по 10 ампул в коробку.

*Сыворотки противоботулинические очищенные концентрированные жидкие
типов А, В, С, Е, F*

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет содержащую специфические иммуноглобулины белковую фракцию сыворотки крови лошадей или крупного рогатого скота, гипериммунизированных ботулиническими анатоксинами или токсинами типов А, В, С, Е, F, очищенную и концентрированную одним из методов пептического переваривания и солевого фракционирования. В качестве консерванта содержит 0,5 % хлороформ. Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость без запаха. Противоботулинические сыворотки выпускают в виде поливалентных, содержащих ботулинические антитоксины типов А, В, С, Е, F, и моновалентных, содержащих антитоксин какого-либо одного типа ботулизма.

Применяют для лечения и профилактики ботулизма. Формирует искусственный пассивный иммунитет.

Способ применения и дозировка. С лечебной целью сыворотку противоботулиническую вводят в максимально ранние сроки от момента появления симптомов заболевания. До введения сыворотки необходимо взять материал от больного для лабораторного исследования.

Для лечения ботулизма, вызванного неизвестным типом токсина (возбудителя), используют смесь моновалентных сывороток или поливалентную сыворотку.

Вне зависимости от тяжести течения заболевания больному вводят однократно внутривенно одну лечебную дозу препарата, которую разводят в 200 мл стерильного изотонического 0,85 % раствора натрия хлорида, подогретого перед введением в теплой воде до $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Скорость введения 60-90 капель в мин. В исключительных случаях, при невозможности осуществления капельной инфузии, допускается медленное струйное введение лечебной дозы сыворотки без разведения шприцем. Во избежание возможных аллергических реакций до начала внутривенного вливания сыворотки больному вводят струйно 60-90 мг преднизалона.

Для экстренной профилактики ботулизма сыворотку противоботулиническую вводят людям, употреблявшим одновременно с больным продукты, вызвавшие заболевание. С этой целью вводят внутримышечно половину лечебной дозы, того же типа, что и тип токсина, вызвавший заболевание. Если тип токсина не установлен, вводят половину лечебной дозы поливалентной сыворотки или по половине лечебной дозы всех типов моновалентных сывороток.

Перед введением противоботулинической сыворотки для выявления чувствительности к чужеродному белку в обязательном порядке проводят внутрикожную пробу с разведенной 1:100 сывороткой (ампулы маркированы красным цветом).

Разведенную сыворотку вводят в дозе 0,1 мл внутривенно в сгибательную поверхность предплечья. Проба считается отрицательной, если через 20 мин на месте введения отек или покраснение менее 1,0 см, проба считается положительной, если отек и покраснение достигают 1,0 см.

При отрицательном результате внутривенной пробы подкожно вводят 0,1 мл неразведенной противоботулинической сыворотки (ампулы маркированы синим цветом). При отсутствии реакции на последнюю через 30 мин вводят всю назначенную дозу сыворотки.

При положительной внутривенной пробе с разведенной сывороткой или в случаях появления аллергической реакции на подкожную инъекцию противоботулинической сыворотки рекомендуется использовать донорский противоботулинический иммуноглобулин. При отсутствии иммуноглобулина противоботулиническую сыворотку вводят только в лечебных целях с особыми предосторожностями: после внутримышечного введения 60 мг преднизолона и антигистаминных препаратов вводят подкожно разведенную 1:100 сыворотку, предназначенную для внутривенной пробы, с интервалом 20 мин в дозе 0,5 мл, 2,0 мл и 5,0 мл. При отсутствии реакции на эти дозы вводят подкожно 0,1 мл неразведенной противоботулинической сыворотки. При отсутствии реакции через 30 мин внутримышечно вводят всю дозу сыворотки. В случае положительной реакции на одну из вышеуказанных доз больному внутривенно струйно вводят 180-240 мг преднизолона и спустя 20 мин внутримышечно всю лечебную дозу препарата.

Реакции на введение. Введение противоботулинической сыворотки иногда сопровождается развитием аллергических реакций: немедленной, наступающей сразу после введения препарата или через несколько час, ранней – на 2-8 сут после введения, отдаленной – на 2-ой неделе и позднее. Они характеризуются повышением температуры, ознобом, судорогами, появлением различных сыпей, нарушением сердечно-сосудистой деятельности. В редких случаях могут наблюдаться явления коллапса и анафилактический шок. Учитывая возможность возникновения аллергических реакций, необходимо обеспечить медицинское наблюдение за пациентами в течение 30 мин после введения сыворотки, а медицинские кабинеты должны быть оснащены средствами противошоковой терапии.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах. Одна ампула как поливалентной, так и моновалентной сыворотки содержит лечебную дозу, которая для типов А, С и Е составляет 10000 МЕ, для типа В – 5000 МЕ, для типа F 3000 МЕ. Объем содержимого в ампуле зависит от активности сыворотки. Ампулы маркированы красным цветом.

Разведенная 1: 100 сыворотка для определения чувствительности человека к лошадиному белку выпускается по 1 мл. Ампулы маркированы красным цветом.

Выпускается в комплекте, состоящем из 1 ампулы сыворотки противоботулинической и 1 ампулы сыворотки разведенной 1:100. В коробке находится 5 комплектов.

Сыворотка противоботулиническая типов А, В, Е, очищенная концентрированная

Состав препарата, назначение, показания к применению. Поливалентная сыворотка представляет собой содержащую специфические иммуноглобулины белковую фракцию сыворотки крови лошадей или крупного рогатого скота, гипериммунизированных ботулиническими анатоксинами или токсинами типов А, В, Е. Ампула поливалентной сыворотки содержит 1 лечебную дозу, которая для типов А, Е, составляет 10000 МЕ, для типа В – 5000 МЕ. Объем содержимого ампулы зависит от активности сывороток.

Способ применения, дозировка, реакции на введение, форма выпуска такие же как и для сыворотки противоботулинической очищенной концентрированной жидкой типов А, В, С, Е, F.

Препараты для лечения и профилактики газовой гангрены

Сыворотки противогангренозные лошадиные очищенные концентрированные жидкие

Состав препарата, назначение, показания к применению. Антитоксические сыворотки против газовой гангрены представляют собой сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных анатоксинами или токсинами трех основных возбудителей газовой анаэробной инфекции (Клостридии перфрингенс типа А, Клостридии эдематис, Клостридии септикум).

Противогангренозные сыворотки выпускаются в виде комплекта моновалентных сывороток, включающего по 1 ампуле сывороток противоперфрингенс, противоэдематис и противосептикум, или в виде поливалентной сыворотки, содержащей в 1 ампуле антитоксины трех видов.

Действующим началом препарата являются антитела, нейтрализующие токсины трех перечисленных видов возбудителей газовой гангрены. В 1 мл препарата содержится не менее 580 МЕ каждого компонента. Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость без осадка.

Сыворотки противогангренозные поливалентные очищенные применяют для экстренной профилактики и лечения газовой гангрены, а также для лечения других гангренозных заболеваний (послеродовой гангренозный сепсис, гангрена легкого и др). С профилактической целью сыворотки применяют при ранениях с большим размозжением мышечной ткани, при осложненных открытых переломах, а также при огнестрельных ранениях, сопровождающихся за-

грязнениями земель, обрывками одежды или другими инородными телами. Формирует искусственный пассивный иммунитет.

Способ применения и дозировка. С профилактической целью сыворотку вводят внутримышечно в возможно более короткие сроки после ранения в суммарной дозе 30000 МЕ (по 10000 МЕ каждого из трех типов антител).

С лечебной целью сыворотку вводят в суммарной дозе 15000 МЕ (по 5000 МЕ каждого из трех типов антител) внутривенно, очень медленно, капельным методом в смеси со стерильным, подогретым до температуры тела, изотоническим раствором натрия хлорида (на 100 мл сыворотки 100-140 мл изотонического раствора натрия хлорида). Вначале вводят 1 мл сыворотки в течение 5 мин и в дальнейшем по 1 мл в минуту.

Для лечения и профилактики газовой гангрены, вызванной неизвестным типом токсина (возбудителя) используют поливалентную сыворотку или смесь моновалентных.

Перед введением противогангренозной сыворотки для выявления чувствительности к чужеродному белку в обязательном порядке проводят внутрикожную пробу с разведенной 1:100 сывороткой (ампулы маркированы красным цветом). Постановку и учет реакции см. раздел 1.4.

При положительной внутрикожной пробе сыворотку вводят только по безусловным показаниям под наблюдением врача и с особыми предосторожностями: сыворотку, разведенную 1:100, вводят подкожно в объеме 0,5; 2,0; 5,0 мл с интервалами 15-20 мин. При отсутствии реакции на эти дозы вводят 0,1 мл неразведенной противогангренозной сыворотки, при отсутствии реакции через 30 мин подкожно вводят все назначенное количество сыворотки. В случае положительной реакции на одну из вышеупомянутых доз сыворотку не вводят или вводят под наркозом, имея средства противошоковой терапии.

Реакции на введение. Введение противогангренозной сыворотки иногда сопровождается развитием аллергических реакций: немедленной, наступающей сразу после введения препарата или через несколько час, ранней – на 2-8 сут после введения, отдаленной – на 2-ой неделе и позднее. Они характеризуются повышением температуры, ознобом, судорогами, появлением различных сыпей, нарушением сердечно-сосудистой деятельности. В редких случаях могут наблюдаться явления коллапса и анафилактический шок. Учитывая возможность возникновения аллергических реакций, необходимо обеспечить медицинское наблюдение за пациентами в течение 30 мин после введения сыворотки, а медицинские кабинеты должны быть оснащены средствами противошоковой терапии.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах содержащих по 10000 МЕ каждого типа (одна профилактическая доза) антитоксина. Объем содержимого в ампуле зависит от активности сыворотки. Ампулы маркированы красным цветом.

Сыворотка разведенная 1:100 для определения чувствительности человека к лошадиному белку выпускается по 1 мл. Ампулы маркированы красным цветом.

Выпускается в комплекте, состоящем из 1 ампулы сыворотки противоботулинической и 1 ампулы сыворотки разведенной 1:100. В коробке находится 5 комплектов.

Препараты для лечения и профилактики коклюша, дифтерии и столбняка

Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС-вакцина)

Состав препарата, назначение, показания к применению. АКДС-вакцина состоит из взвеси убитых коклюшных микробов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, адсорбированных на гидроксиде алюминия. Препарат содержит в 1 мл 20 млрд коклюшных микробных клеток, 30 флокулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного и 10 антитоксинсвязывающих единиц (ЕС) столбнячного анатоксина. Консервант – мертиолят в концентрации 0,01%. Препарат представляет собой суспензию белого или слегка желтоватого цвета, разделяющуюся при стоянии на прозрачную жидкую часть и рыхлый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании. Применяется для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка у детей. Прививки АКДС-вакциной проводят в возрасте от 3 мес до 3 лет (прививки детей, переболевших коклюшем, проводят АДС-анатоксином). Курс вакцинации состоит из 3-х прививок с интервалом 45 дней. Сокращение интервалов не допускается. Ревакцинацию АКДС-вакциной проводят однократно через 1,5-2 года после законченного курса вакцинации. Прививки АКДС-вакциной можно проводить одновременно с прививками против полиомиелита.

Способ применения и дозировка. Препарат вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы или в передне-наружную область бедра в дозе 0.5 мл (разовая доза). Перед прививкой ампулу необходимо тщательно встряхнуть до получения гомогенной взвеси.

Реакция на введение. В первые 2 сут после прививки АКДС-вакциной могут развиваться общие и местные реакции. Общая реакция проявляется повышением температуры, недомоганием. Местные реакции – проявлением гиперемии кожи, отечности мягких тканей или небольшого инфильтрата. В редких случаях после прививки могут развиваться неврологические осложнения: энцефалитические (судорожные) реакции, пронзительный непрерывный крик, поствакцинальный энцефалит; аллергические осложнения – отеки Квинке, крапивница, полиморфная сыпь, обострение аллергических заболеваний, системные реакции типа анафилактического шока.

Учитывая возможность развития анафилактического шока, необходимо обеспечить медицинское наблюдение за привитыми в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть

обеспечены средствами противошоковой терапии. При развитии у ребенка сильной общей реакции (повышение температуры в первые двое суток до 39,6⁰С и выше) или поствакцинального осложнения ему прекращают дальнейшие прививки АКДС-вакциной. Прививки АКДС-вакциной проводят не ранее, чем через 2 месяца после прививок против других инфекций.

Форма выпуска. АКДС-вакцину выпускают в ампулах по 1.0 мл (две прививочные дозы). Упаковка содержит 10 ампул.

Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный (АДС-анатоксин)

Состав препарата, назначение, показание к применению. Препарат представляет собой смесь очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроксиде алюминия. Препарат содержит в 1 мл 60 ЛФ дифтерийного и 20 ЕС столбнячного анатоксинов. В 1 прививочной дозе (0,5 мл) содержится не менее 30 МИЕ дифтерийного анатоксина и не менее 40 МИЕ столбнячного анатоксина. Консервант – мертиолят. Гомогенная суспензия белого или слегка желтоватого цвета, при стоянии разделяющаяся на два слоя: бесцветную прозрачную жидкость и белый рыхлый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

Курс вакцинации обеспечивает формирование специфического иммунитета против дифтерии и столбняка более чем у 95% привитых.

Препарат предназначен для профилактики дифтерии и столбняка у детей до 6-летнего возраста.

АДС-анатоксин применяют детям, переболевшим коклюшем (от 3-месячного до достижения 6-летнего возраста); детям, имеющим противопоказания к введению АКДС-вакцины; детям 4–5 лет включительно, ранее не привитым против дифтерии и столбняка.

Способ применения и дозировка. Препарат вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы или передне-наружную часть бедра в дозе 0,5 мл. Перед прививкой ампулу тщательно встряхивают до получения гомогенной взвеси.

Курс вакцинации состоит из двух прививок с интервалом 45 дней. Сокращение интервалов не допускается. При необходимости увеличения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок, определяемый состоянием здоровья ребенка. Ревакцинацию АДС-анатоксином проводят однократно через 9–12 мес после законченного курса вакцинации. Последующие ревакцинации проводят в 6 лет АДС-М-анатоксином, в 11 лет АД-М-анатоксином, в 16–17 и каждые последующие 10 лет АДС-М-анатоксином. Если ребенок, перенесший коклюш, ранее получил три или две прививки АКДС-вакциной, курс вакцинации против дифтерии и столбняка считают законченным.

Реакция на введение. Реакции могут проявляться в виде кратковременных общих (повышение температуры, недомогание) и местных (болезненность, гиперемия, отечность) явлений. 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 40,0 °С и выше) или поствакцинального осложнения ему прекращают дальнейшие прививки АДС-анатоксином.

Постоянные противопоказания к применению АДС-анатоксина отсутствуют.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (две прививочные дозы). Упаковка содержит 10 ампул.

В России зарегистрирована вакцина Д.Т.ВАКС («Пастер-Мерье», Франция), содержащая в прививочной дозе (0,5 мл) не менее 30 МИЕ дифтерийного анатоксина не менее 40 МИЕ столбнячного анатоксина, адсорбированных на гидроксиде алюминия. Консервант – мертиолят.

Препарат предназначен для профилактики дифтерии и столбняка у детей до 6 лет.

Форма выпуска. 1 шприц или 1 ампула, содержащая 1 дозу; 20 ампул (шприцев), содержащих по 1 дозе; 1 или 10 флаконов по 10 доз в каждом; 1 или 10 флаконов по 20 доз в каждом.

*Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный
с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-анатоксин)*

Состав препарата, назначение, показание к применению. Препарат представляет собой смесь очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроксиде алюминия. Препарат содержит в 1 мл 10 ЛФ дифтерийного и 10 ЕС столбнячного анатоксинов. Консервант – мертиолят. Гомогенная суспензия белого или слегка желтоватого цвета, при стоянии разделяющаяся на два слоя: бесцветную прозрачную жидкость и белый рыхлый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

Курс вакцинации обеспечивает формирование специфического иммунитета против дифтерии и столбняка более чем у 95% привитых.

Препарат предназначен для профилактики дифтерии и столбняка у детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых.

Способ применения и дозировка. АДС-М-анатоксин вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы или передне-наружную часть бедра или глубоко подкожно в подлопаточную область в дозе 0,5 мл. Перед прививкой ампулу тщательно встряхивают до получения гомогенной взвеси.

АДС-М-анатоксин применяют:

1. Для плановых возрастных ревакцинаций детей в 6 лет, подростков в 16–17 лет и взрослых без ограничения возраста каждые 10 лет. Препарат вводят однократно. Взрослых, привитых против столбняка менее 10 лет тому назад, прививают АД-М-анатоксином.

2. Для вакцинации детей 6 лет и старше, ранее непривитых против дифтерии и столбняка. Курс вакцинации состоит из 2 прививок с интервалом 30–45 сут. Сокращение интервалов не допускается. При необходимости увеличения интервалов очередную прививку следует проводить в возможно ближайший срок, определяемый состоянием здоровья ребенка.

Первую ревакцинацию проводят через 6–9 мес после законченной вакцинации однократно, вторую ревакцинацию – с интервалом в 5 лет.

В качестве замены АКДС-вакцины (АДС-анатоксина) у детей с сильными общими реакциями (температура 40,0°С и выше) или поствакцинальными осложнениями на указанные препараты. Если реакция развилась на 1-ую вакцинацию АКДС (АДС), вторую прививку осуществляют АДС-М-анатоксином не ранее, чем через 3 мес, если реакция развилась на вторую вакцинацию, курс вакцинации против дифтерии и столбняка считают законченным.

1. Взрослым, которые ранее достоверно не были привиты против дифтерии, не болели этой инфекцией и не были носителями токсигенных коринебактерий дифтерии: две вакцинации АДС-М или АД-М-анатоксином с интервалом 30 дней и ревакцинацию через 6–9 мес.

2. Плановые прививки АДС-М-анатоксином детям проводят не ранее, чем через 1 мес после прививок против других инфекций. Прививки АДС-М-анатоксином можно проводить одновременно с другими прививками.

Реакция на введение. Реакции могут проявляться в виде кратковременных общих (повышение температуры, недомогание) и местных (болезненность, гиперемия, отечность) явлений. В исключительно редких случаях могут развиваться аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), незначительное обострение аллергических заболеваний. Лицам, давшим на введение АДС-М-анатоксина тяжелые формы аллергических реакций, дальнейшее введение препаратов прекращают.

Прививки по эпидпоказаниям: неиммунные лица, с вышеперечисленными заболеваниями, находившиеся в непосредственном контакте с больным дифтерией (семья, класс, комната общежития и т.п.) могут быть привиты по заключению специалиста до наступления выздоровления (ремиссии) на фоне соответствующей терапии.

Форма выпуска. Ампулы по 0,5 мл (одна прививочная доза) и по 1 мл (две прививочные дозы). Упаковка содержит 10 ампул.

В России зарегистрирована вакцина ДГ-Адьюльт («Пастер-Мерье», Франция), содержащая в прививочной дозе (0,5 мл) 2 ЛФ дифтерийного анатоксина и не менее 40 МИЕ столбнячного анатоксина, адсорбированных на алюминия гидроксиде. Консервант – мертиолят.

Препарат предназначен для ревакцинации подростков и взрослых, а также для вакцинации и ревакцинации подростков и взрослых, ранее не привитых против дифтерии и столбняка.

Форма выпуска. 10 флаконов по 10 доз в каждом; 10 флаконов по 20 доз в каждом.

Адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка и полиомиелита (ТЕТРАКОК)

Состав препарата, назначение, показания к применению. В каждой дозе вакцины (0,5 мл) содержится: очищенный дифтерийный анатоксин – 1 вакцинальная доза; очищенный столбнячный анатоксин – 1 вакцинальная доза; *Bordetella pertussis* - минимум 4 МЕ; инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита, вызываемого вирусом 1-го типа – 1 вакцинальная доза; инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита, вызываемого вирусом 2-го типа – 1 вакцинальная доза; инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита, вызываемого вирусом 3-го типа – 1 вакцинальная доза; гидроокись алюминия, выраженная в Al – максимум 1,25 мг; формальдегид – максимум 0,1 мг; 2-фенолэтанол – максимум 0,005 мл.

Вакцина производится из дифтерийного и столбнячного токсинов, инактивированных формалином и очищенных, коклюшной палочки, подвергнутой тепловой инактивации, и 3-х типов вируса полиомиелита, приготовленных на культуре клеток *Vero* и инактивированных формальдегидом. Иммунитет приобретается после 2-й инъекции вакцины и сохраняется не менее 5 лет после первой ревакцинации. Применяется для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка и полиомиелита. Допустимый интервал между прививкой Тетракок и другими прививками, если они не проводятся в один день, в соответствии с российскими рекомендациями составляет 1 мес.

Способ применения и дозировка. Подкожные или внутримышечные инъекции. Препарат перед использованием необходимо тщательно взболтать. Если вакцина поставлена в шприце, после использования его следует уничтожить. При проведении массовых кампаний вакцинации вакцину можно вводить при помощи безыгольного инъектора типа *Imojet*. Первичная вакцинация: 2 или 3 инъекции по 0,5 мл с интервалом не менее 1 мес. Ревакцинация: однократно через 1 год после последней инъекции первичной вакцинации.

Реакция на введение. Возможны эритема и/или появление уплотнения в месте инъекции. Повышение температуры тела (до 38-39°C). Как правило, побочные реакции протекают легко и

являются преходящими, особенно, если превентивно назначаются салицилаты, барбитураты или антигистаминные препараты. В очень редких случаях коклюшный компонент может вызвать неврологические реакции (судороги, энцефалит, энцефалопатия). Вместе с тем, эти поствакцинальные осложнения наблюдаются в 100-1000 раз реже, чем осложнения в результате заболевания коклюшем. Использовать с осторожностью в случае документированной аллергии к стрептомицину.

Форма выпуска. 1 шприц, содержащий 1 дозу; 20 шприцев, содержащих по 1 дозе; 10 флаконов по 10 доз в каждом; 10 флаконов по 20 доз в каждом.

Владелец лицензии на продажу препарата «Пастер Мерье Сэрм & Ваксэн» (Франция).

*Комбинированная вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша
и вирусного гепатита В (бубо-кок)*

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой комбинацию рекомбинантного дрожжевого поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и смесь убитых формалином коклюшных микробов и очищенных от балластных белков дифтерийного и столбнячного анатоксинов (АКДС), адсорбированных на геле алюминия гидроксида.

Препарат содержит в одной прививочной дозе (0,5 мл) 5 мг HBsAg, 10 оптических единиц (ОЕ) коклюшных микробов, 15 ЛФ дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксинов. Консервант – мертиолят в концентрации 0,01%. Препарат представляет собой гомогенную суспензию желтоватого цвета, разделяющуюся при стоянии на бесцветную прозрачную жидкость и рыхлый осадок желтовато-белого цвета, легко разбивающийся при встряхивании. Введение препарата в соответствии с утвержденной схемой вызывает формирование специфического иммунитета против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В. Применяется для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В у детей.

Способ применения и дозировка. Прививки вакциной Бубо-Кок проводят в возрасте от 3 месяцев до достижения 4 лет. Препарат вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы или в передненаружную область бедра в дозе 0,5 мл (разовая доза) трехкратно по схеме вакцинации АКДС. Курс вакцинации состоит из 3-х прививок (3 мес., 4 мес, 5 мес).

Ревакцинация проводится в 12-18 месяцев однократно. Исключение должны составить дети, рожденные от HBsAg-позитивных матерей. Таких детей следует прививать в первые дни жизни рекомбинантной моновакциной гепатита В.

Реакция на введение. У части привитых в первые двое суток могут развиваться кратковременные общие (повышение температуры, недомогание) и местные (болезненность, гиперемия,

отежность) реакции. В редких случаях могут развиваться осложнения, обусловленные содержанием в препарате АКДС-компонента: судороги (обычно связанные с повышением температуры), эпизоды пронзительного крика, аллергические проявления (отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь), обострения заболеваний.

Форма выпуска. В ампулах по 0,5 мл (прививочная доза). Упаковка содержит 10 ампул.

Иммуноглобулин противокклюшный антитоксический человека

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой иммунобиологически активную фракцию, выделенную из плазмы или сыворотки доноров, содержащую антитела к экзотоксину коклюшного микроба, очищенную и концентрированную методом фракционирования этиловым спиртом. Концентрация белка – 10%. Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, бесцветная или со слабой желтой окраской. Не содержит консерванта и антибиотиков, вирусологически безопасен.

Действующим началом препарата являются иммуноглобулины, обладающие активностью антител, нейтрализующих коклюшный экзотоксин. Обладает также неспецифической активностью, повышая устойчивость организма к другим инфекциям. Лечение коклюша. Назначают детям с 3-х мес. возраста.

Способ применения и дозировка. Применяют только по назначению врача. Вводят внутримышечно в верхний наружный квадрат ягодичной мышцы или наружную поверхность бедра. Запрещается вводить препарат внутривенно. Перед инъекцией ампулу с препаратом выдерживают в течение 2 часов при комнатной температуре (18-22) градусов. Используют для инъекций шприц с иглой с широким просветом, строго соблюдают правила асептики. Детям до 3 лет – 1 доза препарата (2,0-3,0мл). В 1 мл не менее 750 ЕД антитоксических противокклюшных антител. Детям старше 3 лет – 2 дозы препарата (4,0-6,0мл). При тяжелом течении коклюша показано повторное введение препарата через 12-24 ч.

Реакция на введение. Реакция на введение, как правило, отсутствует. В редких случаях может появиться гиперемия в месте введения и повышение температуры до 37,5°C в течение первых сут. У отдельных людей с измененной реактивностью могут развиваться аллергические реакции различного типа, а в исключительно редких случаях анафилактический шок и связи с чем места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Форма выпуска. В ампулах по 2.0-3.0 мл (1 доза) для внутримышечного введения. Одна ампула (1 доза) содержит не менее 2000 ЕД коклюшного антитоксина.

2.5. Препараты, применяемые для профилактики и лечения особоопасных инфекций

Препараты, применяемые для профилактики туляремии

Вакцина туляремийная живая сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой культуру живых микробов туляремийного вакцинного штамма 15 линии НИИЭГ, лиофилизированную в сахарозо-желатиновой среде с глютаминотвислым натрием и мочевиной в качестве стабилизатора. Пористая масса беловато-желтого цвета.

Препарат предназначен для профилактики туляремии с 7-летнего возраста. Напряженный иммунитет развивается через 20–30 дней после прививки и сохраняется в течение 5 лет. Прививки проводятся в энзоотичных по туляремии территориях, а также персоналу лабораторий, работающему с возбудителем или осуществляющему бактериологическую диагностику туляремии. Помимо последнего к группе риска заболевания туляремией относятся работники зерно- и овощехранилищ, предприятий по переработке сельскохозяйственной продукции, животноводческих и птицеводческих ферм, имеющие дела с зерном, фуражом, соломой, а также со скотом, поступающим из энзоотичных по туляремии районов; лица, выезжающие в энзоотичные районы для работы в поймах рек, а также для заготовки шкур грызунов и имеющие дело с приемом и первичной обработкой последних; работники (в том числе временные) в сельской местности, энзоотичной по туляремии; население, проживающее в прибрежных районах водоемов, заселенных водяной крысой и ондатрой. Прививкам подлежат лица с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями на туляремию, в связи с чем перед каждой прививкой у каждого вакцинируемого определяют наличие специфического иммунитета с помощью одной из серологических или кожно-аллергических реакций.

Способ применения и дозировка. Непосредственно перед прививкой вакцину растворяют прилагаемым растворителем (дистиллированной водой). Время растворения не должно превышать 3 мин. Растворенный препарат, представляющий гомогенную взвесь желтовато-белого цвета без хлопьев и посторонних включений, допускается хранить не более 2 часов при условии соблюдения асептики.

Вакцинацию проводят однократно накожным или внутрикожным способом.

Вакцинация накожным способом осуществляется при проведении плановых прививок (все возраста) и для прививок по эпидемическим показаниям (дети), внутрикожная вакцинация бе-

зыгольным инъектором БИ-3М с протектором ППИ-2 – по эпидемическим показаниям взрослым.

Одна прививочная доза при накожном введении составляет $2 \cdot 10^8$ микробных клеток в 0,1 мл (двух каплях). Прививку производят на наружной поверхности средней трети плеча. Кожу перед прививкой обрабатывают спиртом или смесью спирта с эфиром. Применение других дезинфицирующих средств не допускается. После испарения спирта с эфиром на обработанный участок кожи стерильной глазной пипеткой наносят в 2 местах на расстоянии 3–4 см друг от друга по 1 капле разведенной вакцины, через которые оспопрививательным пером проводят по две параллельные поверхностные насечки длиной 10 мм. При этом кровь должна выступать в виде мелких росинок. Плоской стороной пера вакцину втирают в насечки в течение 30 сек, после чего дают подсохнуть.

Одна прививочная доза при внутрикожном введении составляет $1,0 \cdot 10^7$ микробных клеток в 0,1 мл. Категорически запрещается вводить внутрикожно вакцину, разведенную для накожного применения. При подкожной иммунизации вакцину разводят стерильной дистиллированной водой в объеме, указанном на этикетке, как для накожного применения. После чего в стерильный шприц набирают 1 мл разведенного препарата и переносят его в стерильный флакон для инъектора, куда предварительно вносят 19 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Вакцину вводят в объеме 0,1 мл в наружную поверхность средней трети плеча.

Ревакцинацию при обоих методах первичной вакцинации проводят через 5 лет в той же дозе.

Реакция на введение Реакции после накожного введения должны развиваться у всех привитых с 4–5 сут (реже в более поздние сроки – до 10-х сут) в виде гиперемии и отека диаметром до 15 мм, везикул по ходу насечек размером с просяное зерно. С 10–15 сут на месте прививки образуется корочка, при отделении ее от кожи остается рубчик.

Реакции на внутрикожное введение вакцины могут проявляться в отдельных случаях повышением температуры тела до $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ на 3–4-е сут после вакцинации, развитием местной реакции в виде гиперемии и инфильтрата диаметром до 40 мм, редко увеличением регионарных лимфатических узлов. Продолжительность температурной реакции – не превышает 3 сут, местной – 9 сут.

У лиц, ранее болевших туляремией или ревакцинированных, общие и местные реакции на прививку развиваются более бурно, но их угасание идет быстрее, чем у первично вакцинированных.

При накожном и внутрикожном способе вакцинации положительной прививочной реакцией считают наличие гиперемии и инфильтрата не менее 5 мм поперек насечек или внутрикожного места введения. Лица с отсутствием указанной реакции через 30 дней подлежат повторной вакцинации.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (15–60 доз для накожной, 300–1200 доз для внутрикожной вакцинации). Растворитель в ампулах по 1 мл. Упаковка содержит 5 ампул с вакциной и 5 ампул с растворителем.

Препараты, применяемые для профилактики, лечения бруцеллеза

Вакцина бруцеллезная живая сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой взвесь живых бактерий вакцинного штамма *Br.abortus* 19ВА, лиофилизированную в сахарозно-желатиновой среде с натрием глютаминовокислым и тиомочевинной. Однородная аморфная или кристаллическая масса белого или желтоватого цвета. Препарат предназначен для профилактики заболевания в активных очагах бруцеллеза козье-овечьего вида, а также у лиц, работающих с живыми культурами возбудителя бруцеллеза. Прививки против бруцеллеза проводят в населенных пунктах и хозяйствах, где регистрируются заболевания бруцеллезом мелкого рогатого скота, а также работникам предприятий, куда поступает на убой мелкий рогатый скот, сырье и продукты от него. Прививкам подлежат работники животноводческих хозяйств, в первую очередь, контактирующие с мелким рогатым скотом, работники мясокомбинатов и других предприятий по обработке животноводческой продукции и молоко- и сыроваренных заводов, ветеринарной службы. Проведение прививок в овцеводческих хозяйствах следует проводить за 2 мес до начала окота, на мясокомбинатах за 1—2 мес до начала массового убоя скота. Допускается одновременная вакцинация против бруцеллеза накожным способом с прививками против одной из следующих инфекций: Ку-риккетсиоза, туляремии, чумы.

Способ применения и дозировка. Вакцинацию проводят накожно или подкожно (безыгольным инъектором), ревакцинацию – накожно; интервал между прививками составляет 10–12 мес. Прививки проводят только лицам с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями, которые ставят перед каждой иммунизацией. Сухую вакцину растворяют непосредственно перед применением стерильным апиrogenным 0,9% раствором натрия хлорида. Время растворения не должно превышать 1 мин. Растворенный препарат – гомогенная взвесь желтовато-белого цвета без посторонних примесей и хлопьев.

Вакцинация накожным способом. Растворитель вносят в ампулу из расчета 0,1 мл на одну прививочную дозу, которая равняется 10 млрд. микробных клеток. Местом прививки является наружная поверхность средней трети плеча, на которую после ее обработки спиртом или смесью спирта с эфиром и испарения последних, наносят две капли вакцины на расстоянии 30–40 мм друг от друга. Кожу натягивают и стерильным скарификатором производят через каждую нанесенную каплю вакцины 6 насечек (3 продольных и 3 поперечных), длиной 10 мм каждая с расстоянием между насечками 3 мм. Плоской стороной скарификатора втирают вакцину в насечки в течение 30 с и дают подсохнуть. При ревакцинации применяют половинную дозу, т.е. наносят 1 каплю вакцины, через которую делают 6 насечек.

Вакцинация подкожным способом. Поскольку при этом способе прививочная доза вакцины в 25 раз меньше (400 млн микробных клеток), чем при накожном, разведение производят из расчета 12,5 мл апиrogenного стерильного 0,9% раствора натрия хлорида на одну дозу вакцины для накожного применения.

Категорически запрещается подкожно вводить вакцину, разведенную для накожного применения, так как это чревато развитием тяжелых реакций и токсико-аллергических осложнений.

Прививки проводят в область наружной поверхности плеча на границе между верхней и средней третью. Вакцину вводят в объеме 0,5 мл шприцом или безыгольным инъектором при режиме работы инъектора, рассчитанном на подкожное введение (БИ-3М с противомикробным протектором ППИ-2). Запрещается введение вакцины в другие ткани и участки тела. Минимальный интервал между началом вакцинации против бруцеллеза и предшествующим введением других профилактических препаратов – 1 мес.

Реакция на введение Реакции на введение вакцины могут проявляться повышением температуры тела в первые сутки, до 37,5–38,0 °С не более чем у 1% привитых, развитием местной реакции при накожном введении через 24–48 ч в виде гиперемии, инфильтрата кожи или появления розово-красных узелков по ходу насечек, иногда сливающихся в валик (припухлость); при безыгольном введении через 12–24 ч в виде гиперемии, инфильтрата, болезненности. Продолжительность реакции – не более 2 сут.

Форма выпуска Ампулы по 1 мл (4–10 доз для накожного применения). Упаковка содержит 5 ампул.

Вакцина бруцеллезная лечебная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению Препарат представляет собой взвесь убитых нагреванием бруцелл видов *Br. melitensis* и *Br. abortus* в соотношении 2:1. Консервант – фенол. В 1 мл содержится 1 млрд микробных клеток. Гомогенная взвесь без посто-

ронных примесей и хлопьев. При хранении на дне образуется осадок, легко разбивающийся при встряхивании.

Препарат предназначен для лечения больных до 60 лет с острым, подострым и хроническим бруцеллезом в состоянии де- и субкомпенсации. Введение вакцины стимулирует реакции специфического иммунитета.

Способ применения и дозировка Вакцину вводят внутривенно и внутривенно (только в условиях стационара), возрастающими дозами. Внутривенное введение осуществляют медленно в локтевую вену; минимальная доза вакцины – 200 тыс, максимальная – 250 млн микробных клеток. Внутривенно вакцину вводят в различные точки, отстоящие друг от друга на 40–60 мм, области суставов, плеча или бедра в объеме 0,1 мл; минимальная доза – 200 тыс, максимальная – 300 млн микробных клеток. Вакцину разводят 0,9% раствором натрия хлорида непосредственно перед употреблением. Способ введения вакцины, дозировка и длительность лечения зависят от формы бруцеллеза и индивидуальных особенностей больного.

Реакция на введение Степень иммуно-аллергической перестройки оценивают показателем пробы Бюрне и ответной реакции организма на первое введение минимальной дозы вакцины: ареактивность – с отрицательной пробой Бюрне и без ответной реакции на введение; нормореактивность – с положительной пробой Бюрне, выраженной реакцией на введение (через 6–8 ч подъем температуры тела до 38–38,5 °С с познабливанием и чувством ломоты во всем теле); гиперреактивность – с резко положительной пробой Бюрне, повышением температуры выше 38,5 °С.

Внутривенное введение вакцины обычно сопровождается тяжелой реакцией шокового порядка.

Для расширения возможности применения вакцины можно регулировать состояние иммуно-аллергической реактивности: при ареактивности – назначением иммуностимуляторов, при гиперреактивности – коррекцией окислительно-восстановительных процессов назначением витаминов группы В и С, глюкозы, метионина, реаферона. При нормореактивности вакцину обычно вводят в дозах 1, 5, 10, 15, 25 и 50 млн микробов с интервалом в 3–5 сут. При гипореактивности дозы вакцины можно увеличить в 2–2,5 раза. При гиперреактивности интервал между введением вакцины следует удлинить до 5–6 сут, дозы уменьшить, применяя их от 100 тыс до 5 млн микробов, иногда уменьшая дозы для последующих введений.

Лечение внутривенным способом проводят при наличии противопоказаний к внутривенному лечению (заболевания сердца, пожилой возраст, сопутствующие заболевания); при спондилоартритах, упорных поражениях суставов. Дозировка вакцины индивидуальна. Повторные курсы внутривенной вакцинотерапии возможны через 2–3 мес.

Общая реакция при внутривенном введении проявляется повышением температуры тела до 37–37,5 °С, иногда познобливанием, усилением болей в очагах поражения, развитием местной реакции в виде гиперемии и припухлости диаметром до 15 мм.

Форма выпуска Ампулы по 2 мл. Упаковка содержит 10 ампул.

Препараты, применяемые для профилактики, лечения сибирской язвы

Вакцина сибиреязвенная живая сухая для подкожного и скарификационного применения

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой живые споры вакцинного штамма СТИ-1 сибиреязвенного микроба, лиофилизированные в 10% растворе сахарозы. В ампуле содержится от 4 до 5 млрд спор. Вакцина выпускается или под вакуумом или в атмосфере воздуха. Имеет вид однородной пористой массы серовато-белого цвета, легко растворяется в 1 мл дистиллированной воды или в 1 мл 30% водного раствора глицерина в течение 5 мин, после растворения – гомогенная взвесь серовато-белого или желтовато-белого цвета без посторонних примесей и хлопьев.

Препарат предназначен для профилактики сибирской язвы у лиц в возрасте от 14 до 60 лет. Двукратная вакцинация обеспечивает развитие иммунитета в течение года с максимальной напряженностью в течение первого полугодия. Плановую вакцинацию против сибирской язвы осуществляют по профессиональным показаниям: лицам, занятым сбором, хранением, транспортированием, переработкой и реализацией сырья животного происхождения, особенно работающим на предприятиях, перерабатывающих кожевенное сырье и шерсть; работникам мясокомбинатов; лицам, занятым предубойным содержанием скота, а также его убоем, разделкой туш и снятием шкур; персоналу лабораторий, работающему с возбудителем сибирской язвы или осуществляющему бактериологическую диагностику заболевания.

Вакцинация проводится двукратно с интервалом 21 сут, ревакцинация ежегодно однократно до сезонного подъема заболеваемости. Одна кожная доза вакцины для 1-й и 2-й прививок содержит 500 млн спор, одна подкожная доза 50 млн спор; доза при ревакцинации та же, что и при первичном введении.

Сибиреязвенная вакцина СТИ, предназначенная для применения в ветеринарной практике, не может быть использована для проведения прививок людям.

Способ применения и дозировка. Перед вакцинацией кожным способом содержимое ампулы ресуспендируют в 5 мл стерильного 30% водного раствора глицерина (из расчета 0,05 мл на одну дозу). Прививку производят на наружной поверхности средней трети плеча, нанося

микропипеткой по одной капле (0,025 мл) вакцины и проводя через нее 2 насечки, после чего вакцину втирают плоской стороной оспопрививального пера и дают подсохнуть.

Перед вакцинацией подкожным способом вакцину ресуспендируют в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида из расчета 0,5 мл на одну дозу. При подкожном шприцевом способе вакцину вводят в область нижнего угла лопатки, при безыгольном (с использованием протектора ППИ) в область наружной поверхности верхней трети плеча в объеме 0,5 мл.

Запрещается введение вакцины в другие ткани и другие участки тела. Минимальный интервал между началом вакцинации сибиреязвенной вакцины и предшествующим введением других вакцин составляет для взрослых 1 мес, для подростков 2 мес.

Реакция на введение. Реакции на введение вакцины при обоих методах введения очень редко могут проявляться повышением температуры тела до 38 °С, развитием местной реакции при накожном применении в виде гиперемии, небольшого инфильтрата с последующим образованием желтоватой корочки по ходу насечек, при подкожном применении – гиперемии и инфильтрата размером до 50 мм через 24–48 ч, увеличения регионарных лимфатических узлов. Продолжительность температурной и местной реакции не превышает 1–2 сут.

Форма выпуска Ампулы по 1 мл вакцины (10 доз для накожного или 100 доз для подкожного применения) или по 2 мл вакцины (20 доз для накожного или 200 доз для подкожного применения), в комплекте соответственно с 1 мл или с 1,5 мл растворителя – 30% водного раствора глицерина. Вакцину без растворителя используют только подкожным способом. Упаковка содержит 10 ампул вакцины без растворителя или 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя.

Вакцина сибиреязвенная комбинированная жидкая для подкожного применения

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой смесь живых спор вакцинного штамма СТИ-1 сибиреязвенного микроба и очищенного концентрированного адсорбированного на геле алюминия гидроксида протективного сибиреязвенного антигена (ПА). При хранении разделяется на бесцветную прозрачную жидкость и осадок светло-бежевого или светло-коричневого цвета. При встряхивании вакцины образуется гомогенная взвесь без посторонних примесей, неразвивающихся комков и хлопьев.

Препарат предназначен для профилактики сибирской язвы у лиц от 14 до 60 лет в плановом порядке и по эпидемическим показаниям, обеспечивая формирование напряженного иммунитета уже через 7 сут после однократного введения, который сохраняется в течение года.

Способ применения и дозировка. Вакцинацию проводят однократно. Одна прививочная доза вакцины (0,5 мл) содержит 50 млн живых спор и 35 расчетных среднеэффективных иммунизирующих доз (ИД50) ПА для белых мышей. Первые три ревакцинации проводят с интерва-

лом 1 год, используя дозу, содержащую 50 млн спор, последующие 3 с интервалом в 2 года, используя дозу, равную 5 млн спор. При подкожном шприцевом способе вакцину вводят в область нижнего угла лопатки, при безыгольном (с использованием протектора ППИ) в область наружной поверхности верхней трети плеча.

Запрещается введение вакцины в другие ткани и другие участки тела. Минимальный интервал между началом вакцинации сибиреязвенной вакциной и предшествовавшим введением других вакцин составляет для взрослых 1 мес, для подростков 2 мес.

Реакция на введение. Реакция на введение вакцины проявляется гиперемией и инфильтратом размером до 50 мм через 24–48 ч, увеличением регионарных лимфатических узлов, незначительным повышением температуры, недомоганием. Продолжительность температурной и местной реакции не более 1–2 сут.

Форма выпуска. Ампулы по 5 мл (10 прививочных доз). Упаковка содержит 10 ампул.

Глобулин противосибиреязвенный лошадиный жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой иммунологически активные белковые γ - и β -глобулиновые фракции, выделенные из сыворотки крови иммунизированных лошадей, содержащие антитела к сибиреязвенному микробу. Консерванта не содержит. Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, бесцветная или слабо-желтой окраски.

Препарат предназначен для экстренной профилактики и лечения сибирской язвы у людей.

Способ применения и дозировка. Глобулин вводят внутримышечно с профилактической целью однократно в возможно короткие сроки после подозреваемого заражения, с лечебной – немедленно по установлению диагноза сибирской язвы в течение 3–4 дней. Профилактическая доза для взрослых 20–25 мл, подростков 14–17 лет – 12 мл, детям 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 только при отрицательной внутрикожной пробе. Применение глобулина нецелесообразно, если прошло более 5 сут после возможного инфицирования и при легком течении сибирской язвы. Перед введением глобулина обязательна постановка внутрикожной пробы с глобулином противосибиреязвенным лошадиным, разведенным 1:100. При положительной пробе глобулин вводят только по безусловным показаниям под наблюдением врача.

Вопрос о применении препарата лицам, страдающим аллергическими заболеваниями и беременным, должен решаться с учетом степени риска. Этим людям, а также ранее получившим

препараты, содержащие белок лошадиной сыворотки, перед введением основной дозы глобулина рекомендуется парэнтеральное введение одного из антигистаминных препаратов.

Реакция на введение. После введения глобулина могут развиваться аллергические формы осложнений: анафилактический шок и сывороточная болезнь.

Форма выпуска. Ампулы по 10 мл (0,5 профилактической дозы или 0,3–0,1 лечебной дозы); глобулин разведенный 1:100 в ампулах по 1 мл. Упаковка содержит 5 ампул препарата и 5 ампул разведенного 1:100 глобулина.

Препараты, применяемые для профилактики чумы

Вакцина чумная живая сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой живые бактерии вакцинного штамма чумного микроба ЕВ линии НИИЭГ, лиофилизированные в сахарозо-желатиновой среде с натрием глютаминовокислым, тиомочевинной и пептоном, или в сахарозо-желатиновой среде с тиомочевинной или в сахарозо-желатиновой среде с декстрином, аскорбиновой кислотой и тиомочевинной. Вакцина имеет вид пористой массы серовато-белого цвета, легко растворяется в изотоническом растворе в течение 3 мин; после растворения – гомогенная взвесь серовато-белого цвета без посторонних примесей и хлопьев.

Препарат предназначен для активной профилактики чумы по эпидемическим показаниям у лиц, проживающих на эпизоотичной территории, и в плановом порядке у работающих с живыми культурами возбудителя чумы.

Способ применения и дозировка. Вакцинацию проводят однократно внутрикожным, подкожным, накожным или ингаляционным способами, ревакцинацию – через один год, при неблагоприятной эпидемической обстановке – через 6 мес после вакцинации. Перед иммунизацией подкожным, накожным и внутрикожным способами вакцину разводят 0,9% раствором натрия хлорида. Препарат вводят при подкожном способе у нижнего угла лопатки (вводят 0,5мл вакцины, возраст прививаемых от 14 до 60 лет), при внутрикожном и накожном – на наружной поверхности средней трети плеча. Запрещается введение вакцины в другие ткани и участки тела.

При накожном методе оспопрививательным пером слегка соскабливают (до покраснения) поверхностный слой у взрослых на трех участках кожи с расстоянием 3 см друг от друга, предварительно обработанной 70% спиртом, у детей – на 1 или 2 участках кожи. На скарифицированную кожу пипеткой наносят по одной капле (0,05 мл) вакцины, после чего оспопривива-

тельным пером через каждую каплю наносят крестообразно 8 линейных насечек длиной 1 см, тщательно втирают и дают подсохнуть.

Допускается одновременная накожная вакцинация взрослых против чумы, туляремии и бруцеллеза на разных участках кожи.

При ингаляционной иммунизации одна аспирационная доза для лиц 14–60 лет составляет 5 млн живых микробов. Детей до 14 лет и взрослых старше 60 лет этим способом не прививают. Вакцину для ингаляционного введения разводят 10% раствором лактозы, из расчета 1 доза в 0,1 мл. Иммунизацию проводят в проветриваемом помещении стационарного или временного типа объемом 50–150 м³ высотой 2,5–4,5 м. Число людей, иммунизируемых за один сеанс, определяют из расчета 1,7 м³ помещения на 1 человека. Вакцину заливают в резервуар распылителя по 1 дозе в 0,1 мл на 1 м³ помещения. Продолжительность сеанса иммунизации 5 мин.

Минимальный интервал между вакцинацией чумной вакциной и предшествующим введением других вакцин – 1 мес.

Реакция на введение. Реакции на подкожное и внутрикожное введение вакцины могут проявляться повышением температуры тела до 37,5 °С (до 30% привитых), реже до 38,0–39,0 °С (до 15%) продолжительностью до 3 сут, развитием реакции в месте введения в виде распространенной гиперемии, припухлости, болезненности, увеличения регионарных лимфатических узлов. Местные проявления возникают через 6–10 ч, достигают максимума через 24–48 ч и исчезают через 4–5 сут.

Накожная прививка сопровождается появлением на месте введения гиперемии, отечности, мелкой везикулярной сыпи по ходу насечек, реже инфильтрата, в случае развития температурной реакции последняя держится одни сутки и не превышает 37,5 °С (у 1% привитых).

После ингаляционной иммунизации возможно повышение температуры тела продолжительностью до трех суток до 38,5 °С (6% привитых), реже до 39–40 °С (4%).

Форма выпуска. Ампулы или флаконы по 2 мл, в ампуле или флаконе в зависимости от количества живых микробов содержится от 80 до 430 внутрикожных и подкожных доз (от 8 до 43 накожных доз) для взрослых. Упаковка содержит 10 ампул.

Вакцина чумная живая сухая для орального применения

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма чумного микроба ЕВ линии НИИЭГ с наполнителем; выпускается в таблетированном виде. Одна таблетка (прививочная доза) содержит от 20 млрд до 100 млрд живых микробных клеток.

Вакцина предназначена для профилактики чумы в возрасте от 14 до 60 лет. Длительность поствакцинального иммунитета около одного года. Иммунизация осуществляется путем рассасывания или разжевывания таблетки. Проглатывать таблетку запрещается. После приема таблетки в течение 30 мин не рекомендуется пить, принимать пищу, курить.

Реакция на введение Вакцина обладает умеренной реактогенностью. Местные реакции проявляются в виде ограниченной слабой гиперемии слизистой рта в области миндалин, незначительной болезненностью при глотании. Средние температурные реакции развиваются не более чем у 2%, а сильные не более, чем у 1% привитых.

Форма выпуска Стеклообразные банки из светозащитного стекла по 40 или 90 таблеток в банке.

2.6. Препараты, применяемые для профилактики риккетсиозов

Препараты, применяемые для профилактики сыпного тифа

Вакцина E сыпнотифозная комбинированная живая сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой риккетсии Провачека авирулентного штамма Мадрид E, выращенные в желточных мешках куриных эмбрионов, в комбинации с растворимым антигеном вирулентного штамма Брейнль риккетсии Провачека. Стабилизатор и среда высушивания – обезжиренное коровье молоко. Одна прививочная доза содержит от 1000 до 10000 минимальных инфицирующих доз живых риккетсии для куриных эмбрионов и не менее 16 антигенных единиц растворимого антигена при титровании его в реакции связывания комплемента. Пористая масса в виде таблетки кремового цвета.

Препарат предназначен для профилактики сыпного тифа у лиц в возрасте 16–60 лет. Специфический иммунитет, проявляющийся образованием комплементсвязывающих антител, развивается через 3–4 нед после прививки у 90% вакцинированных.

Способ применения и дозировка. Непосредственно перед применением в ампулу с вакциной вносят 5,0 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Вакцина должна растворяться в течение 2 мин, образуя гомогенную взвесь без хлопьев и посторонних включений. Растворенная вакцина годна к употреблению на протяжении 30 мин при хранении при температуре 20 °С и на протяжении 60 мин при хранении при температуре бытового холодильника.

Препарат вводят подкожно в дозе 0,25 мл. Ревакцинации проводят той же дозой 1 раз в 2 года при отсутствии в сыворотке крови привитых специфических антител. У большинства при-

витых живой комбинированной сыпнотифозной вакциной Е не отмечается развитие общих и местных реакций.

Реакция на введение Ранние общие реакции, регистрируемые у 7–12% привитых, наступают в интервале от 6 до 72 ч после прививки и могут быть выражены одно- или двухдневным повышением температуры до субфебрильных цифр, слабостью и головокружением.

Местная реакция наблюдается у 10–12% привитых в виде болезненности и незначительной припухлости или инфильтрации тканей без четких границ в месте инъекции.

Поздние реакции, которые являются проявлением вакцинальной инфекции и отмечаются у 2–3% привитых, появляются спустя 9–18 сут после иммунизации и выражаются повышением температуры от 37,1 до 38,0 °С и выше, головной болью, недомоганием, мышечными болями в течение 1–4 сут.

При ревакцинации поздние реакции обычно не развиваются.

Форма выпуска. Ампулы по 0,5 (2 дозы) или 1,0 мл (4 дозы). Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул по 5,0 мл 0,9% натрия хлорида.

Вакцина сыпнотифозная химическая сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой очищенную и концентрированную иммуногенную субстанцию, выделенную методом солевого осаждения из растворимого антигена риккетсии Провачека, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов. Стабилизатор – сахароза. Аморфная пористая масса белого цвета.

Препарат предназначен для специфической профилактики сыпного тифа у лиц в возрасте от 16 до 60 лет.

Способ применения и дозировка. Вакцину растворяют стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в объеме, указанном на этикетке ампулы. Время растворения не должно превышать 2 мин. Жидкая вакцина представляет собой бесцветную, слегка опалесцирующую жидкость без осадка и хлопьев.

Вакцину вводят однократно, подкожно, шприцевым методом (в подлопаточную область) или безыгольным инъектором с протектором ППИ (в область плеча). Прививочная доза для населения составляет 48 АЕ (0,5 мл), а для лабораторного персонала, работающего с возбудителем сыпного тифа – 64 АЕ (0,7 мл).

Ревакцинацию проводят дозой 48 АЕ (0,5 мл) по эпидпоказаниям в любой срок после первичной иммунизации, но не раньше, чем через 4 мес.

Реакция на введение Общая реакция на прививку развивается в первые сутки не более, чем у 5% привитых, и выражается повышением температуры до 37,5°C и незначительным недомоганием. У отдельных привитых возможно повышение температуры до 38,5°C.

Местная реакция при введении вакцины шприцевым методом развивается у 2–3% привитых и характеризуется гиперемией и болезненностью на месте инъекции. Местная реакция при использовании безыгольного метода развивается у 80% привитых и характеризуется гиперемией до 50 мм в диаметре, припухлостью и незначительной болезненностью в месте инъекции. Продолжительность местных реакций, как правило, не превышает 3 сут.

Форма выпуска Ампулы по 0,5 мл. Ампула вакцины содержит от 2 до 8 прививочных доз (указано на этикетке). Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя – 0,9% раствора натрия хлорида.

Препараты для профилактики Ку-лихорадки

Вакцина Ку-лихорадки М-44 живая сухая накожная

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой лиофилизированную взвесь живой культуры аттенуированного штамма М-44 коксии Бернета, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов. Стабилизатор и среда высушивания – обезжиренное коровье молоко. Одна прививочная доза – 0,05 мл содержит не менее 10^7 МИДЭ (минимальная инфицирующая доза для куриных эмбрионов) коксии Бернета. Аморфная масса желтовато- белого цвета в виде таблетки.

Препарат предназначен для профилактики Ку-лихорадки у профессиональных групп населения в возрасте от 14 лет и старше, работающих на животноводческих хозяйствах и предприятиях, неблагополучных по Ку-лихорадке; лабораторного персонала, работающего с живыми культурами возбудителя Ку-лихорадки. Специфический иммунитет, проявляющийся образованием комплементсвязывающих антител, развивается через 3–4 нед после прививки и сохраняется в течение года.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят однократно накожно методом скарификации, прививочная доза составляет 0,05 мл. Ревакцинацию проводят той же дозой не ранее, чем через 1 год после первичной вакцинации лицам, в сыворотке которых отсутствуют специфические комплементсвязывающие антитела.

Вакцину растворяют в 0,5 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Время растворения не должно превышать 2 мин. Жидкая вакцина представляет собой густую гомогенную взвесь желтого цвета.

Место прививки – наружную поверхность средней трети плеча, обрабатывают спиртом или эфиром (применение других дезинфицирующих растворов не допускается). После их испарения глазной пипеткой или шприцом через иглу наносят 2 капли разведенной вакцины на расстоянии 30–40 мм. Стерильным оспопрививальным пером на коже через каждую нанесенную каплю вакцины производят 3 крестообразные насечки длиной 8–10 мм на расстоянии 3–4 мм друг от друга. При нанесении насечек нужно обращать внимание, чтобы кровь выступала только мелкими росинками. Плоской стороной оспопрививального пера вакцину втирают в насечки, после чего вакцина должна подсохнуть в течение 5–10 мин. Последующую обработку места прививки не проводят.

Допускаются одновременные прививки против Ку-лихорадки и бруцеллеза.

Реакция на введение. Общая реакция на прививку развивается на 2–3-й сут у отдельных привитых и выражается в однодневном недомогании, ознобе, головной боли и повышении температуры до 37,5 °С. Местная реакция, которая должна развиваться не менее, чем у 90% привитых, характеризуется покраснением и узелковой припухлостью по ходу насечек. Продолжительность местной реакции составляет 3–4 сут.

Форма выпуска. Ампулы по 0,5 мл (10 прививочных доз). Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя — 0,9% раствора натрия хлорида.

2.7. Препараты, применяемые для профилактики туберкулеза

Препараты, применяемые при туберкулезе

Вакцина туберкулезная (БЦЖ) сухая для внутрикожного введения

Состав, назначение препарата, показания к применению. Препарат представляет собой живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофильно высушенные в 1,5% -м растворе глутамината натрия. Вакцина имеет вид белой пористой массы.

Препарат применяют для профилактики туберкулеза, используется при первичной вакцинации здоровых доношенных детей, при возрастных ревакцинациях.

Препарат формирует искусственный активный иммунитет.

Способ применения. Вакцину БЦЖ вводят внутрикожно в дозе 0,05 мг в объеме 0,1 мл при первичной вакцинации и ревакцинации. Сухую вакцину разводят непосредственно перед употреблением стерильным 0,9% раствором натрия хлорида, приложенным к вакцине. Растворитель должен быть прозрачным, бесцветным и не иметь посторонних примесей.

Для получения дозы вакцины БЦЖ – 0,05 мг в ампулу с вакциной переносят стерильным шприцем 2 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вакцина должна давать равномерную взвесь в течение 1 мин.

Разведенную вакцину необходимо предохранять от действия солнечного и дневного света (цилиндр из черной бумаги) и употреблять сразу после введения.

Вакцинацию новорожденных проводят на 4–7-й день жизни после осмотра детей педиатром. В день вакцинации БЦЖ другие манипуляции ребенку не проводят.

Для вакцинации и ревакцинации используют однограммовые или туберкулиновые одноразовые шприцы, с тонкими иглами (№ 0415) с коротким срезом. В исключительных случаях допускается применение однограммовых или туберкулиновых шприцев многократного использования с плотно пригнанными поршнями и тонкими, с коротким срезом иглами (№0415). При отсутствии однограммовых или туберкулиновых шприцев, допустимо использовать инсулиновые шприцы.

Прививки должен проводить специально обученный персонал роддома, детских поликлиник. Проведение прививок на дому запрещается.

При проведении прививок стерильным шприцем набирают 0,2 мл (2 дозы) разведенной вакцины, затем выпускают через иглу в стерильную вату 0,1 мл вакцины, чтобы вытеснить воздух и подвести поршень шприца под нужную градуировку – 0,1 мл. Перед каждым набором 2 доз вакцина должна обязательно тщательно перемешиваться с помощью шприца несколько раз. Одним шприцем вакцина может быть введена только одному ребенку.

Вакцину БЦЖ вводят строго внутривенно на границе верхней и нижней трети наружной поверхности левого плеча после предварительной обработки кожи 70° спиртом. Введение препарата под кожу недопустимо, так как при этом может образоваться холодный абсцесс.

Иглу вводят срезом вверх в поверхностный слой кожи. Сначала вводят незначительное количество вакцины, чтобы убедиться, что игла вошла точно внутривенно, а затем оставшуюся дозу препарата (0,1 мл). При правильной технике введения должна образовываться папула белого цвета, исчезающая через 15–20 мин.

Запрещается наложение повязки и обработка места введения вакцины йодом и другими дезинфицирующими растворами. Ревакцинации подлежат в декретированных возрастах, имеющие отрицательную реакцию Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Интервал между постановкой пробы Манту и ревакцинацией должен быть не менее 3 сут и не более 2 нед.

Первая ревакцинация детей (вакцинированных при рождении) производится в возрасте 6–7 лет (учащиеся 1 классов).

Вторая ревакцинация – в возрасте 14–15 лет (учащиеся 9 классов), а также подростки средних специальных учебных заведений (ПТУ, техникум) на первом году обучения. В неблагоприятных по туберкулезу регионах (основные эпидемические показатели выше среднефедеральных) проводится ревакцинация в междекретированных возрастах детям и подросткам, у которых отсутствуют прививочные знаки. Дополнительную прививку осуществляют через 2 года после вакцинации и 1 год после предшествовавшей вакцинации.

Ревакцинация взрослых (18–30 лет) осуществляется в организованных коллективах (учащиеся ПТУ, техникумов, студенты ВУЗов, работники предприятий и организаций, призывники). Сроки ревакцинации определяются с учетом эпидемической ситуации по туберкулезу: при благоприятной проводят одну ревакцинацию в возрасте 21–22 лет, при неблагоприятной – 2 ревакцинации в возрасте 21–22 лет и 27–30 лет. Ревакцинацию взрослых проводят при отрицательной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Ревакцинацию вакцинами БЦЖ можно проводить игольно-шприцевым методом (применяются одноразовые или многократного использования шприцы и иглы) или безыгольными инъекторами – БИ-1М; БИ-19 с противомикробным протектором (ППИ-1).

Прививочные реакции. Как правило, на месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ развивается специфическая реакция в виде инфильтрата, размером 5–10 мм в диаметре с небольшим узелком в центре и с образованием корочки по типу оспенной; в ряде случаев отмечается пустуляция. Иногда в центре инфильтрата появляется небольшой некроз с незначительным серозным отделяемым.

У вакцинированных в период новорожденности прививочная реакция появляется через 4–6 нед; после ревакцинации местные прививочные реакции могут проявиться уже на первой неделе после проведения прививки. Обратное развитие изменений обычно происходит в течение 2–4 мес, а у части детей в более длительные сроки, после чего на месте прививки остается поверхностный рубчик (размером 3–10 мм в диаметре), который при хорошей технике прививок образуется у 90–95% привитых.

К осложнениям БЦЖ вакцинации относятся: подкожные холодные абсцессы; язвы величиной 10 мм и более в диаметре на месте внутрикожного введения вакцины; лимфадениты регионарных лимфатических узлов (подмышечные, шейные, над- и подключичные) при увеличении узла до 1,5 см и более в фазе инфильтрации, абсцедирования и кальцинации; келоидные рубцы величиной 10 мм и более в диаметре на месте зажившей прививочной реакции. К чрезвычайно редким формам осложнений относятся БЦЖ-остеиты, поражающие, как правило, трубчатые кости, и другие диссеминированные формы БЦЖ-инфекции.

Форма выпуска препарата. Выпускается в ампулах по 0,5–1,0 мг (соответственно по 10–20 прививочные доз, по 0,05 мг), в комплекте с растворителем – 0,9 % раствором хлорида натрия по 2 мл в ампуле. В коробке содержится 5 ампул вакцины БЦЖ и 5 ампул 0,9% раствора хлорида натрия.

Помимо вакцины БЦЖ существует вакцина БЦЖ-М – препарат со сниженной антигенной нагрузкой, используется для щадящей иммунизации.

Вакциной БЦЖ-М прививают новорожденных детей раннего возраста с различной перинатальной патологией. При этом детей с тяжелыми формами перинатальной патологии (глубокая недоношенность, тяжелые повреждения ЦНС с выраженной неврологической симптоматикой, внутриутробная инфекция, генерализованные кожные поражения, гнойно-септические заболевания) вакцинируют перед выпиской из отделения патологии новорожденных; детей с менее выраженной патологией – перед выпиской из родильного дома. В виде исключения дети с длительно сохраняющимися медицинскими отводами могут прививаться в условиях детских поликлиник. Этим детям, если они старше 2 месячного возраста, перед вакцинацией необходима предварительная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. При этом вакцинируются дети с отрицательной реакцией на туберкулин.

2.8 Препараты, применяемые для профилактики и лечения вирусных инфекций

Препараты, применяемые для профилактики бешенства

Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая Рабивак–Внуково–32 (КАВ)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина представляет собой культуру производственного штамма вируса бешенства Внуково-32, выращенного на первичной культуре клеток почек сирийских хомячков, инактивированную ультрафиолетовыми лучами и формалином. Стабилизаторы – желатоза и сахароза. Пористая масса в виде таблетки светло-желтого цвета с розоватым оттенком. Применяется для лечебно-профилактической и профилактической иммунизации людей. Вакцина индуцирует выработку иммунитета против бешенства.

Способ применения и дозировка. Непосредственно перед применением в ампулу с вакциной вносят 3 мл растворителя. Препарат вводят в разные участки подкожной клетчатки живота, отступив от средней линии на 2-3 пальца, на уровне или ниже пупка.

Реакции на введение. После введения вакцины могут развиваться местные и общие реакции. Местная реакция в легких случаях выражается в гиперемии, возникающей через несколько часов после прививки, и исчезающей через 2-3 ч. В других случаях на 5-7 сут образуется уплотнение диаметром 5 см и более, с гиперемией, зудом, а также увеличением регионарных лимфатических узлов. Прививке могут сопутствовать общее недомогание и субфебрилитет. У повторно прививаемых подобные реакции наблюдаются чаще и в более ранние сроки. Перерыв в прививках на 1-2 дня и прием внутрь жаропонижающих и антигистаминных средств способствуют исчезновению симптомов. Вакцинированный должен находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

Форма выпуска. Ампулы по одной прививочной дозе (3 мл). Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя.

*Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная
инактивированная сухая (КОКАВ)*

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина представляет собой культуру производственного штамма вируса бешенства Внуково-32, выращенного на первичной культуре клеток почек сирийских хомячков, концентрированную и очищенную методами ультрафильтрации и ультрацентрифугирования, инактивированную ультрафиолетовыми лучами и формалином. Пористая масса в виде таблетки розовато-белого цвета. Стабилизатор – сахароза. Применяется для лечебно-профилактической и профилактической иммунизации людей. Вакцина индуцирует выработку иммунитета против бешенства. Показания для лечебно-профилактической иммунизации: контакты и укусы людей бешеными, подозрительными на бешенство или неизвестными животными. С профилактической целью иммунизируют лиц, работа которых связана с риском заражения: сотрудников лабораторий, работающих с уличным вирусом бешенства, ветеринаров, охотников, лесников, собаководов, работников бойнь.

Способ применения и дозировка. Непосредственно перед применением в ампулу вносят 1 мл растворителя. Растворенную вакцину вводят медленно в дельтовидную мышцу. Детям до 5 лет – в мышцу бедра (верхняя часть переднебоковой поверхности). Никогда не следует вводить вакцину в ягодичную область.

С лечебно-профилактической целью вакцину вводят по схеме на 0, 3, 7, 14, 30 и 90 дни (табл. 17). С профилактической целью первичный курс прививок состоит из трехкратного введения одной дозы вакцины на 1, 7, и 30-й дни. Первую ревакцинацию проводят через год однократно, последующие каждые 3 года.

Реакции на введение. После введения вакцины могут развиваться местные и общие реакции. Местная реакция в легких случаях выражается в гиперемии, возникающей через несколько часов после прививки, и исчезающей через 2-3 ч. В других случаях на 5-7 сут образуется уплотнение диаметром 5 см и более, с гиперемией, зудом, а также увеличением регионарных лимфатических узлов. Прививке могут сопутствовать общее недомогание и субфебрилитет. У повторно прививаемых подобные реакции наблюдаются чаще и в более ранние сроки. Перерыв в прививках на 1-2 дня и прием внутрь жаропонижающих и антигистаминных средств способствуют исчезновению симптомов. Вакцинированный должен находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

Форма выпуска. Ампулы по одной прививочной дозе (1 мл). Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя.

В России зарегистрирована инактивированная антирабическая вакцина Рабиपुर («Кайрон Беринг», Германия). Вакцина представляет собой штамм вируса бешенства *Flury LEP*, выращенный на культуре куриных фибробластов, инактивированный β -пропиолактоном и концентрированный путем зонального центрифугирования в градиенте плотности сахарозы. Вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу, детям раннего возраста – в переднебоковую поверхность бедра в дозе 1 мл независимо от возраста. Форма выпуска: 1 флакон с лиофилизированным порошком – 1 дозой и 1 ампула с 1 мл воды для инъекций.

Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой белковую фракцию иммунной сыворотки крови лошади. Стабилизатор – гликокол. Прозрачная или слабо опалесцирующая бесцветная или слабо желтой окраски жидкость. Активность препарата составляет не менее 150 МЕ/мл. Применяется для лечебно-профилактической иммунизации людей. Показания: контакты и укусы людей бешеными, подозрительными на бешенство или неизвестными животными.

Способ применения и дозировка. Терапевтическая доза – 40 МЕ/кг массы. Перед введением препарата обязательна постановка внутрикожной пробы с иммуноглобулином, разведенным 1:100. При отрицательной пробе под кожу плеча вводят 0,7 мл иммуноглобулина, разведенного 1:100, и через 10 мин при отсутствии реакции дробно в 3 приема с интервалом 10-15 мин назначенную дозу неразведенного препарата, подогретого до 37°C. При положительной кожной пробе или появлении аллергической реакции на подкожную инъекцию иммуноглобулин вводят по витальным показаниям при проведении дробной десенсибилизации.

Перед первой инъекцией препарата рекомендуется внутримышечное введение антигистаминных средств. С целью предупреждения шока перед введением рекомендуется подкожная инъекция 0,1% раствора адреналина или 5% раствора эфедрина в возрастной дозировке.

Больным бронхиальной астмой, ревматизмом, экссудативным диатезом, гепатитом, нефритом, аллергическими заболеваниями, препарат вводят только по витальным показаниям.

Реакции на введение. После применения антирабического иммуноглобулина, как и после применения других препаратов лошадиной сыворотки, возможно развитие аллергических реакций немедленного типа, а также сывороточной болезни.

Форма выпуска. Ампулы по 5 и 10 мл. Упаковка содержит 5 ампул препарата и 5 ампул иммуноглобулина, разведенного 1:100.

В России зарегистрирован антирабический иммуноглобулин из сыворотки человека «Имогам Раж» («Авенсис Пастер», Франция). Препарат изготавливают из сыворотки крови доноров, иммунизированных антирабической вакциной. Показания к применению препарата те же, что и для гетерологического иммуноглобулина. Имогам Раж вводят независимо от возраста однократно в дозе 20 МЕ/кг массы тела. При этом половину дозы инъецируют вокруг мест ранения, а половину вводят внутримышечно.

Препараты, применяемые для профилактики и лечения венесуэльского энцефаломиелита лошадей

Вакцина венесуэльского энцефаломиелита лошадей культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой аттенуированный вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей штамм СМ-27, выращенный на культуре клеток, инактивированный формалином и прогреванием, концентрированный, очищенный, сорбированный на геле алюминия гидроксида. Стабилизатор – альбумин человека. Гомогенная суспензия белого цвета. При стоянии разделяется на два слоя: бесцветную, слегка опалесцирующую жидкость и белый аморфный осадок, легко разбивающийся при встряхивании.

Препарат предназначен для активной профилактики венесуэльского энцефаломиелита лошадей у лиц 16 лет и старше в группах повышенного риска (население эндемичных районов, выезжающие в эндемичные районы, лабораторный персонал).

Схема лечебно-профилактических прививок концентрированной очищенной культуральной антирабической вакциной

| Категория повреждения | Характер контакта | Данные о животном | | Рекомендуемое лечение |
|-----------------------|--|--|-------------------------------|---|
| | | В момент укуса | В течение 10 суток наблюдения | |
| 1 | Нет повреждений или непрямого контакта. Ослонение неповрежденных кожных покровов любой локализации. | здоровое, большое бешенством | – | Не назначается |
| 2 | Ослонение поврежденных кожных покровов, одиночные поверхностные укусы или царапины туловища, верхних и нижних конечностей (кроме головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, промежности и гениталий), нанесенные домашними животными. | а) здоровое | здоровое | Не назначается |
| | | б) здоровое | заболело, погибло, исчезло | Начать лечение с появлением признаков болезни животного или исчезновения животного; по 1,0 мл вакцины на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день |
| | | в) с подозрением на бешенство | здоровое | Начать лечение немедленно. По 1,0 мл вакцины на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день. Лечение прекращают, если животное в течение 10 суток осталось здоровым |
| | | г) больное бешенством, убежало, убито, диагноз не известен | – | Начать лечение немедленно. По 1,0 мл вакцины на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день. |
| 3 | Ослонение слизистых оболочек; любые ослонения поврежденной кожи, царапины, повреждения, укусы головы, лица, шеи, кисти пальцев рук и ног, промежности и гениталий; множественные укусы и обширные повреждения любой локализации; одиночные глубокие укусы и царапины нанесенные домашними животными. | а) здоровое или с подозрением на бешенство | здоровое | Начать комбинированное лечение немедленно: антирабический иммуноглобулин в 0-й день - вакцина по 1,0 мл на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день. Лечение прекращают, если животное в течение 10 суток наблюдения осталось здоровым |
| | | б) здоровое или с подозрением на бешенство | заболело, погибло, исчезло | Начать комбинированное лечение немедленно: антирабический иммуноглобулин в 0-й день - вакцина по 1,0 мл на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день. |
| | | в) больное бешенством, убежало, убито, диагноз не известен | – | Начать комбинированное лечение немедленно: антирабический иммуноглобулин в 0-й день - вакцина по 1,0 мл на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день. |
| | Ослонение поврежденных кожных покровов, или слизистых оболочек любой локализации, а также любые царапины, повреждения и укусы, нанесенные дикими плотоядными, летучими мышами и грызунами. | – | – | Начать комбинированное лечение немедленно: антирабический иммуноглобулин в 0-й день - вакцина по 1,0 мл на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день. |

Способ применения и дозировка. Вакцинацию проводят двукратно с интервалом в 1 мес. Препарат вводят подкожно у нижнего угла лопатки в дозе 1 мл. Последняя прививка должна быть проведена не позднее, чем за 14 сут до предполагаемого контакта с вирусом венесуэльского энцефаломиелита лошадей в очаге или лабораторных условиях. Минимальный интервал между началом вакцинации и предшествующим введением других вакцинных препаратов – 1 мес.

Реакции на введение. Реакции на введение вакцины могут проявляться повышением температуры до 37,2-37,6°C на 2-е сут после прививки, развитием местной реакции в виде ограниченного инфильтрата, припухлости на месте введения. Продолжительность температурной реакции не более одних сут, местной – 2 сут.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (одна доза). Упаковка содержит 10 ампул.

Иммуноглобулин против венесуэльского энцефаломиелита лошадей, из сыворотки крови лошадей жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой 10% раствор иммуноглобулинов сыворотки крови лошадей, содержащей антитела к вирусу венесуэльского энцефаломиелита лошадей с индексом нейтрализации не ниже 10000. Консерванта не содержит. Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, бесцветная или с желтоватым оттенком. Допустимо наличие незначительного осадка, легко разбивающегося при встряхивании. Препарат предназначен для экстренной профилактики и лечения венесуэльского энцефаломиелита лошадей у людей.

Способ применения и дозировка. Иммуноглобулин вводят внутримышечно однократно в возможно ранние сроки после подозреваемого заражения или в самом начале болезни. Профилактическая доза составляет 3,0 мл, лечебная – 6,0 мл. Перед введением иммуноглобулина обязательна постановка внутрикожной пробы с иммуноглобулином лошади, разведенным 1:100. Дальнейшее введение препарата проводят в зависимости от результата внутрикожной пробы. При положительной внутрикожной пробе иммуноглобулин вводят только по безусловным показаниям под наблюдением врача.

Реакции на введение. После применения иммуноглобулина против венесуэльского энцефаломиелита лошадей, как и после применения других препаратов лошадиной сыворотки, возможно развитие аллергических реакций немедленного типа, а также сывороточной болезни.

Форма выпуска. Ампулы по 3 мл (одна профилактическая и половина лечебной дозы). Упаковка содержит 5 ампул препарата и 5 ампул иммуноглобулина, разведенного 1:100.

Препараты, применяемые для профилактики ветряной оспы и опоясывающего лишая

Живая культуральная вакцина против ветряной оспы и опоясывающего лишая

Европейское Бюро ВОЗ рекомендует внедрить выборочную вакцинацию специальных восприимчивых групп – больных лейкозом в период ремиссии и неболевших лиц, ожидающих трансплантацию. Массовая вакцинация против ветряной оспы включена в прививочный календарь Японии, США и Канады, где она является экономически эффективной.

В России зарегистрированы две вакцины оковакс (Институт Бикен, Япония) и варилрикс («ГлаксоСмитКляйн», Англия).

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцины готовят из штамма вируса ветряной оспы Ока, модифицированного 38 последовательными пассажами на разных клеточных культурах. Препарат может содержать следы неомицина и желатина.

В России рекомендуется вакцинировать детей с онко-гематологическими заболеваниями. Возможно введение вакцины для постэкспозиционной профилактики в течение первых трех дней после контакта.

Способ применения и дозировка. Вакцина вводится по 0,5 мл подкожно или внутримышечно, начиная с 12-месячного возраста, однократно или двукратно (в зависимости от возраста, национальных рекомендаций, типа вакцины), при необходимости одновременно с другими вакцинами. Введение одной дозы вакцины дает сероконверсию в 95-98% случаев, длительность иммунитета – 20 лет и более. Лицам старше 12 лет вводят 2 дозы вакцины с интервалом 4-8 недель.

Реакции на введение. Реактогенность вакцины невелика, в течение 1 мес после введения могут наблюдаться макулопапулезные или везикулезные высыпания, повышение температуры тела.

Противопоказания – как для других живых вакцин, а также иммунодепрессия со снижением лейкоцитов ниже 700 в 1 мкл. Не рекомендуется прием аспирина в течение 4 недель после вакцинации (риск синдрома Рея).

Препараты, применяемые для профилактики восточного и западного энцефаломиелитов лошадей

Дивакцина восточного и западного энцефаломиелитов лошадей культуральная инактивированная жидкая и сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой инактивированные формалином вирусы американского восточного энцефаломиелита лошадей и американского западного энцефаломиелита лошадей, полученные при культивировании в монослойных культурах куриных фибробластов. Стабилизатор – альбумин человека. Выпускают в жидком и сухом виде.

Жидкая вакцина – прозрачная жидкость красного цвета, без осадка и взвешенных частиц. Сухая вакцина – аморфная масса желтоватого цвета без осадка и постоянных включений.

Препарат предназначен для профилактики восточного и западного энцефаломиелитов лошадей у взрослых лиц, работающих с данными вирусами или выезжающих в эндемичные районы.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят внутримышечно. В ампулу с сухим препаратом вносят 2 мл растворителя. Курс вакцинации состоит из 4-х инъекций по 2 мл. Первые две прививки проводят с интервалом в 7 сут, третью – на 24-25 сут, а четвертую прививку – на 140 сут от начала курса вакцинации. Посещение очага инфекции или начало работы с вирусами разрешается не раньше, чем через 10 сут после окончания курса вакцинации. Последующие прививки проводят по эпидемическим показаниям, а также лицам, работающим с указанными вирусами, ежегодно 3 года подряд. Минимальный интервал между началом вакцинации и предшествующим введением других вакцинных препаратов – 10 дней.

Реакции на введение. Введение вакцины, как правило, не сопровождается развитием местных и общих реакций. В исключительно редких случаях прививки могут сопровождаться развитием аллергических реакций.

Форма выпуска. Жидкая вакцина в ампулах по 2 мл (1 доза). Упаковка содержит 10 ампул.

Сухая вакцина в ампулах по 1 дозе. Упаковка содержит 5 ампул препарата и 5 ампул растворителя по 2 мл.

Препараты, применяемые для профилактики гепатита А

Вакцина гепатита А культуральная концентрированная очищенная инактивированная адсорбированная жидкая («ГЕП-А-ин-ВАК»)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой инактивированные вирусы гепатита А (штамм ЛБА-86), выращенные на культуре перевиваемых клеток 4647, очищенные концентрированные и адсорбированные на алюминия гидроксиде. Прозрачная, бесцветная или слегка опалесцирующая жидкость с белым осадком сорбента, который при встряхивании образует быстро осаждающуюся гомогенную взвесь белого цвета без хлопьев и посторонних включений. Одна прививочная доза содержит не менее 50 ИФА единиц антигена вируса гепатита А.

Вакцина предназначена для специфической активной профилактики гепатита А у лиц в возрасте 18 лет и старше, прежде всего на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят в дозе 0,5 мл в дельтовидную мышцу. Курс вакцинации состоит из трех прививок, которые проводятся с интервалом в 1 мес между 1 и 2 введением препарата; третью прививку осуществляют через 5 мес после 2 прививки (0-1-5).

Реакции на введение. У большинства привитых вакциной лиц общие и местные реакции отсутствуют. В единичных случаях наблюдается недомогание, головная боль, кратковременная субфебрильная температура. В редких случаях в месте введения развивается незначительная гиперемия кожи и слабо выраженный отек, которые проходят через 1-2 сут.

Форма выпуска. Ампулы по 0,5; 1,0; 5,0 мл (по 1, 2 или 10 доз соответственно).

Вакцина гепатита А культуральная концентрированная очищенная инактивированная адсорбированная жидкая с полиоксидонием («ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ»)

Вакцина полностью аналогичная «ГЕП-А-ин-ВАК», но с добавлением иммуномодулятора полиоксидония для увеличения иммуногенности. Дозировка и методы введения те же, что и для «ГЕП-А-ин-ВАК».

В России зарегистрированы следующие вакцины для профилактики гепатита А среди взрослых и детей: аваксим («Авенсис Пастер», Франция); вакта 50 Ед., вакта 25 Ед («Мерк Шарп и Доум», США); хаврикс 1440, хаврикс 720 («ГлаксоСмитКляйн», Англия); твинрикс – вакцина гепатитов А и В («ГлаксоСмитКляйн», Англия).

Препараты, применяемые для профилактики гепатита В

Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой поверхностный антиген (подтип ауw) вируса гепатита В (HBsAg), выделенный из штамма-продуцента *Saccharomyces cerevisiae*, сорбированный на гидроокиси алюминия (1 мл препарата содержит 20 мкг HBsAg). Консервант – мертиолят, сорбент – алюминия гидроксид. Мутная жидкость, разделяющаяся при стоянии на два слоя: верхний – бесцветная прозрачная жидкость; нижний – осадок белого цвета, легко разбивающийся при встряхивании.

Препарат предназначен для специфической активной профилактики гепатита В у взрослых и детей. Вакцина против гепатита В включена в календарь прививок России, вводится новорожденным в течение первых 24 ч жизни. Кроме того, иммунопрофилактике подлежат взрослые 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 отделений и отделений гемодиализа, гинекологи, акушеры, стоматологи, больные гемофилией, лица, имеющие контакт с носителями вируса гепатита В, лица с частыми переливаниями крови, наркоманы), а также дети, в первую очередь родившиеся от матерей-вирусоносителей и в регионах высокого риска.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу взрослым в разовой дозе 1 мл, новорожденным и детям до 10 лет – 0,5 мл в переднебоковую поверхность бедра. Курс вакцинации состоит из трех внутримышечных введений вакцины по следующим схемам:

1. *Стандартная:* 1-ая доза – в выбранный день; 2-ая доза – месяц спустя; 3-я – через 6 месяцев после первой дозы (0-1-6). Ревакцинацию проводят через 7 лет.
2. *Экстренная:* вакцинация с месячным интервалом (0-1-2). При этой схеме ревакцинацию проводят через 12-14 мес.

Реакции на введение. Вакцина мало реактогенна, у части привитых (до 17%) может развиваться гиперемия и уплотнение в месте введения, а также кратковременное нарушение самочувствия, которое иногда может сопровождаться повышением температуры.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 0,5 мл (детская доза) и 1,0 мл (взрослая доза). В упаковке содержится 10 ампул.

Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой белок поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), выделенный из культуры дрожжей (штамм-производитель *Pichia pastoris*). Консервант – мертиолят, сорбент – алюминия гидроксид. Мутная жидкость, разделяющаяся при стоянии на два слоя: верхний – бесцветная прозрачная жидкость; нижний – осадок белого цвета, легко разбивающийся при встряхивании.

Препарат предназначен для специфической активной профилактики гепатита В у взрослых и детей. Вакцина против гепатита В включена в календарь прививок России, вводится новорожденным в течение первых 24 ч жизни. Кроме того, иммунопрофилактике подлежат взрослые 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 отделений и отделений гемодиализа, гинекологи, акушеры, стоматологи, больные гемофилией, лица, имеющие контакт с носителями вирусами гепатита В, лица с частыми переливаниями крови, наркоманы), а также дети, в первую очередь, родившиеся от матерей-вирусоносителей и в регионах высокого риска.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу взрослым в разовой дозе 1 мл, новорожденным и детям до 10 лет – 0,5 мл в переднебоковую поверхность бедра. Введение в другие места нежелательно из-за снижения эффективности вакцины. Для пациентов гемодиализа используется двойная доза (2 мл). Курс вакцинации состоит из трех внутримышечных введений вакцины по следующим схемам:

1. *Стандартная:* 1-ая доза – в выбранный день; 2-ая доза – месяц спустя; 3-я – через 6 месяцев после первой дозы (0-1-6). Ревакцинацию проводят через 7 лет.

2. *Экстренная:* вакцинация с месячным интервалом (0-1-2). При этой схеме ревакцинацию проводят через 12-14 мес.

Для пациентов гемодиализа вакцина вводится четырехкратно, первые 3 прививки с интервалом 1 мес, последняя – через 6 мес. Рекомбинантная дрожжевая вакцина против гепатита В может сочетаться с вакцинами календаря профилактических прививок (АКДС, полиомиелитной, коревой, паротитной вакцинами).

Реакции на введение. Вакцина мало реактогенна, у части привитых (до 17%) может развиваться гиперемия и уплотнение в месте введения, а также кратковременное нарушение самочувствия, которое иногда может сопровождаться повышением температуры.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 0,5 мл (детская доза) и 1,0 мл (взрослая доза). В упаковке содержится 10 ампул.

В России также зарегистрированы следующие вакцины: Н-В-Vax-II («Мерк Шарп Доум», США), энджерикс В («ГлаксоСмитКляйн-Биомед», Россия), энджерикс В («ГлаксоСмитКляйн», Англия), эбербиовак НВ («Эбер Биотек», Куба), эувакс В («LG Кемикал Лтд», Корея, под контролем «Авентис Пастер»), шенвак В («Шанта Биотекникс ПТВ Лтд», Индия); комбинированные вакцины: бубо-кок (коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина, «Комбиотех», Россия), бубо-М (дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина, «Комбиотех», Россия), твинрикс (вакцина гепатита А и В, «ГлаксоСмитКляйн», Англия), тританриксTM НВ (коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина, «ГлаксоСмитКляйн», Англия), гексавак (коклюшно(бесклеточная)-дифтерийно-столбнячно-полиомиелитная (инактивированная)-гемофильная-гепатитная В вакцина, Авентис Пастер», Франция).

Иммуноглобулин человека против гепатита В

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой 10-16% раствор очищенной фракции иммуноглобулинов, выделенной методом фракционирования этанолом из плазмы или сыворотки крови доноров, содержащей специфические антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В. Консервантов и антибиотиков не содержит. Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, бесцветная или слабо желтой окраски.

Препарат предназначен для специфической пассивной профилактики гепатита В в группах «высокого риска»; лицам, случайно инфицированным при уколах или порезах предметами, загрязненными НВsAg позитивной кровью; новорожденным, родившимся от матерей, позитивных по антигену вируса гепатита В или в последние 3 мес беременности переболевших острым гепатитом В.

Способ применения и дозировка. Иммуноглобулин вводят внутримышечно в один прием в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы или в наружную поверхность бедра. Лицам, инфицированным при уколах и порезах, препарат вводят дважды с интервалом в 1 мес в разовой дозе 5 мл. Первое введение препарата должно быть сделано как можно раньше от момента возможной контаминации. Новорожденным иммуноглобулин вводят в объеме 1 мл сразу после рождения одновременно с применением вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой (в разные места).

Реакции на введение. Реакции на введение иммуноглобулинов, как правило, отсутствуют. В редких случаях может появиться гиперемия в месте введения и повышение температуры до 37,5°C в течение первых суток. У отдельных людей с измененной реактивностью могут развиваться аллергические реакции различного типа. А в исключительно

редких случаях – анафилактический шок. В связи с чем лица, получившие препарат, должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Форма выпуска. Ампулы по 1 и 5 мл. Упаковка содержит 10 ампул.

В России зарегистрированы иммуноглобулины человека против гепатита В антигеп (НПО Биомед, Россия) и гепатект^Р («Биотест фарма Гмбх», Германия).

Препараты, применяемые для лечения герпетической инфекции

Вакцина герпетическая инактивированная сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой инактивированные формалином вирусы простого герпеса I и II типа, выращенных на культуре клеток фибробластов куриного эмбриона. Стабилизатор – сахароза и желатоза. Аморфная масса в виде таблетки желтоватого цвета.

Препарат используется для лечения больных герпетической инфекцией. Вакцина стимулирует клеточные механизмы резистентности организма человека к вирусу герпеса и применяется для лечения больных с герпетическими поражениями кожи и слизистой в стадию ремиссии не ранее, чем через 2 нед после исчезновения клинических проявлений герпеса, при офтальмогерпесе не ранее, чем через 1 мес.

Способ применения и дозировка. Препарат вводят внутрикожно на внутреннюю поверхность предплечья в дозе 0,2 мл 10 раз с интервалом в 2-3 сут и повторными циклами через 6-8 мес. Ревакцинация состоит из 5 инъекций с частотой 1 раз в неделю. Введение вакцины может сопровождаться выраженной местной, общей и очаговой реакциями. Появление герпетических высыпаний в период вакцинотерапии не является противопоказанием для дальнейшего лечения. В этих случаях необходимо увеличить промежутки между инъекциями до 5-10 сут. Существуют и другие схемы вакцинотерапии.

Реакции на введение. Местная реакция на введение препарата характеризуется гиперемией кожи в течение первых суток. Общая реакция может выражаться в незначительном повышении температуры, кратковременной слабости. При возникновении более выраженных местных и общих реакций или обострении основного процесса вакцинацию следует прекратить. Лечение продолжить после купирования обострения.

Форма выпуска. Ампулы по 0,3 мл. Упаковка содержит 5 ампул с вакциной и 5 ампул с растворителем (дистиллированная вода в объеме 0,3 мл).

Препараты, применяемые для профилактики и лечения гриппа

Вакцина гриппозная аллантоисная очищенная живая сухая интраназальная для взрослых

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой аттенуированный вирус гриппа, полученный из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриного эмбриона, очищенный методом ультрацентрифугирования. Вакцина выпускается в виде монопрепаратов подтипов А/Н1N1, А/Н3N2/ и В.

Препарат предназначен для активной профилактики гриппа у людей в возрасте от 16 лет и старше.

Способ применения и дозировка. Прививки проводят в осеннее-зимний период. Вакцину вводят однократно интраназально с помощью распылителя дозатора РДЖ-14. Непосредственно перед началом прививок при применении моновакцины содержимое ампулы разводят в 3 мл стерильного 0,85% раствора натрия хлорида или остуженной кипяченой воды. При применении дивакцин каждую ампулу растворяют в 1,5 мл и объединяют в равных объемах. При применении тривакцины каждую ампулу растворяют в 1 мл и объединяют в равных объемах. Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл (по 0,25 мл в каждое носовое отверстие).

Реакции на введение. Реакции на введение могут проявляться у части привитых в течение 3-х сут в виде повышения температуры до 37,5°C, легкого недомогания, головной боли, незначительных катаральных явлений. Допускается повышение температуры тела выше 37,5°C не более чем у 2 % привитых. Продолжительность температурных реакций не превышает 3 сут.

Форма выпуска. Ампулы по 1 и 2 мл. Упаковка содержит 10 ампул.

Вакцина гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная для детей 3-14 лет

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой вирусы гриппа типов А и В, полученные из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриного эмбриона. Стабилизатор – пептон. Аморфная масса светло-желтого цвета.

Препарат предназначен для активной профилактики гриппа у детей 3-14 лет.

Способ применения и дозировка. Препарат вводят интраназально двукратно с интервалом 3-4 нед с помощью распылителя-дозатора РДЖ-М4. Непосредственно перед началом прививок при применении моновакцины содержимое ампулы разводят в 3 мл стерильного 0,85% раствора натрия хлорида или остуженной кипяченой воды. Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл (по 0,25 мл в каждое носовое отверстие).

Реакции на введение. Реакция на прививку может развиваться у части привитых в течение первых 4 сут в виде повышения температуры не более 37,5°C, легкого недомогания, головной боли, незначительных катаральных явлений. Допускается наличие реакций с повышением температуры тела выше 37,5°C не более, чем у 2% привитых. Продолжительность температурной реакции не должна превышать 3 сут.

Форма выпуска. В ампулах по 6 доз. Упаковка содержит 10 ампул.

Вакцина гриппозная инактивированная элюотно-центрифужная жидкая

Вакцина гриппозная инактивированная жидкая центрифужная А/Н1N1/, А/Н3N2/ и В

Вакцина гриппозная хроматографическая инактивированная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препараты представляют собой очищенный и концентрированный вирус гриппа, выращенный на 10-11 дневных куриных эмбрионах, инактивированный формалином и ультрафиолетовым облучением. Их концентрация и очистка проводится методом ультрацентрифугирования или хроматографии на натрийборсиликатном стекле. Консервант – мертиолят.

Препараты предназначены для профилактики гриппа у людей в возрасте 18 лет и старше при парантеральном введении. Разрешается также использовать интраназальное введение этих вакцин детям старше 7 лет и взрослым.

Способ применения и дозировка. Вакцинацию проводят в осеннее-зимний период. Подкожно вакцину вводят однократно в объеме 0,5 мл в область наружной поверхности плеча на несколько сантиметров ниже плечевого сустава. Интраназально препарат вводят в разовой дозе 0,5 мл (по 0,25 мл в каждый носовой ход) двукратно с интервалом 21-28 сут (допустимо удлинение интервала на 1-2 нед).

Реакции на введение. При парантеральном введении у части привитых могут наблюдаться общие реакции в виде недомогания, головной боли, повышения температуры. Допускается не более 3% реакций свыше 37,5°C в первые двое сут после иммунизации, длительностью не более трех сут. Местные реакции в месте прививки (гиперемия, отечность) возникают у большинства привитых; у части привитых могут образоваться ограниченные инфильтраты. Продолжительность местных реакций не превышает 5 сут.

При интраназальном введении у небольшой части привитых могут развиваться общие реакции в виде недомогания, головной боли, повышения температуры. Допускается не более 2% температурных реакций свыше 37,5°C, зарегистрированных в первые 2 сут после иммунизации, длительностью не более 3 сут.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (2 дозы), упаковка содержит 10 ампул; в бутылках по 20 мл (40 доз) или 50 мл (100 доз).

Вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая (Гриппол)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина является высокоочищенным белковым препаратом, свободным от примесей не вирионного происхождения. Содержит только поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинины и нейраминидазы) трех подтипов.

Препарат предназначен для профилактики гриппа у лиц от 18 до 60 лет. Вакцина формирует специфический иммунитет против гриппа, а также повышает неспецифическую резистентность организма к другим инфекциям. Это обусловлено тем, что в состав вакцины входит водорастворимый полимерный иммуностимулятор полиоксидоний, который обладает широким спектром иммунофармакологического действия и обеспечивает повышение иммуногенности и большую стабильность антигенов, позволяя тем самым снизить количество антигенов в прививочной дозе.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят однократно подкожно в объеме 0,5 мл в верхнюю треть наружной поверхности плеча на несколько сантиметров ниже плечевого сустава.

Реакции на введение. Местные и общие реакции на введение вакцины, как правило, отсутствуют или относятся к слабым; их продолжительность не превышает 48-72 ч.

Форма выпуска. В ампулах по 0,5 мл (1 доза). Упаковка содержит 10 ампул.

В России зарегистрированы зарубежные вакцины для профилактики гриппа: ваксигрип (сплит-вакцина «Авентис Пастер», Франция); флюарикс (очищенная сплит-вакцина, «ГлаксоСмитКляйн», Англия); инфлювак (субъединичная вакцина «Солвей Фарма», Голландия), бегривак (сплит-вакцина, «Кайрон Беринг», Германия), агриппал S1 (субъединичная вакцина, «Кайрон Беринг», Германия). Все они содержат в одной дозе (0,5 мл) по 15 мкг гемагглютинина каждого из 3-х штаммов вируса гриппа (А/Н1N1/, А/Н3N2/ и В).

Препараты, применяемые для профилактики желтой лихорадки

Вакцина желтой лихорадки живая сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой вирусосодержащую суспензию измельченной ткани куриных эмбрионов, инфицированных аттенуированным штаммом 17Д вируса желтой лихорадки, очищенную от клеточного детрита. Вакцина имеет вид пористой массы (порошкообразной или в форме таблетки) белого или светло желтого цвета.

Препарат предназначен для иммунизации детей (с 9-месячного возраста) и взрослых против желтой лихорадки. Вакцинации подлежат лица, проживающие в зонах, неблагополучных по заболеваемости желтой лихорадкой или следующие в эти районы.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят однократно подкожно в подлопаточную область, не позднее, чем за 10 сут до выезда в эндемичный район. Однократная прививка через 10 сут вызывает развитие напряженного иммунитета продолжительностью 10-15 лет у 100% иммунизированных. Повторную вакцинацию проводят при необходимости через 10 лет.

Реакции на введение проявляются через 12-24 ч развитием гиперемии и отека (до 2,5 см) в месте введения, их продолжительность, как правило, не превышает 2-3 сут. Через 4-10 сут у 5-10% вакцинированных развивается повышение температуры до 38,5°C, озноб, недомогание, головная боль, головокружение. Продолжительность общей реакции не превышает 3-х сут. В исключительно редких случаях возможны осложнения аллергического характера, у маленьких детей описаны единичные случаи поствакцинального энцефалита.

Форма выпуска. Ампулы по 2 и 5 доз. Упаковка содержит 10 ампул. Растворитель в ампулах по 1 мл и 2,5 мл по 10 ампул в отдельной коробке.

Препараты, применяемые для профилактики и лечения клещевого энцефалита

Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная, сорбированная жидкая для внутримышечного введения (ЭнцеВир)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина представляет собой очищенную концентрированную стерильную взвесь инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита (штамм 205), полученную путем репродукции его во взвешенной первичной культуре клеток куриных эмбрионов, сорбированную на алюминия гидроксиде. Вакцина должна иметь вид гомогенной непрозрачной взвеси белого цвета без хлопьев и посторонних включений. Вакцина не содержит антибиотиков, формалина и консервантов.

Препарат предназначен для активной профилактики клещевого энцефалита у лиц с 18 летнего возраста. Контингенты, подлежащие прививкам: население, проживающее на эндемичных по клещевому энцефалиту территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: сельскохозяйственные; гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные;

по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения; лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита.

Препарат используют для иммунизации доноров с целью получения специфического иммуноглобулина.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят внутримышечно в область дельтовидной мышцы плеча. Первичный курс вакцинации состоит из двух внутримышечных инъекций по 0,5 мл вакцины с интервалом 5-7 мес. Для экстренной профилактики рекомендуется двукратная вакцинация дозой 0,5 мл с интервалом от 1 до 2 мес. Ревакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл через 1 год после завершения первичного курса вакцинации. Последующие отдаленные ревакцинации проводят каждые 3 года однократно.

Реакции на введение. После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. Местные реакции выражаются в покраснении, припухлости, болезненности в месте введения, возможно небольшое увеличение регионарных лимфатических узлов. Продолжительность реакций не превышает 3-5 сут. Общие реакции могут развиваться в первые двое суток и выражаются в подъеме температуры до 38,0°C у 15-19% привитых, головной боли, недомогании, болях в мышцах и суставах. Их продолжительность не превышает 3 сут. В редких случаях прививки могут сопровождаться развитием аллергических реакций, в связи с чем, привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин после вакцинации.

Форма выпуска. По 0,5 мл (1 доза) в ампуле. Упаковка содержит 3, 5, 10 ампул по одной дозе вакцины.

Вакцина клещевого энцефалита культуральная сорбированная инактивированная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина представляет собой стерильную взвесь инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита (штамм 205), полученную путем репродукции его во взвешенной первичной культуре клеток куриных эмбрионов, сорбированную на алюминия гидроксиде. Выпускают в жидком виде. Вакцина должна иметь цвет от розово-красного до красного. Сорбент оседает в виде белого аморфного осадка, легко разбивающегося при встряхивании до гомогенной взвеси.

Препарат предназначен для активной профилактики клещевого энцефалита у лиц с 4 до 65 лет и для вакцинации доноров с целью получения специфического иммуноглобулина и иммунной плазмы, применяемых для профилактики и лечения клещевого энцефалита. В очагах с высоким риском заражения вакцинируется все здоровое население, имеющее возможность контакта с клещами. В очагах с умеренным риском заражения вакцина-

ции подлежат выборочно те группы населения, которые чаще посещают очаги клещевого энцефалита.

Способ применения и дозировка. 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. Первичный курс вакцинации состоит из трех инъекций препарата. Первую вакцинацию проводят в ноябре-декабре, вторую – через 14-30 сут после первой, третью – через 3 мес после второй (март-апрель), не позднее чем за 14 сут до посещения очага инфекции. Этот курс рекомендуется как для плановой профилактической иммунизации, так и для вакцинации доноров. Для экстренной профилактики рекомендуется двукратная вакцинация с интервалом от 30 до 60 сут. Последняя прививка должна быть проведена не позднее, чем за 14 сут до выхода в очаг. Ревакцинацию проводят однократно через год после завершения первого курса вакцинации не позднее чем за две недели до начала эпидсезона клещевого энцефалита. Последующие ревакцинации проводят с интервалом в 3 года.

Прививки против клещевого энцефалита проводят не ранее, чем через месяц после последней иммунизации другой инактивированной вакциной и не ранее, чем через 2 мес после введения живой вакцины (для детей минимальный интервал 2 мес – в обоих случаях).

Реакции на введение. Введение вакцины вызывает кратковременное ощущение жжения в месте инъекции (реакция на содержащийся в вакцине формалин). В отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. Местные реакции выражаются в покраснении, припухлости, болезненности в месте введения. Продолжительность реакций не превышает 5 сут. Общие реакции могут развиваться в первые двое суток и выражаются в подъеме температуры, головной боли, недомогании, их продолжительность не превышает 3 сут. В исключительно редких случаях прививки могут сопровождаться развитием аллергических реакций, в связи с чем, привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 1 ч после вакцинации. Помещение, где проводится вакцинация, должно быть снабжено средствами противошоковой и противоаллергической терапии.

Форма выпуска. По 1-2 мл в ампулах. Доза вакцины – 1 мл.

Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой очищенную и концентрированную взвесь вируса клещевого энцефалита штамм «Софьин», инактивированного формалином. Стабилизаторы сахаразы, желатоза, альбумин

человека; канамицин не более 150мкг/мл. Белая или желто-белая масса, гигроскопична. Растворитель – алюминия гидроксид, представляет собой гомогенную мутную взвесь белого цвета без хлопьев и посторонних примесей, при отстаивании разделяется на бесцветную прозрачную жидкость и осадок белого цвета.

Препарат предназначен для профилактической вакцинации лиц 18 лет и старше и вакцинации доноров с целью получения специфического иммуноглобулина.

Способ применения и дозировка. Препарат вводят подкожно в подлопаточную область. Курс вакцинации состоит из двух подкожных инъекций по 0,5 мл с интервалом 5-7 мес: первую дозу следует вводить в сентябре-октябре, вторую в конце марта – начале апреля, но не позже 2 нед до начала эпидсезона. Ревакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл через 1 или 2 года после завершения первичного курса вакцинации – в конце марта – начале апреля, но не позднее чем за 2 нед до начала эпидсезона. Последующие ревакцинации проводят с интервалом в 3 года. После 2 инъекций препарата вируснейтрализующие антитела обнаруживаются не менее, чем у 90% привитых.

Реакции на введение. После введения вакцины могут развиваться местные и общие реакции. Местные реакции выражаются в покраснении, болезненности, развитии инфильтрата. Их продолжительность не превышает 5 сут. Общие реакции развиваются в первые двое сут и выражаются в повышении температуры до 37,5°C, головной боли, недомогании, их продолжительность не превышает 3 сут. В редких случаях прививки могут сопровождаться развитием аллергических реакций, в том числе генерализованных, в связи с чем, привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 1 ч.

Форма выпуска. Ампулы по 1,2 и 3 дозы. Растворитель – в ампуле по 0,5, 1,0 и 1,5 мл. Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя.

В России зарегистрированы следующие вакцины против клещевого энцефалита: ФСМЕ-ИММУН инъект («Бакстер АГ», Австрия); энцепур-взрослый, энцепур-детский («Кайрон Беринг», Германия).

Иммуноглобулин против клещевого энцефалита человеческий жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой концентрированный раствор очищенной фракции иммуноглобулинов (10-16%), выделенных спиртовым методом из плазмы или сыворотки человеческой донорской крови, содержащей специфические антитела к вирусу клещевого энцефалита (титр в РПГА не менее 1:80). Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, бесцветная или слабо желтой окраски. В процессе хранения допускается появление незначительного осадка, исчезающего при комнатной температуре.

Препарат предназначен для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита. С целью экстренной профилактики вводится непривитым лицам, отметившим присасывание клещей в районах, эндемичных по клещевому энцефалиту, а также работающим с вирусом клещевого энцефалита при подозрении на лабораторное заражение. В случаях повышенного риска заражения (выявлено инфицирование присосавшегося клеща, многократные укусы или одновременное присасывание нескольких клещей) препарат вводят привитым лицам. В случае нового инфицирования через 1-1,5 мес после первого показано повторное применение препарата. Во всех случаях иммуноглобулин следует вводить как можно в более ранние сроки после предполагаемого заражения.

Способ применения и дозировка. С целью профилактики препарат вводят внутримышечно однократно в возрасте до 12 лет – 1,0 мл, от 12 до 16 лет – 2,0 мл, от 16 лет и старше – 3,0 мл.

С целью лечения препарат вводят внутримышечно в первые 3 сут по 3,0 мл с интервалом 10-12 ч. В последующие дни при тяжелых формах заболевания продолжают вводить в тех же дозах до снижения температуры.

Реакции на введение. Реакции на введение иммуноглобулина, как правило, отсутствуют. В редких случаях может появиться гиперемия в месте введения и повышение температуры до 37,5°C в течение первых суток. У отдельных людей с измененной реактивностью могут развиваться аллергические реакции различного типа, а в исключительно редких случаях – анафилактический шок. В связи с чем, лица, получившие препарат, должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин. Места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл и 3 мл. Упаковка содержит 10 ампул.

В России зарегистрирован иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита ФСМЕ-булин («Бакстер АГ», Австрия).

Препараты, применяемые для профилактики кори

Вакцина коревая культуральная живая сухая (ЖКВ)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат получают методом культивирования в первичной культуре клеток эмбрионов японских перепелов или перепелов линии «фараон» аттенуированного штамма вируса кори Ленинград-16 (Л-16) или его клонированного варианта штамма Москва-5. Стабилизатор – сорбит и желатоза или стабилизатор ЛС-18 и желатоза. Однородная масса желто-розового цвета.

Препарат предназначен для активной профилактики кори у детей с 12 мес возраста, не болевших корью, у лиц старшего возраста, не привитых и не болевших ранее корью, у привитых детей, в сыворотке крови которых не выявлены антитела к вирусу кори; экстренной профилактики кори у детей старше 12 мес и взрослых, не болевших корью и не привитых ранее, при контакте с больным корью, – прививки проводят в максимально ранние сроки после контакта (не позднее 72 ч).

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят подкожно по 0,5 мл под лопатку или в плечо (на границе между нижней и средней третью с наружной стороны). Плановые прививки проводят двукратно в возрасте 12-15 мес и 6 лет детям, не болевшим корью. Детей, родившихся от серонегативных к вирусу кори матерей, вакцинируют в 8 мес и далее в соответствии с календарем прививок. Интервал между вакцинацией и ревакцинацией должен быть не менее 4 лет. Экстренную профилактику проводят детям с 12 мес, подросткам и взрослым, не болевшим корью и ранее не привитым. Имевшим контакт с больным корью вакцину вводят не позднее, чем через 72 ч после контакта. Вакцина стимулирует выработку противокоревых антител не менее, чем у 95% серонегативных детей на 21-28 сут после прививки; иммунитет сохраняется до 18 лет.

Реакции на введение. У большинства детей вакцинный процесс протекает бессимптомно. У части детей с 6-х по 18-е сут после вакцинации могут наблюдаться температурные реакции, легкая гиперемия зева, ринит, покашливание, конъюнктивит, продолжающиеся в течение 1-3 сут. В единичных случаях – легкое недомогание и кореподобная сыпь. Местные реакции, как правило, отсутствуют. В редких случаях развивается незначительная гиперемия кожи и слабо выраженный отек, которые проходят через 1-3 сут без лечения. К осложнениям, которые развиваются крайне редко, относятся: энцефалитические (судорожные) реакции, возникающие спустя 6-10 сут после применения вакцины обычно на фоне высокой температуры и аллергических реакций у детей с измененной реактивностью.

Форма выпуска. Ампулы (флаконы) по 1, 2 или 5 прививочных доз. Упаковка содержит 10 ампул. Вакцина выпускается в комплекте с растворителем, объем которого соответствует расфасовке вакцины.

В России получена вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая. В России зарегистрированы следующие тривакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи:– MMR II («Мерк Шарп и Доум», США), приориксTM («ГлаксоСмитКляйн», Англия), вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи («Серум Инститьют», Индия).

Препараты, применяемые для профилактики краснухи

Краснушная вакцина («Серум Инститьют», Индия)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина содержит лиофилизированный аттенуированный штамм вируса краснухи Вистар RA 27/3, культивированный на диплоидных клетках человека. Препарат представляет собой однородную сухую массу желто-белого цвета. Прививочная доза вакцины содержит не менее 1000 ТЦД₅₀ вируса краснухи.

Вакцины предназначены для иммунизации:

1. Детей в возрасте от 12 мес до 12-14 лет.
2. Девушек и небеременных женщин детородного возраста не болевших краснухой, что обеспечивает индивидуальную защиту против заражения краснухой во время беременности, предохраняет плод от последствий внутриутробной инфекции краснухой.
3. Юношей и мужчин в целях профилактики и контроля над вспышками краснухи среди определенных групп населения.

Ревакцинацию детей, привитых на втором и последующих годах жизни, проводят в 6-летнем возрасте.

Способ применения и дозировка. Разовую дозу вакцины (0,5 мл) вводят глубоко подкожно в область плеча. Специфический иммунитет развивается через 15-20 сут, показатель сероконверсии после введения вакцины почти 100%. У привитых иммунитет сохраняется более 20 лет.

Вакцину можно вводить одновременно с вакцинами против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита (живой и инактивированной), гепатита В, желтой лихорадки, кори, эпидемического паротита.

Запрещается вводить вакцину во время беременности. Необходимо применять меры предосторожности во избежания зачатия в течение 2-х мес после вакцинации.

Реакции на введение. Реакции у детей нетяжелые и встречаются редко – кратковременный субфебрилитет, гиперемия в месте введения, реже – лимфаденит. У 2% подростков и у 6% лиц до 25 лет и у 25% женщин старше 25 лет с 5 по 12 сут после прививки отмечаются специфические реакции: увеличение затылочных, шейных и заушных лимфоузлов, кратковременные сыпи, артралгии и артриты (чаще коленных и лучезапястных суставов), которые проходят в течение 2-4 нед.

Форма выпуска. Флаконы по 1 или 10 прививочных доз. Упаковка содержит 50 одно- или десятидозовых флаконов. Вакцина выпускается в комплекте с растворителем, объем которого соответствует расфасовке вакцины.

В России зарегистрированы следующие препараты: рудивакс («Авентис Пастер», Франция); эрвевакс («ГлаксoСмитКляйн–Биомед», Россия); эрвевакс («ГлаксoСмитКляйн», Англия); краснушная вакцина («Серум Инститьют», Индия); ММР II – ассоциированная вакцина против кори, краснухи, паротита («Мерк Шарп и Доум», США); приориксTM – ассоциированная вакцина против краснухи, кори, паротита («ГлаксoСмитКляйн», Англия); вакцина против кори, паротита и краснухи («Серум Инститьют», Индия).

Препараты, применяемые для профилактики лихорадки Эбола

Иммуноглобулин против лихорадки Эбола из сыворотки крови лошади жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой 10% раствор иммуноглобулинов сыворотки крови лошади, содержащей вируснейтрализующие антитела к вирусу Эбола в титре не ниже 1:4096. Консерванта не содержит. Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость бесцветная или с желтоватым оттенком. Допустимо наличие незначительного осадка, легко разбивающегося при встряхивании.

Препарат предназначен для экстренной профилактики лихорадки Эбола у людей при подозрении на инфицирование вирусом Эбола.

Способ применения и дозировка. Иммуноглобулин вводится внутримышечно однократно в дозе 6 мл. Наиболее эффективным является введение препарата в течение часа после возможного заражения. При повреждении кожи с подозрением на инфицирование место повреждения обкалывают 1-3 мл препарата, вводя его по 0,3-0,5 мл как можно ближе к краю раны и на расстоянии 0,5-1,0 см между уколами; оставшееся количество вводят внутримышечно. Срок вируснейтрализующего действия иммуноглобулина продолжается в течение 7-10 сут.

Перед введением препарата обязательна постановка внутрикожной пробы с иммуноглобулином, разведенным 1:100. при отрицательной пробе под кожу плеча вводят 0,7 мл иммуноглобулина, разведенного 1:100, и через 10 мин при отсутствии реакции дробно в 3 приема с интервалом 10-15 мин назначенную дозу неразведенного препарата, подогретого до 37°C. При положительной кожной пробе или появлении аллергической реакции на подкожную инъекцию иммуноглобулин вводят по витальным показаниям при проведении дробной десенсибилизации.

Перед первой инъекцией препарата рекомендуется внутримышечное введение антигистаминных средств. С целью предупреждения шока перед введением рекомендуется

подкожная инъекция 0,1% раствора адреналина или 5% раствора эфедрина в возрастной дозировке.

Больным бронхиальной астмой, ревматизмом, экссудативным диатезом, гепатитом, нефритом, аллергическими заболеваниями, препарат вводят только по витальным показаниям.

Реакции на введение. После применения иммуноглобулина против лихорадки Эбола, как и после применения других препаратов лошадиной сыворотки, возможно развитие аллергических реакций немедленного типа, а также сывороточной болезни.

Форма выпуска. Ампулы по 3,0 мл (половина дозы) и 6,0 мл (одна доза). Упаковка содержит 7 ампул с препаратом и 3 ампулы с иммуноглобулином, разведенным 1:10.

Препараты, применяемые для профилактики натуральной оспы

Вакцина оспенная живая сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой вирус осповакцины, выращенный на коже телят, частично освобожденный от бактериальной флоры обработкой фенолом или хлоргексидином и последующим центрифугированием в присутствии фреона 113. Стабилизатор – пептон. Препарат имеет вид однородной пористой массы белого, светло-серого или светло-желтого цвета.

Препарат предназначен для профилактики натуральной оспы по эпидемическим показаниям, а также вакцинации лиц, работающих с вирусами осповакцины и оспы животных, патогенных для человека. Вакцина формирует иммунитет против оспы продолжительностью не менее 5 лет.

Способ применения и дозировка. Вакцину применяют накожно методом скарификации или методом множественного накалывания. Местом вакцинации служит наружная поверхность плеча на несколько сантиметров ниже плечевого сустава, свободная от вакцинальных рубцов. Кожу на месте вакцинации протирают эфиром или ацетоном и после подсыхания проводят прививку. Место вакцинации оставляют открытым в течение 5-10 мин. Не допускается накладывания повязки на место вакцинации. Необходимо тщательно оберегать оспины от повреждения. Категорически запрещается смачивать их во время купания.

При вакцинации стеклянной палочкой наносят одну каплю вакцины (•), при ревакцинации – 3 капли (•••) на расстоянии не менее 2 см друг от друга. В месте нанесения вакцины стерильным оспопрививательным пером делают одиночный некровоточащий надрез длиной 0,5 см и тем же пером слегка втирают ее в место надреза.

Для прививки применяют бифуркационную (двухзубцовую иглу). Конец стерильной иглы погружают в ампулу с разведенной вакциной и затем этой же иглой перпендикулярно к коже наносят при вакцинации – 5 уколов, при ревакцинации – 15 уколов на участке диаметром 5 мм. На месте прививки должны появиться небольшие капельки лимфы или крови.

Учет результатов проводят на 8-е сут после вакцинации и на 2-4 сут после ревакцинации. Вакцинацию считают успешной при развитии пустулы, ревакцинацию – при развитии папулы, везикулы или эритемы и уплотнения.

Прививки против других заболеваний можно проводить через 15 сут после вакцинации.

Реакции на введение. Вакцинация может вызвать общее недомогание, головную боль, повышение температуры до 39⁰С, локальный лимфаденит. В редких случаях наблюдаются сильные реакции и осложнения. К сильным реакциям относятся: повышение температуры выше 39⁰С, гиперемия и отечность, выходящие за пределы плеча; некрозы на месте прививки в первые 3-е сут, дополнительные пустулы при температуре 38⁰С. К осложнениям относятся: генерализованная, гангренозная (прогрессирующая) вакцинация, вакцинальная экзема, поствакцинальный энцефалит (менингоэнцефалит, энцефаломиелит), полирадикулоневрит, серозный менингит, энцефалическая реакция (синонимы: энцефалопатия, нейротоксический синдром, судорожный синдром, фебрильные судороги), обострение соматических заболеваний.

В целях предупреждения заноса вируса вакцины лицам, страдающими кожными заболеваниями (эзема, экссудативный диатез и др.), последним не следует контактировать с привитым до отпадения корок. Не рекомендуется вакцинация в жаркие месяцы.

Форма выпуска. Вакцину выпускают в ампулах по 0,1 или 0,2 мл вакцины, 10 и 20 доз соответственно для метода скарификации и 50 и 100 доз для метода множественного накалывания. Растворитель (50% раствор глицерина) разлит в двуконечные капиллярные ампулы. Растворитель должен быть бесцветным, прозрачным, не иметь посторонних примесей и осадка.

Препараты, применяемые для профилактики полиомиелита

Вакцина полиомиелитная пероральная I, II, III типов (ОПВ)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина представляет собой препарат из аттенуированных штаммов вируса полиомиелита: тип I – Lsc 2ab, тип II – P 712 Ch 2ab, тип III – Leon 12 a1b. Стабилизатор – раствор магния хлорида. Консервант

– канамицина сульфат 15 мкг/дозе. Прозрачная жидкость красновато-оранжевого цвета, без осадка и посторонних примесей.

Препарат предназначен для активной профилактики полиомиелита у детей в соответствии с прививочным календарем и по эпидпоказаниям лицам, имевшим контакт с больным полиомиелитом.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят перорально по 2 (0,1 мл) или 4 капли (0,2 мл) на прием. Ее капают в рот стерильной пипеткой, капельницей или шприцем за 1 ч до еды. Запивать вакцину, есть и пить в течение часа после прививки на разрешается. Прививки начинают с 3-месячного возраста трехкратно с интервалом 6 нед; ревакцинация – в 18 и 20 мес, а также в 14 лет. Вакцина формирует длительный иммунитет к вирусу полиомиелита типов 1, 2, 3 у 90% привитых. Вакцина сочетается со всеми другими вакцинами.

Реакции на введение. Вакцина, как правило, не вызывает никаких реакций, осложнения крайне редки: сыпи, крапивница, отек Квинке.

Вакцинно-ассоциированный полиомиелит встречается как у привитых (4-30 сут), так и у лиц, контактировавших с привитыми (до 60 сут после контакта). Риск развития вакцинно-ассоциированного полиомиелита у вакцинированного оценивается частотой 1:500000 – 1:1000000 первых доз и 1:6-12 млн. повторных доз. Риск развития вакцинно-ассоциированного полиомиелита по контакту с вакцинированным ребенком в семье ничтожен (1:14 млн.).

Форма выпуска. Флаконы по 2,0 мл (10 доз) или 5,0 мл (25 или 50 доз).

Вакцина «Имовакс Полио», фирмы Авенсис Пастер, Франция

Состав препарата, назначение, показания к применению. Вакцина производится из вирусов полиомиелита I, II и III типов, культивируемых на клеточной линии ВЕРО и инактивированных формалином. Консервант 0 2-феноксэтанол.

Препарат предназначен для активной профилактики полиомиелита у лиц, которым противопоказана вакцина полиомиелитная пероральная (больные иммунодефицитом – первичным, лекарственным, ВИЧ-инфицированные), а также у тех, в семье которых есть такие больные. В ряде стран, где полиомиелит ликвидирован, массовая вакцинация проводится инактивированной вакциной с целью избежать вакцинно-ассоциированного полиомиелита. Живая и инактивированная полиомиелитные вакцины взаимозаменяемы.

Способ применения и дозировка. Препарат вводят внутримышечно в дозе 0,5 мл начиная с 3 мес возраста трехкратно с интервалами в 1 мес, первую ревакцинацию проводят через год, последующие ревакцинации – каждые 5-10 лет.

Реакции на введение. Инактивированные вакцины могут вызвать реакции у лиц с аллергией к стрептомицину.

Форма выпуска. 1 шприц или 1 ампула, содержащие одну дозу вакцины; 10 шприцов по одной дозе вакцины; 20 шприцов или 20 ампул по одной дозе вакцины.

В России зарегистрированы следующие ассоциированные препараты, содержащие вакцину против полиомиелита (все производства фирмы «Авенсис Пастер», Франция): тетракок – для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита; пентаксим – для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b; Гексовак – для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа b и гепатита В.

Препараты, применяемые для лечения ротавирусной инфекции

Имуноглобулин антиротавирусный человека донорский для энтерального применения (сухой)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из человеческой сыворотки или плазмы, очищенную и концентрированную методом фракционирования этиловым спиртом при температуре ниже 0 °С, содержащую антиротавирусные антитела.

Препарат обладает иммуностимулирующим, противовирусным действием, повышает специфический иммунитет, увеличивает содержание в организме иммуноглобулинов, обладающих активностью антиротавирусных антител.

Препарат предназначен для лечения ротавирусной инфекции у детей до 3 лет.

Способ применения и дозировка. Иммуноглобулин принимают внутрь, за 30 мин до еды, по 1-2 дозы (доза – 1,5 мл) 2 раза в сутки в течение 4-5 сут.

Реакции на введение. Реакций на введения препарата не выявлено. Не рекомендуется вводить пациентам с аллергическими реакциями на препараты крови человека в анамнезе. Необходимо соблюдать осторожность при введении пациентам с аллергическими проявлениями или имевшим в анамнезе выраженные аллергические реакции (в ходе лечения и в течение 2 сут после его окончания). При иммунопатологических системных заболеваниях (болезни крови, соединительной ткани, гломерулонефрит и др.) препарат следует вводить на фоне соответствующей терапии.

Форма выпуска. Флакон с лиофилизированным порошком для приготовления 3 мл раствора для приема внутрь. В упаковке 10 флаконов.

Препараты, применяемые для профилактики эпидемического паротита

Вакцина паротитная культуральная живая сухая (ЖПВ)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат получают методом культивирования в первичной культуре клеток японских перепелов или перепелов линии «фараон» аттенуированного штамма Л-3 вируса паротита. Стабилизатор – сорбит и желатоза или стабилизатор ЛС-18 и желатоза. Однородная масса желто-розового или розового цвета.

Вакцина предназначена для плановой и экстренной профилактики эпидемического паротита.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят в объеме 0,5 мл подкожно под лопатку или в наружную область плеча, одновременно с вакцинами против кори и краснухи в разные участки тела. Плановые прививки проводят двукратно в возрасте 12 мес и 6 лет детям, не болевшим паротитом. Интервал между вакцинацией и ревакцинацией должен быть не менее 4 лет. Экстренную профилактику проводят детям с 12 мес., подросткам и взрослым, не болевшим паротитом и ранее не привитым против этой инфекции, а также имевшим контакт с больным паротитом не позднее 72 ч после контакта. Иммунитет сохраняется не менее 8 лет.

Реакции на введение. У большинства детей вакцинальный процесс протекает бессимптомно. У части детей с 4 по 12-е сут после вакцинации могут наблюдаться температурные реакции, легкая гиперемия зева, ринит, покашливание, продолжающиеся в течение 1-3 сут. В редких случаях в эти же сроки возникает кратковременное (2-3 сут) незначительное увеличение околоушных слюнных желез, общее состояние при этом не нарушается.

Местные реакции, как правило, отсутствуют. В единичных случаях развивается незначительная гиперемия кожи и слабовыраженный отек, которые проходят через 1-3 сут без лечения.

К осложнениям, которые развиваются редко, относятся чрезмерно сильные реакции, возникающие спустя 7-15 сут после прививки, сопровождающиеся высокой температурой, болями в животе, рвотой, судорогами, а также аллергические реакции, возникающие с 1 по 16-е сут у детей с измененной реактивностью. Исключительно редко у вакцинированных может развиваться доброкачественно протекающий серозный менингит.

Форма выпуска. Ампулы (флаконы) по 1-5 прививочных доз. Вакцина выпускается в комплекте с растворителем, объем которого соответствует расфасовке вакцины.

В России выпускается вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая, зарегистрированы следующие тривалентные (корь, паротит, краснуха) вакцины: MMR II («Мерк Шарп Доум», США); приорикс («ГлаксоСмитКляйн», Англия); вакцина против кори, паротита и краснухи («Серум Инститьют», Индия).

Препараты, применяемые для профилактики и лечения японского энцефалита

Вакцина японского энцефалита культуральная сорбированная инактивированная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой вирус японского энцефалита (штамм Пекин-1), полученный в первичной культуре клеток почек сирийского хомяка, инактивированный формалином и сорбированный на геле алюминия гидроксида. Консервант – формалин. Жидкость розовато-малинового цвета с белым осадком; при встряхивании образуется гомогенная мутная взвесь без хлопьев и посторонних включений.

Препарат предназначен для профилактики японского энцефалита в эндемических районах с 16-летнего возраста.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят под кожу шприцем или безыгольным инъектором с использованием противоинфекционного протектора. При применении шприца препарат вводят в подлопаточную область. При применении безыгольного инъектора вакцину вводят в область наружной поверхности верхней трети обоих плеч по 0,75 мл. Курс вакцинации состоит из 3 инъекций по 1,5 мл каждая. Первые 2 прививки проводят с интервалом в 7-10 сут. Интервал между 2-й и 3-й прививками должен быть не менее 60 сут. Последующие ревакцинации проводят по показаниям однократно дозой 1,5 мл не ранее, чем через 1 год после предшествующей прививки. Для экстренной профилактики курс вакцинации может быть ограничен двумя прививками с интервалом 7-10 сут с однократной ревакцинацией через год. Курс прививок должен быть закончен не менее, чем за 2 нед до выезда в очаг инфекции. После проведения полного курса вакцинации вакцина стимулирует выработку иммунитета к вирусу японского энцефалита не менее чем у 90% привитых.

Реакции на введение. Вакцинальный процесс, как правило, протекает без клинических проявлений. У отдельных привитых в первые сутки могут развиваться общие реакции: повышение температуры тела до 37,5°C, недомогание, которые продолжаются не более 24 ч. Местные реакции слабой и средней выраженности (гиперемия, инфильтрат до 5 см) могут развиваться при введении вакцины шприцем в среднем у 5%, а при введении безыгольным инъектором – у 50% привитых. Продолжительность местных реакций, как

правило, не превышает 72 ч. В исключительно редких случаях возможно развитие аллергических реакций, в том числе анафилактического шока.

Форма выпуска. Флаконы по 9,0 мл (6 доз). Упаковка содержит 10 флаконов.

Иммуноглобулин против японского энцефалита из сыворотки лошади жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой 10% раствор иммуноглобулина, выделенного риванол-спиртовым методом из сыворотки крови лошадей, иммунизированных вирусом японского энцефалита. Бесцветная или слегка розоватая жидкость, прозрачная или слегка опалесцирующая. Допускается наличие незначительной мелкой взвеси, разбивающейся при встряхивании.

Препарат предназначен для экстренной профилактики и лечения японского энцефалита. С лечебной целью препарат назначают в остром периоде болезни. Иммуноглобулин предупреждает дальнейшее развитие болезни, но не излечивает уже развившиеся параличи. С профилактической целью назначают в случаях лабораторного заражения вирусом японского энцефалита, в случае массовых укусов комарами в очагах японского энцефалита при наличии неблагоприятной эпидситуации в этот период.

Способ применения и дозировка. С лечебной целью препарат вводят ежедневно по 3-6 мл в течение первых 2-3 сут болезни. С профилактической целью иммуноглобулин вводят однократно в дозах: в возрасте до 12 лет – 1,5 мл, от 12 до 16 лет – 2,0 мл, 16 лет и старше – 3,0 мл. Повторное введение препарата с профилактической целью допустимо только в случаях крайней необходимости.

Перед введением препарата обязательна постановка внутрикожной пробы с иммуноглобулином, разведенным 1:100. При отрицательной пробе под кожу плеча вводят 0,7 мл иммуноглобулина, разведенного 1:100, и через 10 мин при отсутствии реакции – дробно в 3 приема с интервалом 10-15 мин назначенную дозу неразведенного препарата, подогретого до 37°C. При положительной кожной пробе или появлении аллергической реакции на подкожную инъекцию иммуноглобулин вводят по витальным показаниям при проведении дробной десенсибилизации.

Перед первой инъекцией препарата рекомендуется внутримышечное введение антигистаминных средств. С целью предупреждения шока перед введением рекомендуется подкожная инъекция 0,1% раствора адреналина или 5% раствора эфедрина в возрастной дозировке.

Больным бронхиальной астмой, ревматизмом, экссудативным диатезом, гепатитом, нефритом, аллергическими заболеваниями, препарат вводят только по витальным показаниям.

Реакции на введение. После применения иммуноглобулина против японского энцефалита, как и после применения других препаратов лошадиной сыворотки, возможно развитие аллергических реакций немедленного типа, а также сывороточной болезни.

Форма выпуска. Ампулы по 3,0 мл. Упаковка содержит 5 ампул препарата и 5 ампул иммуноглобулина, разведенного 1:100.

2.9 Препараты для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами

*Вакцина поликомпонентная из антигенов условно-патогенных микроорганизмов
сухая для иммунотерапии*

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой смесь антигенов, извлеченных из микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli K-100*. Вакцина предназначена для иммунотерапии больных (возраст от 3 до 65 лет) с хроническими и обструктивными заболеваниями органов дыхания, инфекционно – аллергическими и смешанными формами бронхиальной астмы. Вакцина вызывает у привитых выработку антител к клебсиелле пневмонии, стафилококку, протее, кишечной палочке, стимулирует неспецифическую резистентность, повышает устойчивость организма.

Способ применения, дозировка. Взрослым больным поликомпонентную вакцину вводят назально-подкожным или назально-оральным способами. Детям вводят только назально-оральным методом. Препарат вводят назально – пипеткой; подкожно – шприцем в область нижнего угла лопатки. Для назального и орального применения содержимое ампулы можно растворить в 4 мл кипяченой воды комнатной температуры. Если назальное введение больной переносит без значительных реакций, при отсутствии бронхоспазма, можно переходить на подкожное или оральное введение вакцины. При повышении температуры тела более чем на 0,5°C при последующем введении дозу препарата не увеличивают. При недостаточном выраженном эффекте, при отсутствии реакции на 4-5 подкожных введений вакцины, рекомендуется доводить курс введения вакцины до 8 инъекций дозой 0,2 мл, при оральной схеме введения – до 10 приемов вакцины в дозе 4 мл.

Противопоказаниями к проведению вакцинации являются: обострение аллергических заболеваний; острые интеркуррентные инфекции; хронические болезни в стадии декомпенсации; беременность; туберкулезный процесс любой локализации в период обострения; психические заболевания в период обострения; системные заболевания соединительной ткани.

Форма выпуска. Ампулы по 4,3 мл. Упаковка для назально-подкожного введения содержит 6 ампул, назально-орального введения – 8 ампул.

Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой очищенный стерильный фильтрат фаголизатов клебсиелл пневмонии. Прозрачная жидкость со слабо-желтым или зеленоватым оттенком. Препарат предназначен для лечения различных форм гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных бактериями клебсиелл пневмонии. Бактериофаг применяют для лечения хирургических инфекций (нагноение ран, перитонит, плеврит, ожоги, маститы, абсцессы, флегмона); заболеваний урогенитальной сферы (цистит, пиелонефрит, эндометрит, сальпингоофорит); заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастроэнтероколиты, холецистит); гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа; сепсиса новорожденных, детей грудного возраста, пиодермии.

Способ применения и дозировка. Препарат применяют орально, в виде высоких клизм, а также для введения в полости: носа, пазух носа, среднего уха, брюшную, плевральную, мочевого пузыря, матки, влагалища, полость абсцесса и местно для обработки гнойно-осложненных ран. Препарат назначают 1-3 раза в день. Максимальная суточная доза – 3 мл/кг массы тела. Длительность лечения составляет от 5 до 15 сут.

Применение детям (до 6 мес): при сепсисе и энтероколите новорожденных бактериофаг применяют в виде высоких клизм в дозе 5 мл 2 раза в сут, при тяжелом течении – 3 раза в сут. Курс лечения 5-15 сут.

Реакции на введение препарата и противопоказания к его применению отсутствуют.

Форма выпуска. Флаконы по 20 мл, упаковка содержит 4 флакона. Ампулы по 10 мл, упаковка содержит 5 ампул и по 5 мл упаковка содержит 10 ампул.

Бактериофаг клебсиеллезный поливалентный очищенный жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой стерильный очищенный фильтрат фаголизатов клебсиелл пневмонии, озены и риносклеромы. Прозрачная жидкость со слабо – желтым или зеленоватым оттенком.

Препарат предназначен для лечения гнойно-воспалительных и кишечных инфекций, вызванных бактериями клебсиелл пневмонии, озены, риносклеромы. Препарат используется для приема орально (при кишечных инфекциях), для промывания, орошения и введения в полости ран, абсцессов, носа, пазух носа, среднего уха.

Способ применения и дозировка. Для лечения гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний препарат назначают в дозе 20-200 мл 1-2 раза в сутки в течение 1-30 сут в зависимости от тяжести заболевания. Для лечения озы и риносклеромы препарат применяют в дозе 10-50 мл 1-2 раза в сутки в течение 30-40 сут. Максимальная разовая доза 200 мл, суточная – 500 мл.

Противопоказания. Противопоказано аэрозольное, эндотрахиальное введение препарата на фоне пневмонии, вызванной бактериями клебсиелл, т.к. при этом возможны явления эндотоксического шока, вызванного массивным лизисом бактериальных клеток.

Форма выпуска. Ампулы по 5-10 мл. Упаковка содержит 10 и 5 ампул соответственно, флаконы по 20 мл. Упаковка содержит 4 флакона.

Препараты для лечения и профилактики протейной инфекции

Вакцина протейная из антигенов сухая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой антигенные компоненты, извлеченные из микробных клеток *Proteus vulgaris* дезинтеграцией биомассы гидроксиламиноом солянокислым, очищенные с помощью диализа, стерилизованные фильтрацией и лиофилизированные. Пористая масса белого или желтоватого цвета.

Препарат предназначен для профилактики протейной инфекции при обширных травматических повреждениях мягких тканей и внутренних органов, открытых оскольчатых переломах, ампутациях конечностей, иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений, вызванных протеем или его ассоциацией.

Способ применения и дозировка. Вакцину применяют с 17-летнего возраста для подкожной иммунизации и для местной аппликации. Вакцину вводят под кожу подлопаточной области двукратно с интервалом 5-6 сут. Доза вакцин составляет на первую инъекцию 0,1 мг, на вторую 0,2 мг. На 3 сут после первого подкожного введения вакцины приступают к местным аппликациям препарата. Для этой цели в ампулу, содержащую 2 мг препарата, вносят 3-4 мл изотонического раствора натрия хлорида и содержимым одной ампулы смачивают марлю, которую накладывают на рану. Процедуру повторяют каждые 2-3 сут, совмещая ее с перевязкой раны и увеличивая дозу вакцины до 12-15 мл на каждую аппликацию.

Реакция на введение. После прививки у отдельных больных через 6-12 ч после прививки может наступить повышение температуры на 0,5-0,7°C, может развиваться гиперемия диаметром до 30 мм.

Противопоказаниями к вакцинации являются декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, острые и хронические заболевания печени и почек, аллергические заболевания.

Форма выпуска. Ампулы по 0,2 мг для подкожного применения и ампулы по 2 мг для применения путем местных аппликаций. Упаковка содержит 10 ампул.

Бактериофаг протейный жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизата протейных бактерий видов вульгарис и мирабилис. Прозрачная жидкость желтого цвета. Бактериофаг предназначен для лечения и профилактики заболеваний, вызванных протеями видов вульгарис и мирабилис, а также протейных дисбактериозов. Показаниями к применению являются: хирургические инфекции, нагноение ран, остеомиелит, ожоги, абсцесс, флегмона, проктит; урогенитальная инфекция (уретрит, цистит, пиелонефрит, эндометрит, колит); энтеральные заболевания (гастроэнтероколит, холецистит, пищевые токсикоинфекции, дисбактериоз кишечника).

С профилактической целью бактериофаг применяют для обработки свежееинфицированных ран.

Способ применения и дозировка. Препарат применяют местно в виде орошения, примочек и тампонирования в количестве до 200 мл в зависимости от размеров пораженного участка. При кишечных формах заболевания, заболеваниях внутренних органов, вызванных протейными бактериями, и дисбактериозе применяют *per os* и *per rectum* при помощи клизмы. Дозировка препарата представлена в табл. 18. С профилактической целью протейный бактериофаг применяют в количестве до 50 мл для орошения послеоперационной раны.

При дисбактериозе и заболеваниях внутренних органов лечение проводят в течение 7-10 сут под бактериологическим контролем.

Реакция на введение препарата и противопоказания к его применению отсутствуют.

Таблица 18

Рекомендуемые дозы препарата бактериофага протейного жидкого

| Возраст | Дозы на 1 прием, мл | |
|-------------------------|---------------------|----------|
| | Через рот | В клизме |
| 0–6 мес | 5–10 | 10 |
| 6–12 мес | 10–15 | 20 |
| 1–3 года | 15–20 | 30 |
| Старше 3 лет и взрослые | 20–30 | 40–60 |

Форма выпуска. Флаконы по 20, 50 и 100 мл.

Плазма противопротейная человеческая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Плазму получают от доноров, иммунизированных протейной вакциной. Препарат содержит специфические противопротейные антитела в титре 1-640 и выше. В жидком состоянии – коллоидный раствор золотисто-желтого цвета. Препарат предназначен для иммунотерапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями, вызванными протеем и его ассоциацией с другими микроорганизмами. Лечение назначают лицам всех возрастов, включая новорожденных.

Способ применения и дозировка. Плазму применяют в виде переливания из расчета суточной дозы 3-6 мл/кг массы тела больного: особо тяжелым больным, новорожденным и недоношенным детям допустимо увеличение суточной дозы плазмы до 10-15 мл на 1 кг массы. Внутривенное введение плазмы производят ежедневно или с интервалом 1-2 сут; курс лечения включает 3-10 трансфузий в зависимости от тяжести заболевания. Курсовая доза плазмы составляет 20-40 мл/кг массы тела, для особо тяжелых больных и недоношенных детей допустимо увеличение курсовой дозы до 60-90 мг/кг массы. Плазму можно также применять местно, смачивая тампоны, турунды, повязки, накладываемые на гнойные раны, или вводят с помощью шприца в закрытые инкапсулированные гнойные очаги.

Реакция на введение. Переливание плазмы противопоказано больным, имевшим в анамнезе аллергические реакции на препараты крови человека.

Форма выпуска. Контейнер полимерный для компонентов крови по 125,0-150,0 мл.

Препараты, применяемые для профилактики и лечения синегнойной инфекции

Вакцина синегнойная поливалентная корпускулярная инактивированная жидкая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой смесь убитых эктерицидом культур 7 штаммов синегнойной палочки, относящихся к наиболее часто встречающимся серогруппам. В 1 мл содержится 1 млрд микробных клеток.

Мутная жидкость светло-желтого цвета со слабым запахом рыбьего жира.

Препарат предназначен для иммунопрофилактики синегнойной инфекции у больных с обширными травматическими повреждениями мягких тканей и внутренних органов с обширными послеоперационными ранами, ожогами, острой легочной деструкцией, а также больных группы риска с дефицитом иммунной системы.

Способ применения и дозировка. Вакцину вводят подкожно в подлопаточную область трехкратно в дозе 0,5 мл с интервалом между инъекциями 7 сут. Больным с обширными травматическими повреждениями мягких тканей и внутренних органов и больным с ожогами IIIа и IIIб степени первую инъекцию вакцины проводят в течение 24-48 ч поступления в стационар, после выведения из шокового состояния, вторую и третью инъекции – с недельным интервалом. Лицам, подлежащим плановым операциям, первую инъекцию вакцины производят за 10 сут, вторую – за 3 сут до операции, третью – через 7-10 сут после операции.

Реакции на введение. После введения вакцины возможно появление болезненности на месте введения, повышение температуры до 37,5°C, гиперемия в области инъекции, которая исчезает через 24-48 ч. Лицам с поствакцинальными реакциями, выражающимися повышением температуры тела более, чем до 38°C, сохраняющимся в течение 24 ч, развитием инфильтратов в области инъекции вакцины более 20 мм, дальнейшее введение препарата противопоказано.

Форма выпуска. В ампулах по 1 мл. Упаковка содержит 10 ампул.

Анатоксин синегнойной палочки адсорбированный жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой обезвреженный формалином и теплом экзотоксин А с последующей очисткой его с помощью ультрафильтрации и сорбцией на алюминии гидроксида. В 1 мл препарата содержится 30 мкг белка анатоксина. Гомогенная суспензия белого и слегка желтоватого цвета. Анатоксин предназначен для профилактики синегнойной инфекции у больных в возрасте старше 14 лет и вакцинации доноров с целью получения антитоксической плазмы.

Способ применения и дозировка. Для профилактики заболевания препарат вводят в первые 72 ч после поступления больного в стационар или при предоперационной подготовке. Схема иммунизации больных предусматривает двукратное введение анатоксина в подлопаточную область в дозах 0,5 и 1,0 мл с интервалом в 14 сут.

Реакция на введение. В области введения анатоксина у 5 % привитых возможно появление гиперемии и уплотнения размерами до 1,5 x 1,5 см, сохраняющихся в течение 48-72 ч. Противопоказаниями к вакцинации являются: острые инфекционные, хронические и аллергические заболевания в стадии обострения.

Форма выпуска. Ампулы по 1,0 мл. Упаковка содержит 10 ампул.

Бактериофаг псевдомонас аэругиноза жидкий

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизата бактерий псевдомонас аэругиноза. Прозрачная жидкость желтого цвета. Бактериофаг предназначен для лечения и профилактики заболеваний, вызванных бактериями псевдомонас аэругиноза.

Показаниями к применению являются заболевания уха, горло, носа; хирургические инфекции: нагноение ран, ожоги, абсцесс, флегмона, фурункулы, карбункулы, панариции, остеомиелит; урогенитальная инфекция: уретрит, цистит, пиелит, пиелонефрит; энтеральные заболевания: гастроэнтероколит, холецистит, дисбактериоз кишечника; генерализованные септические заболевания; гнойно-воспалительные заболевания новорожденных.

Способы применения и дозировка. Бактериофаг применяют местно в виде орошения, примочек и тампонирования жидким фагом в количестве до 200 мл, в полость при абсцессах после удаления гноя; в рану при остеомиелитах после хирургической обработки. Введение в полости (плевральную, суставную) через капиллярный дренаж до 100 мл; в мочевого пузыря при циститах через день 3-4 раза. При кишечных формах заболевания, вызванных псевдомонас аэругиноза, и дисбактериозе бактериофаг применяют *per os* и *per rectum* при помощи клизмы.

Per os бактериофаг дают 3 раза в сутки натощак за 1-1,5 ч до приема пищи. *Per rectum* 1 раз в сут вместо одного приема орально. Детям первых дней жизни в первые два дня приема бактериофаг следует разводить кипяченой водой в два раза. С профилактической целью бактериофаг применяют в количестве до 50 мл для орошения послеоперационной раны.

Реакции на введение препарата и противопоказания к его применению отсутствуют.

Форма выпуска. Флаконы по 20, 50 и 100 мл.

Плазма антисинегнойная антитоксическая человека

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат получают из крови доноров, иммунизированных анатоксином синегнойной палочки адсорбированным жидким, содержащими антитоксические антитела в титре не менее чем 1:128. В жидком состоянии – коллоидный раствор золотисто-желтого цвета. Препарат предназначен для лечения гнойно-воспалительных и септических заболеваний, обусловленных синегнойной палочкой или ее ассоциацией с другими микроорганизмами, преимущественно токсических форм.

Способ применения и дозировка. Плазму вводят внутривенно, капельно из расчета суточной дозы 3-6 мл/кг массы тела больного, особо тяжелым больным, новорожденным и

недоношенным детям допустимо увеличение суточной дозы до 10-15 мл/кг массы. Курс лечения включает 3-10 инфузий.

Реакция на введение. Реакции на введение плазмы антисинегнойной антитоксической, развивающейся у 1-2 % больных, по характеру, интенсивности и длительности аналогичны реакциям на введение нативной плазмы. Переливание плазмы противопоказано больным, имевшим в анамнезе аллергические реакции на препараты крови.

Форма выпуска. Контейнеры полимерные для компонентов крови и стеклянные бутылки по 50, 100, 250 мл.

Плазма синегнойная человеческая

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат получают из крови доноров, иммунизированных вакциной синегнойной поливалентной корпускулярной инактивированной жидкой, содержащей специфические противосинегнойные антитела в титре 1:320 и выше. В жидком состоянии – коллоидный раствор золотисто-желтого цвета, в замороженном – плотная масса желтого цвета. Препарат предназначен для лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями, вызванными синегнойной палочкой и ее ассоциацией с другими микроорганизмами.

Способ применения и дозировка. Плазму вводят внутривенно, капельно, из расчета суточной дозы 3-6 мл/кг массы тела больного, особо тяжелым больным, новорожденным и недоношенным детям допускается увеличение суточной дозы плазмы до 10-12 мл на 1 кг массы. Курс лечения включает 3-12 трансфузий в зависимости от тяжести течения заболевания и терапевтического эффекта. Средняя курсовая доза плазмы для больных составляет 20-40 мл/кг массы, для особо тяжелых больных, новорожденных и недоношенных детей допустимо увеличение среднечасовой дозы до 60-90 мл/кг массы.

Плазму можно применять местно, смачивая тампоны, турунды, повязки, накладываемые на гнойные раны.

Реакции на введение. Реакции на введение плазмы, развивающиеся у 1-2% больных, аналогичны реакциям на введение нативной донорской плазмы.

Форма выпуска. Контейнеры полимерные по 125,0-150,0 мл для компонентов крови и стеклянные бутылки, вместимостью 250 мл или по 50 мл в стеклянных бутылках вместимостью 100 мл.

2.10 Лечебно-профилактические препараты широкого спектра действия

Иммуноглобулин человека нормальный

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из сыворотки крови или плазмы человека методом фракционирования этиловым спиртом. Для изготовления серии иммуноглобулина используют сыворотку крови или плазму, полученную не менее, чем от 1000 здоровых доноров. Концентрация белка в иммуноглобулине составляет от 9,5 до 10,5%. В препарате отсутствуют антитела к ВИЧ, вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В, не содержатся антибиотики и консерванты. Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость бесцветная или со слабой желтой окраской. В процессе хранения допускается появление незначительного осадка, исчезающего при встряхивании препарата при комнатной температуре.

Действующим началом препарата являются иммуноглобулины, обладающие активностью антител различной специфичности. Максимальная концентрация антител в крови пациента достигается через 24-48 ч после введения препарата, период полувыведения антител из организма составляет 4-5 нед. Препарат обладает так же неспецифической активностью, повышая резистентность организма.

Препарат предназначен для профилактики кори, гепатита В, гриппа, коклюша, полиомиелита, менингококковой инфекции, лечения гипо- и агаммаглобулинемии, повышения резистентности организма в период реконвалесценции инфекционных заболеваний.

Способ применения и дозировка. Иммуноглобулин вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы или в наружную поверхность бедра. Перед инъекцией препарат выдерживают в течение 2 ч при комнатной температуре. Во избежание образования пены препарат набирают в шприц иглой с широким просветом. Препарат во вскрытой ампуле хранению не подлежит. непригоден к использованию препарат в ампулах с нарушенной целостностью или маркировкой, при изменении физических свойств.

Дозы иммуноглобулина и кратность введения зависят от показаний к применению.

Профилактика гепатита А. Препарат вводят однократно в дозах: детям от 1 года до 6 лет – 0,75 мл, 7-10 лет – 1,5 мл, старше 10 лет и взрослым – 3,0 мл. Повторное введение иммуноглобулина в случае необходимости профилактики гепатита А показано не ранее, чем через 2 мес.

Профилактика кори. Препарат вводят однократно с 3-х мес возраста, не болевшим корью и не привитым против этой инфекции, не позднее 6 сут после контакта с больным. Дозу препарата детям (1,5-3,0 мл) устанавливают в зависимости от состояния здоровья и

времени, прошедшего с момента контакта. Взрослым, а так же детям при контакте со смешанными инфекциями препарат вводят в дозе 3,0 мл.

Профилактика и лечение гриппа. Препарат вводят однократно в дозах: детям до 2-х лет – 1,5 мл, от 2-х до 7 лет – 3,0 мл, старше 7 лет и взрослым – 4,5-6,0 мл. При лечении тяжелых форм гриппа показано повторение через 24-48 ч курса иммуноглобулинотерапии по той же схеме.

Профилактика коклюша. Препарат вводят двукратно с интервалом 24 ч в разовой дозе 3,0 мл детям, не болевшим коклюшем, не привитым или привитым против коклюша не полностью, в возможно более ранние сроки после контакта с больным.

Профилактика менингококковой инфекции. Препарат вводят однократно детям в возрасте от 6 мес до 7 лет не позднее 7 сут после контакта с больным генерализованной формой менингококковой инфекции в дозах 1,5 мл детям до 3-х лет и 3,0 мл детям старше 3 лет.

Профилактика полиомиелита. Препарат вводят однократно в дозе 3,0-6,0 мл не привитым или неполноценно привитым полиомиелитной вакциной детям в возможно более ранние сроки после контакта с больным полиомиелитом.

Повышение резистентности организма в периоде реконвалесценции острых инфекционных заболеваний с затяжным течением и при хронических затяжных пневмониях. Препарат вводят в разовой дозе 0,15-0,2 мл на кг массы тела. Кратность введения (до 4 инъекций) определяет лечащий врач, интервалы между инъекциями составляют 2-3 сут.

Реакция на введение иммуноглобулина, как правило, отсутствует. В редких случаях может появиться гиперемия в месте введения препарата и повышение температуры тела в течение первых суток до 37,5°C. У отдельных людей с изменённой реактивностью могут развиваться аллергические реакции различного типа, а в исключительно редких случаях – анафилактический шок, в связи с чем лица, получившие препарат должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин. Места проведения инъекций нормального иммуноглобулина должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Форма выпуска. Ампулы по 1,5 и 3,0 мл. Упаковка содержит 10 ампул.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из плазмы или сыворотки крови человека, очищенную и концентрированную методом фракционирования этиловым спиртом при 0°C. Препарат лишен антикомплементарных свойств. Активными компонентами препарата являются иммуноглобулины, обладающие активностью антител

различной специфичности (табл. 19). Препарат обладает так же неспецифической активностью, которая проявляется в повышении резистентности организма. Прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость.

Препарат предназначен для лечения тяжелых форм бактериально-токсических и вирусных инфекций, а так же послеоперационных осложнений, сопровождающихся септицемией.

Способ применения и дозировка. Разовая доза для детей составляет 3-4 мл/кг массы тела, но не более 25 мл. Непосредственно перед введением иммуноглобулин разводят ампулированным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы из расчёта: 1 часть препарата и 4 части разводящего раствора. Разведённый иммуноглобулин вводят внутривенно капельно со скоростью 8-10 капель в мин. Инфузии проводят ежедневно в течение 3 – 5 сут.

Таблица 19

Содержание противовирусных и антибактериальных антител в иммуноглобулине нормальном человеческом для внутривенного введения

| Возбудитель заболевания | Титры антител | Возбудитель заболевания | Титры антител |
|-------------------------------|------------------|----------------------------|----------------|
| Аденовирусы* | 1:32 | Вирусы Коксаки** | 1:32 |
| Цитомегаловирус*** | 1:2500 | Вирус Эпштейн-Барра**** | 1:3320 |
| Вирус гепатита А***** | 1:384 | Вирус гепатита В***** | 1:64 |
| Вирус простого герпеса* | 1:128 | Вирус ветряной оспы**** | 1:10240 |
| Вирус опоясывающего лишая**** | 1:10240 | Вирус гриппа типа А***** | 1:128 |
| Вирус гриппа типа В***** | 1:64 | Вирус кори***** | 1:1024 |
| Вирус паротита* | 1:500 | Вирус полиомиелита** тип 1 | 1:128 |
| Вирус краснухи***** | 1:1631 | —“— тип 2 | 1:64 |
| Возбудитель коклюша***** | 1:500 | —“— тип 3 | 1:32 |
| Дифтерийный токсин** | 2,0-3,6 МЕ/мл | Кишечная палочка***** | 1:8-1:32 |
| Пневмококки*** | 51-313 | Стрептолизин***** | 300 МЕ/мл |
| Гемолизин стафилококков** | 5,1 МЕ/мл | Столбнячный токсин** | 30-36 МЕ/мл |
| Иерсинии***** | 1:16 | | |

Примечание. Антитела определялись в реакциях: * – связывания комплемента; ** – нейтрализации; *** – ИФА; **** – иммунофлюоресцентным методом; ***** – радиоиммунным методом; ***** – торможения гемагглютинации; ***** – пассивной гемагглютинации; ***** – агглютинации.

Для взрослых разовая доза препарата составляет 25-50 мл. Иммуноглобулин (без дополнительного разведения) вводят внутривенно капельно со скоростью 30-40 капель/мин. Более быстрое введение может вызвать развитие коллаптоидной реакции. Курс лечения состоит из 3-10 трансфузий, проводимых через 24-72 ч (в зависимости от тяжести заболевания).

Перед введением препарата флаконы выдерживают при температуре (20±2) °С не менее 2 ч.

Трансфузионная терапия иммуноглобулином для внутривенного введения может сочетаться с применением других лекарственных средств.

Реакция на введение иммуноглобулина, как правило, отсутствует. У отдельных лиц с изменённой реактивностью могут развиваться аллергические реакции различного типа, а в исключительно редких случаях – анафилактический шок, в связи с чем лица, получившие препарат, должны в течение 30 мин находиться под медицинским наблюдением. В помещении, где вводят препарат, должны быть средства противошоковой терапии.

Форма выпуска. Флаконы по 10, 25 и 50 мл.

Интерферон человеческий лейкоцитарный сухой

Состав, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой группу белков, синтезируемых лейкоцитами донорской крови в ответ на воздействие вируса-интерфероногена. Консервант отсутствует. 1 ампула содержит не менее 1000 МЕ противовирусной активности. Синонимы: интерферон-альфа, интерлок, ЧЛИ.

Сухой препарат – таблетка или пористый порошок белого или розовато-кремового цвета. Для растворения препарата используется стерильная дистиллированная или кипяченая вода, охлаждённая до комнатной температуры. Раствор препарата прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость различных оттенков от желто-розового до ярко-розового цвета.

Раствор препарата можно хранить при температуре бытового холодильника не более 1 сут.

Препарат обладает широким спектром противовирусного действия и предназначен для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций, а так же вирусных заболеваний глаз. С целью профилактики введение препарата следует начинать при непосредственной угрозе заражения и продолжать до тех пор, пока опасность заражения сохраняется. С лечебной целью препарат применяют на ранней стадии заболевания при появлении первых клинических симптомов.

Способ применения и дозировка. Ампулу с сухим интерфероном вскрывают непосредственно перед употреблением. Наливают 2 мл воды и ампулу осторожно встряхивают до полного растворения содержимого. В качестве профилактического средства препарат вводят интраназально распылителем любой системы по 0,25 мл раствора в каждый носовой ход или закапывают по 5 капель пипеткой 2 раза в сутки. При лечении интерферон применяют для ингаляции, распыления или закапывания не менее 5 раз в сутки или через

1-2 ч в течение 2-3 сут. Наиболее эффективным способом лечения является ингаляция. Для проведения 1 ингаляции содержимое 3-х ампул следует растворить в 10 мл воды, подогретой до температуры не выше 37°C. Для проведения ингаляции рекомендуется использовать ингалятор с подогревом или любой другой системы. Взрослым и детям препарат назначают в одинаковой дозе. Для лечения вирусных заболеваний глаз раствор препарата закапывают на слизистую нижнего века 4-5 раз в день по 1-2 капли в каждый глаз.

Реакция на введение. Препарат не реактогенен, однако, его следует применять с осторожностью лицам с аллергическими реакциями на антибиотики и куриный белок.

Форма выпуска. Ампулы по 0,5, 1,0 и 2,0 мл. Упаковка содержит 10 ампул.

Человеческий лейкоцитарный интерферон для инъекций

Состав, назначение, показания к применению. Препарат получается в результате синтеза лейкоцитами человека комплекса антивирусных, иммуномодулирующих и антипролиферативных белков. Наряду с действующим началом содержит белки сыворотки донорской крови, в основном, альбумин. Препарат подвергается очистке, концентрации, химической инаktivации. Проверен на отсутствие ВИЧ – инфекции, вирусов гепатита и возбудителя сифилиса.

Назначается для лечения хронических гепатитов В и С, кондиломатоза, саркомы Капоши, ВИЧ – инфицированных, герпетических инфекций у детей и взрослых.

Представляет собой слегка опалесцирующий раствор бесцветный или светлого соломенно-желтого цвета без примесей и осадка.

Способ применения и дозировка. При хроническом активном гепатите В препарат вводится подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю по 2,5-5 млн МЕ в течение 4-6 мес. Если количество маркеров репликации вируса или HBeAg не уменьшается после 1 мес лечения, следует увеличить дозу препарата. При хроническом вирусном гепатите С препарат вводится тем же способом 3 раза в неделю по 3-6 млн МЕ максимально в течение 12 мес. У большинства больных улучшение наблюдается через 16 недель от начала применения препарата. Для лечения остроконечных кандилом препарат вводят в основание повреждённого участка по 0,1-1 млн МЕ. Общая однократно вводимая доза не должна превышать 3 млн МЕ. Цикл терапии состоит из 3 доз в неделю в течение 3-4 недель. При необходимости введения препарата в костный мозг или внутривенно, содержимое ампулы разводят в 100-400 мл глюкозо-солевого раствора для внутривенных инъекций. Выбор дозы и курса лечения определяется формой и тяжестью патологии, массой тела, индивидуальной переносимостью препарата.

Реакция на введение препарата выражается, в некоторых случаях в ознобе, подъёме температуры тела, иногда развивается обратимая лейкопения. При нарастании этих явлений разовую дозу уменьшают до 0,5 – 1 млн МЕ.

Форма выпуска. Выпускается в ампулах по 1, 3, 6 млн МЕ/мл альфа-интерферона. В коробке по 10 ампул.

Реаферон для инъекций сухой

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой человеческий рекомбинантный интерферон- α -2в белок, синтезированный бактериальным штаммом псевдомонады, в геном которой встроен ген человеческого лейкоцитарного интерферона- α -2в. Представляет собой порошок или пористую массу белого цвета. В качестве стабилизатора содержит человеческий донорский альбумин в конечной концентрации 5 мг/мл, проверенный на отсутствие вирусов гепатитов В и С и антител к ВИЧ. Синонимом препарата реаферон является реальдирон, содержит вместо альбумина полиглюкан. Реаферон обладает антивирусной, иммуномоделирующей и противоопухолевой активностью. При парентеральном введении препарат подвергается распаду, частично выводится в неизменном виде через почки.

Препарат применяется в комплексной терапии у взрослых: при комплексной терапии гепатита В средних и тяжелых формах в начале желтушного периода до 5 дня желтухи, при вирусных конъюнктивитах, кератоконъюнктивитах, кератитах, злокачественных лимфомах кожи, саркоме Капоши, при раке кожи IV стадии.

Способ применения и дозировка. Реаферон применяют внутримышечно, в очаг или под очаг поражения, субконъюнктивально или местно. Перед введением препарат растворяют стерильной дистиллированной водой (1 мл при внутримышечном введении и введении в очаг, 5 мл при субконъюнктивальном и местном введении).

Внутримышечное введение показано при остром гепатите В, реаферон вводят по 1 млн МЕ 2 раза в сут в течение 5 – 6 сут, затем дозу снижают до 1 млн МЕ в сутки, вводят ещё в течение 5 сут, при необходимости курс введения реаферона можно продлить ещё на 1- 2 нед, вводя препарат по 1 млн МЕ 2 раза в неделю. Курсовая доза составляет 15-21 млн МЕ.

При раке почки интерферон вводят по 3 млн МЕ в течение 10 сут (один курс лечения), повторные курсы (3 – 9 и более) проводят через 3 недели после предыдущего. При саркоме Капоши и злокачественной лимфоме реаферон вводят по 3 млн МЕ в течение 10 сут в сочетании с цитостатиками. При недостаточности терапевтического эффекта через

10-14 сут назначают повторный курс лечения. После достижения клинического эффекта назначают поддерживающую терапию по 3 млн МЕ один раз в неделю в течение 6-7 нед.

При кератоконъюнктивитах, кератитах реаферон назначают в виде субконъюнктивальных инъекций по 60 тыс МЕ в объеме 0,3 мл ежедневно или через день, в зависимости от тяжести процесса. Инъекции проводят под местной анестезией 0,5% раствором дикаина, курс лечения составляет от 15 до 25 инъекций.

Для местного применения содержимое ампулы растворяют в 5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. На конъюнктиву пораженного глаза наносят по 2 капли 6-8 раз в сут. По мере исчезновения воспалительных явлений число инстилляций уменьшают до 3-4. Курс лечения – 2 нед.

Реакция на введение. При парентеральном введении реаферона возможны гриппоподобные симптомы – озноб, утомляемость, повышение температуры до 39°C, возможны диспептические явления, кожные высыпания, зуд, а также лейко- и тромбоцитопения. В случае последних необходимо проведение анализа крови 2-3 раза в неделю. Резко выраженные реакции на введение реаферона служат основанием для отмены препарата.

Форма выпуска. Ампулы по 1, 3 и 6 млн МЕ реаферона, 5-10 ампул в пачке или контурной ячейковой упаковке.

Кроме выше приведённых препаратов природных и генно-инженерных интерферонов биотехнологическая промышленность выпускает большое количество подобных по составу, назначениям и показаниям к применению препаратов. Среди них ферон – человеческий фибробластный β-интерферон, получен супериндукцией нормальных диплоидных клеток человека. Эгиферон представляет собой смесь подтипов α-интерферонов, получаемых после обработки лейкоцитов человека вирусом Сендай. Фрон – активное вещество – человеческий β-интерферон. Роферон А – человеческий рекомбинантный интерферон-α2, высокоочищенный белок, содержащий 165 аминокислот с мол.м. 19 000. Интрон-А – человеческий рекомбинантный интерферон-α2в и др.

Перечисленные и другие препараты интерферонов выпускаются в жидкой и сухой формах, в виде мазей и свечей.

2.11. Эубиотики – препараты, применяемые для лечения и профилактики дисбактериозов

С целью профилактики и лечения дисбактериозов в медицинской практике используют препараты эубиотиков (пробиотиков), изготавливаемые из живых антагонистически активных бактерий, являющихся представителями нормальной микрофлоры кишечника

человека: кишечной палочки (колибактерин, бификол), бифидобактерий (бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, бифилиз), лактобактерии (лактобактерин, ацилак, аципол).

В последние годы для лечения дисбактериозов были внедрены отечественные препараты, изготавливаемые на основе живых апатогенных антагонистически активных представителей рода *Bacillus*: спорабактерин, бактиспорин, биоспорин.

При приеме внутрь входящие в состав препарата антагонистически активные микроорганизмы, большинство из которых являются к тому же нормофлорой кишечника, заселяют последний, способствуя тем самым нормализации биоценоза и, как следствие этого, восстановлению пищеварительной, обменной и защитной функций кишечника. Аналогичен механизм действия этих препаратов и при других способах их аппликации (например, вагинальном).

Для всех препаратов эубиотиков общим качеством является отсутствие побочных реакций, и как следствие этого, противопоказаний к применению. Это позволяет использовать большинство из них с первых дней жизни ребенка.

Бифидосодержащие препараты

Бифидумбактерин

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат выпускается в виде 4 лекарственных форм: бифидумбактерин сухой, бифидумбактерин в таблетках, бифидумбактерин в свечах и бифидумбактерин в порошке. Для изготовления всех форм используют микробную массу живых бифидумбактерий, штаммов *Bifidobacterium bifidum* № 1, 791 или ЛВА-3, лиофильно высушенную в защитной сахарозо-желатино-молочной среде. 1 доза препарата содержит не менее 100 млн живых микробных клеток.

Бифидумбактерин сухой во флаконах (ампулах) – пористая или кристаллическая масса различных оттенков бежевого или беловато-серого цвета; при растворении водой образуется непрозрачная бесцветная взвесь. Флакон содержит 5 доз.

Таблетки бифидумбактерина имеют круглую форму с плоской или слегка выпуклой поверхностью, различных оттенков беловато-серого или серо-коричневого цвета; допускается мраморность окраски. Таблетка содержит 1 дозу.

Свечи с бифидумбактерином имеют конусообразную или цилиндрическую форму, желтовато-серый или светло-бежевый цвет; допускается неоднородность цвета в виде вкраплений или мраморности. Свеча содержит 1 дозу.

Бифидумбактерин предназначен для лечения дисбактериозов кишечника (сухой и в таблетках) и влагиалища (сухой и в свечах).

Применение бифидумбактерина при заболеваниях желудочно-кишечного тракта показано как детям с первых дней жизни, так и взрослым. Препарат во флаконах предназначен для применения всем возрастам, в таблетках с 3 лет.

Применяют для лечения детей, страдающих длительной дисфункцией кишечника неустановленной этиологии; в комплексном лечении детей (в том числе новорожденных и недоношенных) больных пневмонией, сепсисом и другими гнойно-инфекционными заболеваниями, для профилактики или купирования расстройств функций кишечника и профилактики язвенно-некротического энтероколита; при острых кишечных инфекциях (в комплексном лечении дизентерии, сальмонеллеза, эшерихиоза, вирусных диаррей и т.п.), при длительных кишечных дисфункциях; стафилококковой этиологии, а также для лечения реконвалесцентов после ОКИ при продолжающейся дисфункции кишечника. Препарат показан детям, родившимся преждевременно или с признаками недоношенности, получающим антибиотики в раннем неонатальном периоде; детям, матери, которых страдали тяжелым токсикозом, экстрагенитальными заболеваниями, имели длительный, безводный период или другую патологию; детям матерей, имеющих лактостаз, трещины сосков и возобновивших кормление грудью после выздоровления от мастита; ослабленным детям с анемией, гипотрофией, рахитом, проявлениями аллергии; при раннем переводе детей грудного возраста на искусственное вскармливание или вскармливание донорским молоком; детям старшего возраста и взрослым при острых и хронических заболеваниях тонкого и толстого кишечника (энтероколиты, колиты), протекающих при нарушении микрофлоры с дефицитом или отсутствием бифидофлоры; при кишечных дисфункциях в результате дисбактериоза, возникшего как следствие длительной антибактериальной, гормональной, лучевой и другой терапии; при осложненной эпидситуации в роддомах с целью профилактики мастита для местной обработки молочных желез у матерей групп риска (втянутый плоский сосок, снижение его эрекции, наличие трещин).

Способ применения и дозировка. При кишечных заболеваниях бифидумбактерин применяют orally. Содержимое флакона растворяют кипяченой водой комнатной температуры из расчета 5 мл (1 чайная ложка) на одну дозу препарата. Препарат применяют за 20-30 мин до еды, грудным детям его можно давать непосредственно перед кормлением. Для обработки соска и ареолы родильниц растворенный вышеуказанным способом препарат наносят стерильным тампоном за 20-30 мин до кормления в течение 5 дней; тампон оставляют на поверхности молочной железы до начала кормления.

Недопустимо растворение препарата горячей водой и хранение его в растворенном виде.

Таблетки применяют orally, запивая кипяченой водой.

При кишечных заболеваниях детям первого полугодия жизни назначают по 3 дозы на прием 3 раза в сут, детям 2-го полугодия и старше – по 5 доз 2 раза в сут.

Новорожденным группы «риска» целесообразно начинать применение препарата с первых суток жизни до выписки по 2,5-5,0 доз на прием 3 раза в день. Детям при сепсисе, пневмонии и других гнойно-инфекционных заболеваниях назначают по 2-3 дозы 3 раза в сут в комплексе с общепринятыми методами лечения основного заболевания; при возникновении у данной группы детей нарушений функции желудочно-кишечного тракта и угрозе язвенно-некротического колита суточную дозу увеличивают до 10 доз.

При острых и хронических воспалительных заболеваниях тонкого и толстого кишечника у взрослых рекомендуется назначение 5 доз 2-3 раза в день. При кишечных заболеваниях длительность лечения определяется тяжестью заболевания, возрастом больного и составляет 2-4 нед, а в отдельных случаях до 3 мес. С профилактической целью назначают по 5 доз 1-2 раза в сут в течение 1-2 нед. В гинекологической практике препарат применяют при нарушении чистоты вагинального секрета III—IV степени у беременных групп риска, при бактериальных кольпитах, вызванных стафилококком и кишечной палочкой или их ассоциацией, а также при сенильных кольпитах гормональной природы. Бифидумбактерин во флаконах разводят водой, так же как и для энтерального применения. Растворенным препаратом смачивают тампон, который вводят интравагинально и оставляют на 2-3 ч. Лечение продолжают 5-8 сут под контролем восстановления чистоты вагинального секрета до I-II степени и исчезновения клинических симптомов воспаления.

Свечи с бифидумбактерином вводят 1-2 раза в сутки.

Реакция на введение. Отсутствует.

Форма выпуска. Препарат сухой – флаконы по 5 доз. Упаковка содержит 10 флаконов; в таблетках по 10 или 20 таблеток во флаконе или по 24 таблетки в упаковке «Сервак»; свечи – по 10 шт. в коробке.

Бифидумбактерин форте.

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой высушенную микробную массу живых бифидобактерий, иммобилизованных на сорбенте (косточковый активированный уголь). Одна доза препарата содержит не менее 100 млн живых бифидобактерий. Порошок светло-серого цвета, без запаха, сладковатого вкуса. При растворении образуется гомогенная взвесь с наличием сорбента черного цвета.

Бифидумбактерин форте предназначен для лечения детей и взрослых, страдающих острыми и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Препарат применяют: при лечении кишечных инфекций установленной этиологии (шигеллез, сальмонеллез, стафилококковый энтероколит и др.) и неустановленной этиологии (гастроэнтероколит, энтерит, энтероколит); при дисбактериозах, сопровождающих течение заболеваний с поражением пищеварительного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, холецистит, хронические заболевания печени и желчевыводящих путей, запоры, синдром мальабсорбции и др.); у больных хирургического профиля с патологией кишечника, печени, поджелудочной железы (болезнь Гиршпрунга, долихосигма, онкологические заболевания, анаректальные пороки развития и др.) в период предоперационной подготовки и после операций, для коррекции микробиоценоза кишечника.

Способ применения и дозировка. Бифидумбактерин форте применяют orally, запивая водой или молоком. Маленьким детям разовую дозу можно перемешать с водой или молоком (1-4 чайных ложек на одну дозу) и дать выпить. Препарат принимать через 30-60 мин после еды или одновременно с жидкой или пастообразной пищей (молоко, кисло-молочные смеси, каши, пасты и др.)

Разовая доза детям с 3-месячного возраста до 1 года – 2,5 дозы, всем остальным – 5 доз. Детям 1-3-го года жизни прием назначают 2-3 раза в сутки (суточная доза 5-15 доз). Детям старше 3 лет и взрослым – 3-5 раз в сут (суточная доза 15-25 доз).

Курс лечения острой инфекционной патологии 5-7 сут, при хронических заболеваниях не менее 10 сут (до 2-4 нед).

Хирургическим больным препарат назначают до операции – дня и далее в послеоперационном периоде 2-3 нед. Суточную дозу вводят в один прием.

Реакция на введение. Отсутствует.

Форма выпуска. Пакет по 5 доз. Пакеты упакованы в коробки по 30 штук (150 доз) или 15 штук (75 доз).

Бифилиз сухой

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат содержит живые бактерии (*B. bifidum*, штамм №1) и лизоцим. Одна доза препарата содержит не менее 100 млн живых бифидобактерий и 10 мг лизоцима.

Пористая или кристаллическая масса разных оттенков бежевого или беловато-серого цвета. При растворении водой образует непрозрачную гомогенную взвесь со специфическим запахом и вкусом.

Лечебное действие препарата обусловлено наличием в его составе бифидобактерий, действие которых направлено на нормализацию кишечной микрофлоры, и лизоцима в ка-

честве естественного фактора защиты желудочно-кишечного тракта. Лизоцим обладает бифидогенным, иммуномодулирующим, противовоспалительным действием, стимулирует метаболические и репаративные процессы и эритропоэз, улучшает пищеварение, повышает противoinфекционную и антитоксическую резистентность организма, оказывает антибактериальное действие и проявляет синергизм со многими антибиотиками.

Оптимальное сочетание бифидобактерий и лизоцима в составе бифилиза позволяет усилить лечебное действие каждого компонента и ограничить применение антибиотиков для лечения кишечных инфекций и селективной деконтаминации.

Бифилиз применяют для лечения детей всех возрастных групп, начиная с первых дней жизни, и взрослых: при дисбактериозах различного генеза и дисфункциях кишечника у новорожденных; при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии; при хронических колитах различной этиологии.

Способ применения и дозировка. Бифилиз применяют орально за 20-30 мин до еды, детям раннего возраста препарат можно давать непосредственно перед едой или с первыми порциями пищи. Препарат растворяют кипяченой водой непосредственно перед употреблением. Не допускается растворять препарат горячей водой и хранить его в растворенном виде.

Лечение дисбактериозов и дисфункций у новорожденных. Показанием к применению бифилиза у новорожденных являются: недоношенность с отягощенным преморбидным фоном; наличие смешанной патологии (инфекционно-воспалительные заболевания, угроза сепсиса, гипотрофия, анемия); вторичные иммунодефицитные состояния, в том числе после терапии цитостатиками: гнойно-септические заболевания на фоне применения антибиотиков широкого спектра. Бифилиз назначают новорожденным для предупреждения инфекционных и деструктивных осложнений, в том числе язвенно-некротического колита, а также при раннем искусственном или смешанном вскармливании. Детям первых 3 мес жизни назначают по 2,5-3 дозы на прием 1-3 раза в сут в течение 10-20 сут. Детям старше 3 мес назначают по 2,5-5 доз 2-3 раза в сут.

Лечение острых кишечных инфекций различной этиологии в том, в числе дизетерии, сальмонеллеза, пищевых токсикоинфекций. Препарат назначают детям до 3 мес по 2,5-5 доз 2-3 раза в день, детям старшего возраста и взрослым по 5-10 доз 2-3 раза в сут в течение 5-10 сут.

Лечение хронических энтероколитов и колитов. При хронических неспецифических воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта, сопровождающихся угнетением репаративных процессов слизистой оболочки кишечника препарат назначают детям до 3-х мес по 2,5-5 доз 2 раза в сут, детям старшего возраста и взрослым по 5 доз 2-3 раза в день

в течение 2-3 нед. При необходимости возможно повторение курсов лечения с интервалом в 2-3 мес.

Реакция на введение. Отсутствует.

Форма выпуска. Флаконы по 5 доз. Упаковка содержит 10 штук флаконов.

Бифилонг сухой

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой лиофильно высушенную микробную массу живых бифидобактерий двух видов: *B. bifidum* и *B. longum*; имеет вид пористой или кристаллической массы различных оттенков бежевого или беловато-серого цвета.

Бифилонг предназначен для лечения острых и хронических заболеваний кишечника, профилактики и лечения дисбактериозов при лечении длительной кишечной дисфункции установленной и не установленной этиологии. Препарат применяется с первых дней жизни ребенка.

Терапевтический эффект бифилонга определяют содержащиеся в нем живые бифидобактерии, обладающие антагонистическим действием в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (шигелл, сальмонелл, стафилококков, клебсиелл, микробов рода цитробактер, гафния, серрация и др.). Их введение ускоряет восстановление нарушенного уровня бифидофлоры, что нормализует деятельность желудочно-кишечного тракта, улучшает обменные процессы, препятствует формированию хронических форм кишечных заболеваний, повышает неспецифическую резистентность организма.

Способ применения и дозировка. Бифилонг применяют через рот. Содержимое флакона растворяют кипяченой водой комнатной температуры из расчета одна чайная ложка на одну дозу препарата. Принимают за 20—30 минут до еды.

При кишечных дисфункциях детям первого полугодия жизни препарат назначают по 2-3 дозы 2 раза в сут, детям второго полугодия и старше – по 5 доз 2 раза в сутки.

При сепсисе, пневмонии и других гнойно-септических заболеваниях препарат назначают по 2-3 дозы 3 раза в сут в комплексе с общепринятыми методами лечения основного заболевания.

В случае возникновения нарушения функции желудочно-кишечного тракта используют максимальную дозировку (5 доз).

Взрослым при острых хронических заболеваниях толстого и тонкого кишечника препарат назначают по 5 доз 2-3 раза в сут.

При кишечных заболеваниях длительность курса лечения бифилонгом определяется тяжестью клинических проявлений, возрастом больного и составляет 2-4 нед, а в отдельных случаях — до трех месяцев. С профилактической целью назначают по 5 доз 1-2 раза в сут в течение 1-2 нед. При необходимости курс лечения повторяют.

При постэнтероколитических артритах препарат применяют по 5 доз 2-3 раза в сут в течение месяца и затем по 5 доз 1 раз в сут в течение 3-5 месяцев.

Реакция на введение. Отсутствует.

Форма выпуска. Флаконы по 5 доз и ампулы по 2 дозы. Упаковка содержит 10 штук флаконов или ампул.

Препараты лактобактерий

Лактобактерин сухой

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой микробную массу живых лактобактерий, лиофилизированных в среде культивирования с добавлением одной из защитных сред: сахарозо-желатозной, молочно-сахарозо-желатозной или обрата молока.

Выпускают в сухом виде или в таблетках. Одна доза препарата содержит не менее 1 млрд живых бактерий. Сухой препарат – кристаллическая или пористая масса желтовато-коричневого цвета. Таблетка – круглой формы с плоскими или слегка выпуклыми поверхностями от желтоватосерого до бежевого цвета, допускается «мраморность» окраски. Препарат имеет кисломолочный запах и вкус.

Лактобактерин сухой предназначен для лечения детей и взрослых, страдающих хроническими колитами различной этиологии, в том числе неспецифическим язвенным колитом, соматическими заболеваниями, осложненными дисбактериозами, возникшими в результате применения антибиотиков, сульфаниламидных препаратов и других причин, для лиц, перенесших острые кишечные инфекции, при наличии дисфункций кишечника или выделении патогенных и условно-патогенных бактерий, а также в акушерско-гинекологической практике для санации половых путей при неспецифических воспалительных заболеваниях половых органов и предродовой подготовке беременных группы «риска» с нарушением чистоты вагинального секрета III—IV степени.

Коррелирующую терапию лактобактерином можно назначать после курса лечения специфическими бактериофагами, предназначенными для элиминации условно-патогенных бактерий.

Детям сухой лактобактерин назначают с первых месяцев жизни, в таблетках – с 3 летнего возраста.

При затяжном и хроническом течении дизентерии, постдизентерийном колите, долечивании реконвалесцентов после ОКИ, а также при длительной кишечной дисфункции неустановленной этиологии лечение проводят не менее 4-6 нед; при неспецифическом язвенном колите, а также хронических колитах и энтероколитах длительность лечения – до 1,5-2 мес; при дисбактериозах различной этиологии продолжительность курса лечения – 3-4 нед.

При отсутствии эффекта от применения препарата на протяжении 2 нед необходимо повторное исследование микрофлоры желудочно-кишечного тракта и коррекция последней в зависимости от полученного результата.

Для закрепления полученного клинического эффекта и при отсутствии полной нормализации микрофлоры после окончания курса лечения назначают повторное исследование микрофлоры кишечника и в случае необходимости – поддерживающие дозы препарата (половину суточной дозы) в течение 1-1,5 мес. При заболеваниях, протекающих с рецидивами, целесообразны повторные курсы лечения. В этих случаях перед назначением препарата необходимо повторное исследование микрофлоры.

Способ применения и дозировка. Основным способом применения лактобактерина – орально. Содержимое ампулы или флакона (бутылки) растворяют кипяченой остуженной водой из расчета 1 чайная ложка на 1 дозу препарата. Препарат растворяется не более 5 мин, образуя гомогенную взвесь желтовато-коричневого цвета с кисломолочным запахом. Разведенный препарат хранению не подлежит.

Лактобактерин в таблетках запивают кипяченой водой.

Препарат следует принимать за 40 мин – 1 ч до еды. Лечение рекомендуется сопровождать применением витаминов. В виду высокой антибиотикоустойчивости лактобактерий его применение, возможно, проводить на фоне антибиотикотерапии.

Лактобактерин применяют в следующих суточных дозах: детям до 6 мес – по 1-2 дозы; от 6 мес до 1 года – по 2-3 дозы; от 1 года до 3 лет – по 3-4 дозы; старше 3 лет – по 4-10 доз; взрослым – по 6-10 доз. Суточные дозы можно делить на 2-3 приема.

В акушерско-гинекологической практике при воспалительных заболеваниях половых органов лактобактерин применяют интравагинально. Содержимое ампулы, флакона (бутылки) растворяют 5 мл остуженной кипяченой воды. Полученной взвесью препарата пропитывают стерильный тампон, который вводят интравагинально и оставляют на 2-3 ч.

При этих заболеваниях лактобактерин назначают по 3 дозы 2 раза в сут интравагинально в течение 10-12 сут с 10-12-го дня менструального цикла. Для предродовой подго-

товки беременных I групп «риска» лактобактерин назначают по 5-6 доз 1 раз в сут в течение 5-8 сут. Лечение проводят под контролем восстановления чистоты вагинального секрета I-II степени, появления лактофлоры и исчезновения клинических симптомов заболевания.

Реакция на введение. Отсутствует.

Форма выпуска. Ампулы по 1-5 доз, флаконы (бутылки) по 5-20 доз. Таблетки по 1 дозе по 20 шт. во флаконах.

Ацилакт сухой

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой микробную массу живых ацидофильных лактобацилл штаммов 100 аш, НК1, КЗШ24, лиофильно высушенных в защитной сахарозо-желатино-молочной среде. Кристаллическая или пористая масса разных оттенков бежевого цвета, обладает специфическим запахом и вкусом. Препарат выпускают также в таблетках и свечах (по 1 дозе). Одна доза препарата содержит не менее 100 млн живых бактерий.

Препарат оказывает коррегирующее действие при нарушениях бактериоценоза ротовой полости, кишечника и женских половых органов.

Способ применения и дозировка. *Лечение заболеваний полости рта.* Ацилакт назначают для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта после еды в виде водной взвеси для полосканий. При глосситах назначают по 4-6 раз в сут в 2-3 приема. Курс лечения составляет 14-15 сут. При рецидивирующих афтозных стоматитах и язвенно-некротических гингивитах лечение проводят двумя курсами по 4-6 раз в сут в 2-3 приема. Курс лечения составляет 14-15 сут каждый, с перерывом между курсами 7 сут. При патологических процессах в полости рта, обусловленных системными заболеваниями (красный плоский лишай, мультиформная экссудативная эритема, болезнь Шегрена) препарат применяют по 8 раз в сутки в 4 приема двумя курсами по 14-15 сут каждый, с перерывом в 7 сут под бактериологическим контролем, после чего назначают поддерживающую терапию по 1 дозе в день в течение 1 мес.

Лечение при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Заболевания желудочно-кишечного тракта обычно сопровождаются дисбактериозом, при котором уровень бифидо- и лактофлоры может значительно снизиться, а среди кишечной палочки встречаются клетки с измененной ферментативной активностью и с гемолизирующими свойствами. На фоне уменьшения количественного соотношения нормальной микрофлоры повышается уровень моно или в ассоциации патогенных и условно-патогенных бактерий.

При острых кишечных инфекциях, пищевых токсикоинфекциях, вызванных условно-патогенными микробами или неустановленной этиологии, ротовирусном гастроэнтерите ацилакт назначают детям до 6 мес по 2,5 дозы 2 раза в сутки, детям старших возрастов и взрослым – по 5 доз 2-3 раза в сутки. Курс лечения составляет 7-8 сут.

При длительных кишечных расстройствах, особенно у детей раннего возраста при наличии кожных проявлений эксудативного диатеза, ацилакт назначают в течение 14-21 сут. Детям до 6 мес назначают по 2,5 дозы 2-3 раза в сутки, детям старших возрастов и взрослым – по 5 доз 2-3 раза в сутки. Лечение проводят под бактериологическим контролем.

При затяжных и рецидивирующих формах заболевания желудочно-кишечного тракта (затяжных и хронических колитах и энтероколитах, среднетяжелых и легких формах неспецифического язвенного колита у взрослых) ацилакт назначают в течение 14-21 суток. Детям до 6 мес – по 2,5 дозы 2-3 раза в сутки, детям старшего возраста и взрослым – по 5 доз 2-3 раза в сутки. При необходимости врач назначает повторные курсы через 2-3 мес под контролем бактериологического анализа.

В акушерско-гинекологической практике ацилакт назначают при кольпитах (за исключением трихомонадной и кандидозной этиологии) в качестве самостоятельного средства или после окончания курса антибактериальной терапии.

При дисбактериозах влагалища, сопровождающих воспалительные процессы шейки, тела и придатков матки препарат назначают по окончании курса антибактериальной терапии.

Ацилакт сухой назначают по 5 доз 2 раза в сутки путем орошения водной взвесью препарата или введением пропитанного ею тампона. Ацилакт в свечах назначают интравагинально 2 раза в сутки. Курс лечения 7-10 сут.

С целью профилактики гнойно-септических осложнений у женщин при подготовке к плановым гинекологическим операциям или при предродовой подготовке беременных групп риска ацилакт сухой назначают интравагинально по 5 доз 1 раз в сутки или по 1 свече 1 раз в сутки в течение 5-7 сут до предполагаемой операции или родовспоможения.

Реакция на введение. Отсутствует.

Форма выпуска. Флаконы по 5 доз. Упаковка содержит 10 флаконов. Свечи упакованы по 10 шт. Таблетки – во флаконах по 10 шт.

Аципол сухой

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой биомассу, состоящую из смеси живых антагонистически активных штаммов аци-

дофильных лактобацилл (*Acidophilus*) и инактивированных прогреванием кефирных грибков (*Kefir greins*), содержащих специфический водорастворимый полисахарид, лиофилизированную в среде культивирования во флаконах или спрессованную в таблетки.

Препарат во флаконах имеет вид пористой массы разных оттенков беловато-кремового цвета. Таблетки имеют круглую форму с плоской или слегка выпуклой гладкой поверхностью, беловато-кремового цвета. Препарат имеет специфический запах и вкус. Одна доза препарата содержит не менее 100 млн живых микробов.

Терапевтический эффект аципола определяют содержащиеся в нем живые ацидофильные лактобациллы и полисахарид прогретых кефирных грибков. По механизму действия аципол является многофакторным лечебным средством: обладает антагонистической активностью относительно патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оказывает корригирующее действие на микрофлору кишечника, повышает иммунологическую реактивность организма. Препарат применяют для профилактики и лечения ниже приводимых заболеваний взрослых и детей: во флаконах, начиная с первого дня жизни, в таблетках – с 3-летнего возраста.

Аципол назначают при лечении острых кишечных инфекций установленной (шигеллез, сальмонеллез, ротавирусный гастроэнтерит и др.) и неустановленной этиологии; заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами; длительных кишечных расстройств: после перенесенных затяжного и хронического колита и энтероколита, заболеваний, обусловленных нарушением микрофлоры кишечника, при продолжительной антибиотикотерапии, некротическом язвенном энтероколите новорожденных; кишечных расстройств и дисфункций ЖКТ неинфекционной этиологии, сопровождающихся дисбактериозом кишечника; дисбактериозов у новорожденных, в том числе недоношенных; при массивной антибиотикотерапии гнойно-воспалительных заболеваний; дисбактериозов при хронической, затяжной, рецидивирующей патологии органов дыхания (бронхиты, пневмонии, в том числе пневмоцистные); ослабленных больных и детей с признаками экссудативного диатеза и другими аллергическими проявлениями.

С профилактической целью препарат назначают для повышения общей резистентности детей в санаториях гастроэнтерологического и бронхолегочного профиля, группах оздоровления и детских школьных учреждениях.

Способ применения и дозировка. Таблетки аципола применяют внутрь целыми или в размельченном виде, запивая кипяченой водой. При применении препарата, расфасованного в стеклянные флаконы, непосредственно перед употреблением содержимое растворяют теплой кипяченой водой или теплым молоком из расчета 5 мл (одна чайная ложка) на одну дозу препарата. Препарат должен раствориться в течение не более 5 мин,

образуя гомогенную мутную взвесь беловато-кремового цвета. После растворения содержимое флакона выливают в стакан и перемешивают. Разведенный препарат хранению не подлежит.

Новорожденным и детям первых 3 мес жизни аципол назначают во флаконах. До 3 мес – по 2,5 дозы 2 раза в сутки вместе с пищей. Остальным возрастным группам и взрослым препарат применяют в таблетированной или флаконной форме по 2-4 раза в сутки за 30 мин до приема пищи. Курс лечения 5-20 сут. Краткий курс (5-8 сут) назначают при острых кишечных инфекциях. Продолжительные курсы (до 2-3 нед) применяют при лечении недоношенных новорожденных и при затяжных процессах.

С профилактической целью детям, начиная с 2 лет и старше, аципол назначают по 5 доз 1 раз в сутки в течение 10-15 сут. В повторных курсах нуждаются больные при возникновении рецидивов, возникновении ОРЗ, ухудшении лабораторных показателей микрофлоры кишечника.

Реакция на введение. Отсутствует.

Форма выпуска. Стеклообразные флаконы или таблетки по 10 шт. в одной упаковке. Во флаконе (таблетке) содержится 5 доз.

Препараты колибактерий

Колибактерин сухой

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой микробную массу живых бактерий кишечной палочки М17, лиофилизированных в среде культивирования с добавлением сахарозо-желатозо-желатиновой среды.

Выпускают в сухом виде в ампулах и флаконах, а также в форме таблеток.

Сухой препарат кристаллическая или пористая масса желтого цвета различной интенсивности. Таблетки круглой формы с плоскими или слегка выпуклыми поверхностями желто-серого цвета, допускается «мраморность» окраски. Препарат имеет специфический запах и вкус. Одна доза препарата содержит не менее 6 млрд живых микробов.

Лечебный эффект обусловлен антагонистическим действием микробных клеток кишечной палочки М17 по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам.

Колибактерин предназначен для лечения детей и взрослых, страдающих хроническим колитом при наличии дисфункций и дисбактериоза, а также лиц, перенесших острые кишечные инфекции.

При затяжном и хроническом течении дизентерии, постдизентерийном колите, долечивании реконвалесцентов после ОКИ, а также при длительной кишечной дисфункции

неустановленной этиологии, лечение проводят не менее 4-6 нед; при неспецифических и специфических хронических колитах и энтероколитах лечение проводят до 1,5-2 мес; при дисбактериозах различной этиологии лечение проводят на протяжении 3-4 нед.

При отсутствии эффекта от применения препарата на протяжении 2 нед необходимы повторное исследование микрофлоры желудочно-кишечного тракта и коррекция последней в зависимости от полученного результата.

Для закрепления полученного клинического эффекта и при отсутствии полной нормализации микрофлоры после окончания курса лечения назначают повторное исследование микрофлоры кишечника и в случае необходимости поддерживающие дозы препарата (половину дневной дозы) в течение 1-1,5 мес. При заболеваниях, протекающих с рецидивами, целесообразны повторные курсы лечения. В этих случаях перед назначением препарата необходимо повторное исследование микрофлоры

Способ применения и дозировка. Колибактерин в ампулах и флаконах (бутылках) назначают детям с 6 месячного возраста, в таблетках – с 3 лет.

Препарат применяют orally. Содержимое ампулы или флакона (бутылки) растворяют кипяченой остуженной водой из расчета 1 чайная ложка на 1 дозу препарата.

Препарат растворяется не более 5 мин, образуя гомогенную взвесь желтого цвета. Разведенный препарат хранению не подлежит.

Препарат следует принимать за 30-40 мин до еды 2-3 раза в сутки. Лечение рекомендуется сопровождать применением витаминов.

Колибактерин применяют в следующих суточных дозах: детям от 6 мес до 1 года по 2-4 дозы, от 1 года до 3-х лет по 4-8 доз, старше 3 лет и взрослым 6-12 доз. Суточные дозы можно делить на 2-3 приема.

Реакция на введение. Отсутствует.

Форма выпуска. Ампулы и флаконы по 2-3 дозы, флаконы (бутылки) по 15, 20, 30 доз. Таблетки (1 доза) во флаконах по 20 штук.

Бификол сухой.

Состав препарата, назначения, показания к применению. Представляет собой лиофильно высушенную в среде культивирования или спрессованную в таблетки микробную массу совместно выращенных живых антагонистически активных штаммов бифидобактерий (*B.bifidum* I) и кишечной палочки (*E.coli* M17). Одна доза содержит не менее 100 млн живых бактерий каждого штамма.

Сухой препарат во флаконах имеет вид кристаллической или пористой массы разных оттенков коричневого цвета, при растворении водой или изотоническим раствором натрия

хлорида образуется мутная взвесь. Таблетки бификола имеют круглую форму с плоскими или слегка выпуклыми гладкими поверхностями, представляют собой компактную массу коричневатого цвета. Допускается мраморность окраски. Препарат имеет специфический запах и вкус.

Терапевтический эффект бификола определяют содержащиеся в нем живые бифидобактерии и кишечные палочки. По механизму действия является многофакторным лечебным средством, обладающим антагонистической активностью относительно широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, включая шигеллы, сальмонеллы, протей, оказывающим корригирующее действие на бактериоценоз, стимулирующим местные репаративные процессы в кишечнике.

Бификол предназначен для лечения больных хроническими колитами разной этиологии, на фоне дисбактериоза, реконвалесцентов острых кишечных инфекций при наличии дисфункции кишечника, выделения патогенных бактерий или выраженного дисбактериоза.

Способ применения и дозировка. Препарат во флаконах (ампулах) применяют для лечения больных, начиная с 6-месячного возраста, а в таблетках – начиная с 3 лет.

Бификол применяют внутрь. Содержимое флакона (ампулы) растворяют кипяченой водой комнатной температуры из расчета 5 мл (одна чайная ложка) на одну дозу препарата. Препарат принимают за 20-30 мин до еды. Разведенный препарат хранению не подлежит.

Таблетки принимают цельными или в размельченном виде, запивая кипяченой водой (одна таблетка составляет одну дозу препарата).

Лицам с повышенной кислотностью желудочного сока рекомендуется за 5-10 мин до приема препарата выпить 1/2 стакана минеральной воды Боржоми, Эссентуки №4, 17 или раствор пищевой соды (1/4 чайной ложки на 1/2 стакана воды).

Размер суточной дозы и продолжительность лечения определяет врач в зависимости от тяжести, длительности заболевания и выраженности дисбактериоза. Бификол применяют детям от 6 мес до года – по 3 дозы в сутки, от 1 года до 3 лет – по 5-10 доз в сутки, детям старше 3 лет и взрослым назначают по 5-10 доз в сутки.

Реакция на введение. В процессе лечения бификолом в редких случаях возможно появление легких диспепсических расстройств, которые обычно проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата или оказания какой-либо помощи.

Форма выпуска. Ампулы по 2 и 3 дозы, флаконы по 5, 10, 20 и 50 доз; таблетки (1 доза) по 10 штук во флаконе.

Препараты из апатогенных представителей рода *Bacillus*

Споробактерин сухой

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой лиофилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма №534. Порошок разных оттенков от белого до бежевого. Одна доза препарата содержит не менее 1 млрд живых микробных клеток.

Бактерии *Bacillus subtilis* штамма №534 выделяют антибактериальное вещество широкого спектра действия, подавляющее развитие патогенных и условно-патогенных бактерий. Рост сапрофитов, в том числе и нормальной микрофлоры кишечника споробактерином не угнетается. Ферменты бацилл расщепляют белки, жиры, углеводы, клетчатку, чем способствуют очищению ран и воспалительных очагов от некротизированных тканей, а также улучшению переваривания и усвоения пищи.

Споробактерин применяют для лечения хирургической инфекции мягких тканей; остеомиелита (при отсутствии крупных секвестров); дисбактериозов после перенесенных бактериальных инфекций или применения антибиотиков; острых кишечных инфекций, в том числе острой дизентерии, сальмонеллезов и др.; для профилактики хирургической инфекции при травмах и оперативных вмешательствах.

С профилактической целью споробактерин назначают после операции или травмы

Способ применения и дозировка. Споробактерин назначают детям старше 6 мес и взрослым. Препарат применяют через рот за 30-40 мин до еды. Маленьким детям его можно давать непосредственно перед кормлением. Содержимое ампулы растворяют кипяченой остуженной водой из расчета 10 мл (2 чайные ложки) на одну дозу препарата. Препарат должен раствориться в течение 2 мин с образованием непрозрачной гомогенной взвеси. Разведенный препарат хранению не подлежит.

Споробактерин применяют в следующей дозировке: детям в возрасте от 6 мес до 1 года по 0,5 дозы 2 раза в сутки, старше 1 года – по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 5-7 сут, взрослым по 1 дозе 2 раза в день в течение 5-20 сут под бактериологическим контролем. При необходимости курс лечения может быть повторен.

Споробактерин назначают после операции или травмы с профилактической целью по 1 дозе 1-2 раза в течение 2-5 сут.

Так как бактерии производственного штамма высокочувствительны к действию химиопрепаратов, одновременное применение последних со споробактерином нецелесообразно.

Для промывания ран и перевязок при лечении споробактерином рекомендуется использовать гипертонические растворы натрия хлорида (10%), глюкозы (40%), мочевины (10—30%). При отсутствии клинического эффекта в течение 2-5 сут применение споробактерина следует прекратить.

Реакция на введение. После приема споробактерина в редких случаях возможны — озноб, подъем температуры, тошнота, рвота, потеря аппетита, появление сыпи. С уменьшением дозировки либо отменой препарата эти явления полностью купируются в течение суток.

Форма выпуска. Ампулы по 1 дозе. Упаковка содержит 10 ампул.

Бактиспорин сухой

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой лиофилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма №3Н. Имеет вид порошка разных оттенков от белого до бежевого. Одна доза содержит $1-5 \cdot 10^9$ бактериальных клеток.

Бактерии штамма выделяют антибактериальное вещество широкого спектра действия, подавляющее развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Рост сапрофитов, в том числе и нормальной микрофлоры кишечника, бактиспорин не подавляет. Ферменты бактерий расщепляют белки, жиры, углеводы, клетчатку, чем способствуют очищению ран, воспалительных очагов от некротизированных тканей, а также улучшению переваривания и усвоения пищи.

Бактиспорин применяют для лечения острых кишечных инфекций (в том числе острой дизентерии, сальмонеллезов и др.), вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами; лечения дисбактериоза кишечника различного генеза, в том числе осложненного аллергодерматозом и пищевой аллергией; профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде; лечения бактериального вагиноза.

Способ применения и дозировка. Бактиспорин применяют орально за 30-40 мин до еды и интравагинально. Маленьким детям препарат можно давать непосредственно перед кормлением.

Содержимое ампулы растворяют кипяченой остуженной водой из расчета 10 мл (2 чайные ложки) на 1 дозу препарата. Препарат должен раствориться в течение 2 мин с образованием непрозрачной гомогенной взвеси. Полученную взвесь применяют внутрь или используют для вагинальных орошений или пропитывания тампонов, вводимых интравагинально. Разведенный препарат хранению не подлежит.

Бактиспорин назначают, начиная с 1-месячного возраста. Детям для лечения острых кишечных инфекций: в возрасте от 7 мес до 1 года по 0,5 дозы 2 раза в сутки в течение 5-7 сут, старше 1 года – по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 5-7 сут; при дисбактериозах кишечника и аллергодерматозах: в возрасте от 1 мес до 1 года – по 0,5 дозы 2 раза в день в течение 10-14 сут, старше 1 года – по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 10-14 сут. Взрослым для лечения острых кишечных инфекций: по 1-2 дозе 2 раза в день в течение 5-7 сут; при дисбактериозе кишечника и аллергодерматозах: по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 10-20 сут; для лечения бактериального вагиноза бактиспорин назначают per os по 1 дозе 2 раза в сутки за 30 мин до еды и вагинально в виде орошений и аппликаций с экспозицией 6-12 ч по 1 дозе 1 раз в день в течение 5-10 дней; для профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде бактиспорин назначают per os по 1 дозе 2 раза в день в течение 5-7 дней. При необходимости курс лечения может быть повторен.

Реакция на введение. В редких случаях при применении бактиспорина возможно возникновение побочных явлений в виде кратковременного подъема температуры, появления сыпи на коже. С уменьшением дозировки либо отменой препарата эти явления полностью купируются в течение суток.

Форма выпуска. Ампулы по 1 дозе. Упаковка содержит 10 ампул.

Биоспорин

Состав препарата, назначения, показания к применению. Препарат представляет собой лиофильно высушенную микробную массу живых бактерий *B.subtilis* 3 и *B.licheniformis* с добавлением сахарозо-желатиновой среды. Имеет вид кристаллической массы, цвет которой может варьироваться от светло-серого до бежевого. Одна доза препарата содержит не менее 1 млрд микробных клеток.

Бактерии, входящие в состав биоспорина, обладают высокой антагонистической активностью относительно патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и не влияют на представителей нормальной микрофлоры. Они синтезируют комплекс ферментов, стимулирующих пищеварение и способствующих лучшему усвоению пищи.

Биоспорин предназначен для лечения детей от 1 года и старше, взрослых, страдающих острыми кишечными инфекциями, вызываемыми патогенными и условно патогенными микроорганизмами (*Salmonella*, *Shigella*, энтеропатогенные *E.coli*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Candida*), в том числе и антибиотикоустойчивыми; лиц, перенесших ОКИ, в случаях выделения патогенных и условно патогенных микроорганизмов или при дисфункции кишечника; для коррекции микрофлоры кишечника при дисбактериозах, возникающих в результате антибиотикотерапии или других причин.

Способ применения и дозировка. Биоспорин применяют orally. Содержимое ампулы (флакона) растворяют кипяченой остуженной водой из расчета 1 чайная ложка на 1 дозу. Разведенный препарат хранению не подлежит.

Препарат следует применять за 30-40 мин до еды в следующих дозировках:

У детей для лечения ОКИ (дизентерии, сальмонеллезов, пищевых токсикоинфекций и др.) по 1 дозе 2 раза в день в течение 5-7 дней; при необходимости долечивания реконвалесцентов после ОКИ по 1 дозе 2 раза в день в течение 5 сут; при дисбактериозах кишечника по 1 дозе 2 раза в сутки на протяжении 10-14 сут.

У взрослых для лечения ОКИ по 2 дозы 3 раза в сутки в течение 5-7 дней; при необходимости долечивания реконвалесцентов после ОКИ по 2 дозы 3 раза в сутки в течение 5 сут, по показаниям до 2 нед; при дисбактериозах различной этиологии по 2 дозы 3 раза в день в течение 10-14 дней.

Одновременное назначение антибиотиков и химиопрепаратов нецелесообразно.

Реакция на введение отсутствует.

Форма выпуска. Ампулы (флаконы) по 1, 2, 10 доз. Упаковка содержит 10 ампул.

ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Для диагностики инфекционных заболеваний используются препараты, которые получили название диагностических, в том числе, диагностикумы, сыворотки и аллергены.

Диагностикумы применяются для обнаружения антител в сыворотке крови больных или реконвалесцентов и представляют собой препараты, приготовленные из взвеси убитых микробов, экстрактов или компонентов клеток, выделенных из бактерий, риккетсий и вирусных частиц различными физико-химическими методами.

Для идентификации микроорганизмов, установления типовой, родовой, видовой принадлежности применяют специфические иммунные сыворотки, которые получают путем многократной иммунизации животных (кроликов, крыс, мышей, ослов, баранов, реже – лошадей) соответствующими антигенами.

Диагностикумы и сыворотки применяются для серологических методов исследования, где один из компонентов серологической реакции (антиген или антитело) должен быть известен, и представлен диагностическим препаратом.

3.1 Аллергены инфекционного и неинфекционного происхождения

Антиген, способный вызвать сенсibilизацию организма и индуцировать в нем аллергическую реакцию, называют аллергеном. В качестве аллергенов инфекционного происхождения используют специфические препараты, полученные из известных штаммов микроорганизмов, типичных по своим морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам, и представленных взвесями убитых микроорганизмов или продуктами их метаболизма. Основное назначение аллергенов – выявление состояния повышенной чувствительности организма путем использования кожных аллергических проб для диагностики заболеваний у человека.

Введение аллергенов в организм может осуществляться различными путями: накожно, подкожно, внутрикожно и др. На введение препарата инфицированный аллергизированный организм отвечает местной, очаговой или общей реакцией.

Практическое значение для диагностики заболеваний у человека получили кожные аллергические пробы, которые применяются при туберкулезе, бруцеллезе, туляремии, сибирской язве, лепре и др.

Аллергены возбудителей инфекционных заболеваний

Основное назначение аллергенов этой группы состоит в проведении специфической диагностики при инфекционных заболеваниях, в патогенезе которых важную роль играет сенсибилизация макроорганизма микроорганизмами.

В практике применяют аллергены, приготовленные по методу Андо-Вержиковского в различных модификациях.

Бактериальные аллергены, изготовленные по методу Андо-Вержиковского, представляют собой очищенные термостабильные фракции фильтратов 5-6 суточных бульонных культур микроорганизмов. Нативные бактериальные аллергены являются инактивированными взвесями бактерий, содержащими также продукты их метаболизма. В очищенных бактериальных аллергенах биологически активным компонентом служит извлеченные из микроорганизмов и осажденные щелочно-растворимые фракции. Они имеют белковый состав (до 83%) и содержат примеси сахаров (до 7%) и нуклеиновых кислот (до 10%).

Для примера ниже рассмотрим принципы получения и использования некоторых диагностических препаратов, которые широко используются для диагностики ряда инфекционных заболеваний.

Аллерген сибиреязвенный жидкий жидкий для внутрикожной пробы (антраксин)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат получают путем слабого кислотного гидролиза вегетативных форм вакцинного штамма сибиреязвенного микроба СТИ после предварительной термической денатурации балластных белков. Прозрачная бесцветная или бледно-соломенного цвета жидкость. Препарат предназначен для выявления в кожно-аллергических пробах сенсибилизации у больных сибирской язвой, переболевших или привитых против этой инфекции в возрасте от 14 лет и старше.

Таблица 20

Определение кожной реакции на антраксин

| Элементы местной реакции | | Выраженность реакции |
|---|-----------------------------------|----------------------|
| Через 24 ч. | Через 48 ч. | |
| Инфильтрата нет, возможна гиперемия | Реакции нет | Отрицательная |
| Гиперемия и инфильтрат диаметром более 8 мм | Гиперемия диаметром менее 8 мм | Сомнительная |
| Гиперемия и инфильтрат диаметром более 8 мм | Гиперемия и инфильтрат более 8 мм | Положительная |

Способ применения и дозировка. Аллерген вводят внутрикожно однократно на внутреннюю поверхность предплечья в дозе 0,1 мл туберкулиновым шприцем. Оценку кожной реакции проводят через 24-48 ч по определенной шкале (табл.20).

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (10 кожных проб). Упаковка содержит 10 ампул.

Аллерген туляремийный для накожного применения (тулярин)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой взвесь туляремийных микробов вакцинного штамма 15 НИИЭГ, убитых нагреванием в 0,9% растворе натрия хлорида. Гомогенная суспензия белого цвета.

Препарат предназначен для определения иммунитета против туляремии.

Способ применения и дозировка. Аллерген вводят накожно однократно в область средней трети наружно поверхности плеча. Одну каплю (0,05мл) тулярина наносят на обработанную спиртом кожу плеча и стерильным оспопрививательным пером через нее делают две параллельные насечки длиной 8-10 мм, соблюдая между насечками расстояние 2-3 мм. Каплю тулярина втирают 30 сек в насечки плоской стороной оспопрививательного пера. Учет результата проводят через 24-72 ч.

Больные и переболевшие туляремией лица, а также вакцинированные с напряженным иммунитетом отвечают на введение аллергена местной реакцией в виде красноты и отечности вокруг насечек, достигающих максимума через 48-72 ч и угасающих к 7-15 сут.

Диагноз туляремии может быть поставлен при величине реагирующего участка (покраснение, отечность) не менее 5 мм. Наличие такой реакции у привитого против туляремии дает основание не проводить очередную ревакцинацию еще один год.

Противопоказания к постановке кожной пробы являются распространенные болезни кожи и аллергические заболевания. Накожная туляриновая проба по чувствительности не уступает внутрикожной, но в отличие от нее, не сопровождается повышенными реакциями.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (20 доз). Упаковка содержит 10 ампул. Срок годности 6 лет.

Аллергентуляремийный (тулярин) жидкий для внутрикожного пробы

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой взвесь убитых нагреванием микробов туляремийного вакцинного штамма 15 мкм НИИЭГ в 0,9% растворе натрия хлорида. Гомогенная суспензия белого цвета, при стоянии

разделяется на 2 слоя: бесцветную, слегка опалесцирующую жидкость и белый аморфный осадок, легко разбивающийся при встряхивании.

Препарат предназначен для диагностики туляремии и проверки состояния иммунитета против этого заболевания у привитых.

Способ применения и дозировка. Аллерген вводят однократно внутривенно в дозе 0,1 мл в область средней трети сгибательной поверхности предплечья. Лицам, работающим с возбудителем туляремии, препарат предварительно разводят 0,9% раствором натрия хлорида в 10 раз. Учет реакции проводят через 24 ч.

Больные, переболевшие туляремией и иммунные после вакцинации лица, отвечают на введение аллергена местной реакцией в виде инфильтрата или отека, интенсивность которых зависит от степени сенсибилизации, тяжести заболевания, напряженности иммунитета.

Диагноз туляремии у больного подтверждают при наличии инфильтрата и отека размером не менее 5 мм в диаметре.

Противопоказания к постановке внутривенной пробы являются аллергические заболевания (бронхиальная астма, астматический бронхит, тяжелые аллергические реакции на пищевые, лекарственные и другие аллергены); распространенные заболевания кожи.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (10 доз). Упаковка содержит 10 ампул. Срок годности 6 лет.

Аллерген бруцеллезный жидкий для внутривенного применения (бруцеллин)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой 0,1% раствор полисахаридно-белкового комплекса, полученного из вакцинного штамма *B. abortus* 19 ВА путем уксусно-кислого гидролиза.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость, без осадка, кристаллов и других посторонних примесей. Препарат предназначен для выявления аллергической перестройки у больных, переболевших и вакцинированных против бруцеллеза.

Способ применения и дозировка. Аллерген вводят строго внутривенно в сгибательную поверхность средней трети предплечья в объеме 0,1 мл так, чтобы на месте введения образовалась папула, лимонная корочка диаметром 3-5 мм.

Кожные реакции на введение аллергена могут появиться через 20-30 мин в виде гиперемии, отека инфильтрата и болезненности, интенсивность которых зависит от тяжести заболевания и степени сенсибилизации. Окончательный учет реакции учитывают через 24 ч. При отрицательном результате реакции учитывают через 48 и 72 ч. Слабоположительная реакция характеризуется слабо выраженной гиперемией и отеком (или инфильтрата),

площадью не более 4 мм², положительной гиперемией и отеком площадью от 4,0 см² до 20,0 см², резко положительная – более 20,0 мм².

Диагноз бруцеллеза подтверждают у больного при наличии положительной реакции, характеризующейся выраженным отеком кожи, инфильтратом и гиперемией площадью не менее 4 см²; при этом отек как правило, хорошо контурирован.

Положительная кожная проба на аллерген может быть и у лиц, привитых против бруцеллеза, но интенсивность реакции в этом случае бывает лишь слабо положительной.

Противопоказаниями к постановке кожной пробы являются хронические декомпенсированные заболевания; бронхиальная астма и другие аллергические заболевания; заболевания кожи; беременность.

После острых инфекционных и неинфекционных заболеваний, хронических заболеваний в стадии обострения, кожную пробу ставят не ранее, чем через 1 мес после выздоровления, а после заболевания вирусным гепатитом, мелкоочаговой инфекции не ранее 6 мес. после выздоровления.

Форма выпуска. Ампулы по 1 мл (10 доз). Упаковка содержит 10 ампул. Срок годности 2 года.

Аллерген туберкулезный очищенный жидкий для внутрикожного применения (туберкулин)

Состав препарата, назначение, показания к применению. Препарат представляет собой прозрачную слегка маслянистую жидкость коричневого цвета, получаемую в результате выпаривания до 1/10 первоначального объема жидкой питательной среды, в которой выращивались туберкулиновые микобактерии. В состав входят продукты жизнедеятельности и распада возбудителя туберкулеза, остатки питательной среды. Препарат принимается для туберкулиновой диагностики при отборе контингентов, подлежащих ревакцинации, а также с целью определения инфицированности населения туберкулезом.

Способ применения и дозировка. Аллерген используют для постановки внутрикожной туберкулиновой пробы Манту. Для проведения пробы Манту используют туберкулиновые шприцы, и препарат в объеме 0,1мл вводят строго внутрикожно в область средней трети внутренней поверхности предплечья. Результат пробы оценивают через 72ч.

Реакция считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата, сомнительной при инфильтрате размером 2-4 мм, положительной при наличии выраженного инфильтрата диаметром 5 мм и более. Слабоположительными считаются реакции с размерами инфильтрата 5-9 мм в диаметре, средней интенсивности – 10-14 мм, выраженным – 15-16 мм.

Форма выпуска. Препарат выпускают в ампулах в виде раствора, содержащего 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл.

Аллергены условно-патогенных бактерий

В настоящее время известно много модификаций приготовления аллергенов условно-патогенных бактерий для диагностики и иммунотерапии аллергических заболеваний.

Все методы получения направлены на получение аллергена, содержащего корпускулярный антиген или аллерген предоставляют отдельные фракции бактерий, часть препаратов содержит метаболиты бактерий.

Наиболее известен метод Андо-Вержиковского. Данным методом готовят аллергены из следующих организмов: стрептококка гемолитического, стафилококка, пневмококка, протей, синегнойной палочки, дифтероида. Способ получения аллергенов сводится к следующему:

Штамм микроорганизма высевают на плотную питательную среду и после 2-3 пассажей суточную культуру вносят в жидкую среду. Выросшие микроорганизмы проверяют на чистоту и определяют количественное содержание их в 1 мл. Концентрация должна быть 2-3 млрд/мл. После отделения микробной массы супернатант стерилизуют фильтрацией. К фильтрату добавляют ледяную уксусную кислоту для снижения величины pH до 4,0 – 4,2. Раствор выдерживают при 4 °С в течение суток.

Выпавший осадок отделяют и 2-3 раза промывают подкисленным изотоническим раствором NaCl, затем его растворяют в стерильном боратном буфере pH 7,8-8,0. К недостаткам аллергенов, получаемых по указанному методу, относится присутствие в них продуктов жидкой питательной среды. В связи с этим были предложены различные модификации данного метода с целью очистки аллергенов от неспецифических примесей: очистка при помощи гельфильтрации на сефадексах, щелочное экстрагирование и т.д.

Все аллергены условно-патогенных бактерий применяют и выпускают с учетом следующих требований: одна кожная доза должна содержать регламентированную концентрацию белка; учет реакции следует учитывать через 24 ч после введения аллергена; при положительной реакции на аллерген повторное введение препарата с целью диагностики рекомендуется проводить не ранее чем 1 мес; противопоказано вводить аллерген больным с декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, недостаточностью печени и почек, при туберкулезе, тиреотоксикозе III степени, во второй половине беременности.

Аллергены неинфекционного ряда

Основное назначение аллергенов неинфекционного происхождения – использование их с целью диагностики и специфической гипосенсибилизирующей терапии.

Неинфекционные аллергены подразделяются на несколько видов: пыльцевые, бытовые, эпидермальные, пищевые аллергены и др.

Современная технология получения аллергенов достаточно сложна и разнообразна в зависимости от исходного сырья, из которого изготавливаются препараты, методов получения. Но, несмотря на сложность приготовления и разнообразия аллергенов, принцип получения препарата предусматривает несколько стадий: получение сырья; экстрагирование и фильтрация; диализ экстракта; стерилизация фильтрата; получение готовой формы; контроль стерильности, безвредности, специфической активности и физико-химических форм аллергенов.

С диагностической целью применяют кожные пробы (скарификационные и внутрикожные) и провакцинационные тесты (назальные, конъюнктивальные, ингаляционные).

Состав каждого вида аллергена зависит от исходного сырья, из которого приготовлен препарат и для стандартизации готовых форм аллергенов используется два важных показателя: белковый азот (PNU) и иммунологическая безвредность. С некоторым приближением 1 PNU соответствует 0,06 мкг белка (0,00001 мг азота белкового).

Препарат выпускается в ампулах по 0,5 мл или флаконах по 4,5 мл. Большинство выпускаемых аллергенов неинфекционного ряда дозируют в единицах белкового азота предусмотрены следующие стандартные концентрации: 1000, 5000, 10 000 и 20 000 PNU.

Оценку скарификационных аллергических проб проводят по размеру и внешнему виду местных реакций. Положительной считается реакция, когда папула достигает 2-3 мм в диаметре в месте скарификации, резко положительной – гиперемия и папула с диаметром не более 10 мм.

При проведении внутрикожных и аллергических проб положительной реакцией считается волдырь 4-8 мм, окруженный эритемой, резко положительной – папула диаметром 15-20 мм с эритемой.

Пыльцевые антигены представляют собой водно-солевые экстракты пыльцы различных видов растений с содержанием пыльцевого масла или без него. Основным действующим началом в них является белковый комплекс (и применяют с целью специфической диагностики и специфической гипосенсибилизирующей терапии).

С диагностической целью применяют кожные пробы (скарификационные, внутрикожные) и провакцинационные тесты (назальные, конъюнктивальные, ингаляционные). При

скарификационной пробе на кожу наносят по капле аллергена, для внутрикожных проб используют 0,02 мл препарата.

Бытовые аллергены получают путем водно-солевой экстракции из различных видов пыли (домашней, библиотечной, пыли из пера подушек и т.д.). Они представляет собой водно-солевые экстракты указанных видов пыли, действующим началом которых является белковый комплекс, дозированный в единицах белкового азота (PNU).

Бытовые аллергены применяются с целью специфической диагностики и терапии аллергических заболеваний. Аллергены выпускают в трех концентрациях: 1000; 100; и 10 PNU в 1 мл и диагностика проводится с постановки скарификационной пробы, для чего используется 10.000 PNU. В тех случаях, когда скарификационный тест оказывается отрицательным, могут быть проведены внутрикожные пробы с 0,02 мл аллергена.

Эпидермальные аллергены представляют собой препараты, изготавливаемые из перхоти и волос человека, перхоти лошади, шерсти собак, кошки, овцы, козы, кролика, морской свинки, пера птицы. Основным действующим началом эпидермальных аллергенов является белковый комплекс, извлекаемый из сырья методом водно-солевой экстракции.

С диагностической целью аллерген вводят подкожно или внутрикожно по 0,02 мл.

Выпускают препараты в объеме 0,5 мл в ампулах или в объеме 4,5 мл во флаконах.

Пищевые аллергены предназначены для выявления сенсibilизации больных к пищевым продуктам. Выпускаются аллергены, изготовленные из рыбы, коровьего молока, куриного яйца и др. продуктов.

Препараты представляют собой водно-солевые экстракты пищевых продуктов. Для диагностики используют кожные скарифицированные или внутрикожные пробы.

Противопоказания к диагностике аллергенами неинфекционного происхождения следующие: резкое обострение основного процесса (бронхиальной астмы, ринита и т.д.), декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, декомпенсированные заболевания печени, крови, туберкулезный процесс в период обострения, острая стадия ревматизма, психические заболевания, острые инфекционные заболевания.

3.2 Диагностикумы и принципы их получения

Для лабораторной диагностики инфекционных заболеваний, вызванных различными микроорганизмами для выявления и определения количества антител в сыворотке крови больных, реконвалесцентов, привитых пациентов используются серологические реакции, основным компонентом которых являются иммунобиологические диагностические препараты – диагностикумы.

Диагностикумы представляют собой взвесь инактивированных микроорганизмов, их частей или метаболитов, несущих антигенную нагрузку.

Получение бактериальных диагностикумов

Для приготовления бактериальных диагностикумов используют производственные штаммы бактерий, обладающие полноценными антигенными свойствами. Штамм микроорганизма засеивается в жидкую или на плотную питательную среду и инкубируется в термостате при 37°С в течение 18-20 ч. Полученные после культивирования взвеси бактерии подвергают инаktivации различными методами, выбор которых зависит от свойств микроорганизма.

В настоящее время для инаktivации используют прогревание, обработку формалином, ацетоном, спиртом, мертиолятом и другими химическими веществами.

Инаktivированную взвесь микробов разводят до требуемой концентрации, а затем разливают в ампулы или флаконы. Ряд диагностикумов готовят в сухом виде, что обеспечивает их большую стабильность и длительность хранения. Каждая серия готового препарата проверяется на стерильность, активность, специфичность, агглютинабельность с гомологичной эталонной агглютинирующей сывороткой. Готовые диагностикумы, как правило, содержат от 3 до 50 млрд. микробных тел в 1 мл.

В ряде случаев для серологической диагностики применяют не корпускулярные диагностикумы (приготовленные из цельных микробных клеток), а специфические антигены, выделенные из клеток. Бактериальная клетка представляет собой комплекс антигенов. Антигенными свойствами обладают жгутики (Н-антигены), капсула (К-антигены), клеточная стенка, (О-антигены), цитоплазматическая мембрана и другие компоненты клетки. Для установления более точной специфичности антител в сыворотке больного приготавливают специфические монодиагностикумы. Так, при брюшном тифе для определения групповых О-антител и видовых Н-антител применяются соответствующие О- и Н-диагностикумы.

Принцип получения таких препаратов состоит в извлечении из микробной клетки специфических антигенов различными методами: многократным замораживанием с последующим оттаиванием, кипячением, действием ультразвука, спирта, соляной кислоты, фракционированием на сефадексах и т.д.

Для этой цели сертифицированный штамм определенного вида бактерий выращивают на питательной среде при 37°С. Через сутки биомассу освобождают от примесей питательной среды путем центрифугирования или фильтрации, хроматографии, а затем экстрагируют при низкой температуре десятикратным количеством 0,25 N раствора трихлоро-

уксусной кислоты. Экстракт нейтрализуют углекислой содой до pH 7,0 и диализуют в течение 2 сут в проточной водопроводной воде и в течение 1 сут – в дистиллированной воде. Обессоленный экстракт осаждают четырьмя объемами ацетона, растворяют в дистиллированной воде и вторично осаждают ацетоном. Полученный осадок антигена промывают спиртом и эфиром, и после контроля и стандартизации разливают в ампулы, высушивают и применяют в серологических реакциях агглютинации, преципитации, связывания комплемента и др. Изготовление бактериальных антигенов основано на том принципе, что выделенные из микробной клетки наиболее иммунологические активные субстанции, освобожденные от балластных веществ клетки, являются более специфичными по сравнению с корпускулярными диагностикумами.

Приготовление эритроцитарных диагностикумов

В серологических исследованиях достаточно широко применяется реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации, для постановки которой необходим эритроцитарный диагностикум. Реакция непрямой гемагглютинации используется в двух вариантах: для определения антигена или определения антител в сыворотке больного.

Принцип приготовления эритроцитарных диагностикумов заключается в адсорбции на поверхности обработанных эритроцитов антигена или антитела. Для получения эритроцитов используется кровь человека О (1) группы, животных (барана, обезьяны, морской свинки), птиц (петуха, гуся). Кровь собирают в стерильную посуду со стеклянными бусами и дефибринируют путем встряхивания в течение 10-15 мин и затем смешивают с равным объемом антикоагулянта. В качестве последнего используют 2,5% раствор цитрата натрия. Взвесь эритроцитов обрабатывается раствором танина в изотоническом растворе хлориде натрия (1:20000) для увеличения способности поверхности эритроцитов к адсорбции крупномолекулярных антигенов. Антигенами в реакции непрямой гемагглютинации могут служить очищенные антигены соответствующих микробов, экстракты бактериальных клеток т.д.

Антигены разводят фосфатно-буферным раствором (pH 7,2) и адсорбируют на обработанных эритроцитах. Проводят соответствующие контроли на специфичность, активность, стерильность, стандартизируют и разливают в ампулы.

Преимущество эритроцитарных диагностикумов, перед описанными выше бактериальными заключается в их стабильности, высокой чувствительности, специфичности.

Реакция непрямой гемагглютинации может быть использована и для выявления специфического антигена из материала больных. С этой целью к танизированным эритроци-

там добавляют антитела (иммунную сыворотку или γ -глобулин) к определенному виду микроорганизма.

В данном случае эритроцитарный диагностикум обозначают как «антительный».

Основные методы получения вирусных диагностикумов.

Для диагностики вирусных инфекций широко применяются различные серологические тесты, из которых важное место занимают реакции преципитации, торможения геммагглютинации, нейтрализации, связывания комплемента, иммунофлуоресценции и др.

Для постановки последних используют диагностикумы, приготовленные из органов животных, куриных эмбрионов, культур тканей, в которых репродуцировали конкретные вирусы. Насколько многообразны методы культивирования вирусов, настолько же разнообразны способы приготовления диагностикумов. При получении препаратов из органов животных используют мозг, печень, легкие, в которых происходит наибольшее накопление вируса. Так, для постановки РСК при ряде нейровирусных инфекций применяются диагностикумы, приготовленные из мозга мышей и сирийских хомяков, зараженных соответствующим вирусом.

Однако, такие препараты содержат много балластных веществ и для освобождения от них пользуются различными методами очистки. На ранних этапах приготовления диагностикумов проводят очистку вирусной суспензии мозга путем термолизиса с последующим центрифугированием.

Для изготовления диагностикума для РСК при клещевом энцефалите предложен способ очистки вируссодержащей суспензии мозга белых мышей при помощи термолизиса, с последующим очищением от балластных белков метиловым и этиловым спиртом, β -пропиолактоном.

Для освобождения антигенов от белков и фосфолипидов используют метод очистки фреоном-113 (диагностикум для РСК при Коксаки группы А вирусной инфекции) протаминсульфатом, эфиром, сухим бентонитом для многих других вирусов. Очень часто для освобождения вирусных суспензий от мозговой ткани используют фильтрацию через фильтрационные пластины с различной пористостью.

Для приготовления ряда диагностикумов с успехом применяют куриные эмбрионы, которые заражают соответствующим вирусом в аллантоисную жидкость (вирус гриппа), в хорионаллантоисную оболочку (вирус осповакцины). Как и мозговые диагностикумы, для препаратов полученных на КЭ, также требуется применение ряда методов очистки и концентрации от балластных веществ. С этой целью применяли диализ, адсорбцию вируса на

эритроцитах, центрифугирование, фильтрацию, осаждение, хроматографическое разделение. Степень очистки от балластных веществ должна достигать 95-98%.

В настоящее время для приготовления больших количеств диагностикума применяется метод тканевых культур. На культуре клеток почек овечьего эмбриона, фибробластов эмбриона курицы получены препараты для диагностики вирусов клещевого и японского энцефалитов, для РСК и РПГА.

На культуре клеток фибробластов эмбриона курицы получены комплементсвязывающий и гемагглютинирующий диагностикум венесуэльского энцефаломиелиита лошадей, западного и восточного энцефаломиелиита, Синдбис, Чикунгунья, парагриппозных вирусов.

Диагностикумы, приготовленные на культуре клеток, хотя и уступают по активности препаратам, полученным на животных, но простота приготовления их на культуре ткани заставляет проводить исследование по изысканию путей повышения их активности. С этой целью используют различные методы концентрации.

Для получения диагностикумов вирусов клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки, шотландского энцефалита и других применяли концентрирование методом выпаривания в чашках Петри, в целлофановых мешках с последующим центрифугированием.

Для диагностики ветряной оспы используют культуральный диагностикум, приготовленный на культуре клеток фибробластов легкого человека, обработанной ультразвуком с последующим центрифугированием.

Для очистки и концентрации многих вирусов применяются полимеры, мембранные фильтры.

Таким образом, при большом разнообразии технологий получения вирусных диагностикумов, принцип их получения сводится к следующим этапам:

1. Наличие сертифицированного штамма вируса, из которого будет готовиться диагностикум.
2. Получение вирусной суспензии (биомассы) на культуре клеток, зараженных животных, куриных эмбрионах.
3. Выделение вируса, очистка и концентрация.
4. Инактивация вируса температурой, химическими и физическими методами.
5. Контроль препарата на стерильность, специфичность и активность.
6. Стандартизация диагностикума, ампулирование, лиофильное высушивание, запайка и этикетировка.

Срок хранения препаратов – 1 год и более.

Приготовление риккетсиозных диагностикумов

Серологические методы диагностики риккетсиозов долгое время не могли быть использованы вследствие трудности приготовления антигенов из риккетсий, которые не культивируются на искусственных питательных средах. В 1917-1920 гг. были заложены основы серологической диагностики сыпного тифа, где в сыворотках больных было обнаружено наличие комплементфиксирующих антител. В качестве антигена в этих исследованиях была использована риккетсиозная взвесь из зараженных вшей. Получение такого диагностикума очень трудоемко, что ограничивало его практическое применение. Позднее был предложен метод накопления риккетсий Музера в брюшной полости крыс, облученных рентгеном.

Новый этап в приготовлении риккетсиозных антигенов начался с тех пор, когда были разработаны более совершенные методы культивирования и накопления риккетсий в куриных эмбрионах, в агаро-тканевых средах, в легких мышей.

Риккетсиозные антигены могут применяться в виде корпускулярных, растворенных или растворенно – корпускулярных антигенов.

Для приготовления корпускулярных диагностикумов используют легочно-риккетсиозный материал и культуру риккетсий получаемых на куриных эмбрионах. Принцип изготовления препаратов из легких мышей, зараженных риккетсиями, и яичных культур заключается в применении нескольких модификаций:

1. Освобождение риккетсиозных взвесей от тканевых и белковых элементов методом эфирной обработки.
2. Дифференцированное центрифугирование с последующей дополнительной очисткой от посторонних белков методом коагуляции.

Техника приготовления корпускулярных диагностикумов из легких зараженных мышей сводится к следующему.

Ткань легких зараженных мышей тщательно измельчается путем растирания с кварцевым песком с добавлением физиологического раствора. Затем производится центрифугирование в течение 5-10 мин при 1500-2000 об/мин для удаления грубых частиц. Надосадочная жидкость отсасывается и подвергается длительному центрифугированию при большом числе оборотов для осаждения риккетсий. К осадку, содержащему риккетсии, добавляется консервант 0,5% фенола и 5% фосфатного буферного раствора с рН 7,4. Полученная взвесь разливается в большие пробирки и оставляются на 48 ч при комнатной температуре, после чего жидкость над осадком отсасывается, еще раз центрифугируется для осаждения риккетсий и к осадку добавляется 0,25% фенола и 5% фосфатного буфера.

Концентрация риккетсий устанавливается по оптическому бактериальному стандарту (500 млн – 1 млрд микробных тел в 1 см³).

Приготовление корпускулярных антигенов из легочной ткани мышей ограничивается двумя видами риккетсий – *R prowaseki* и *R mooseri*, так как только эти виды дают обильное размножение в легких зараженных мышей.

Для приготовления диагностикумов для всех видов риккетсий используются куриные эмбрионы.

Желточные мешки зараженных куриных эмбрионов, содержащие огромное количество риккетсий, измельчаются и добавляется 0,4% формалина и 5% фосфатного буфера. Через 2 сут взвесь подвергается центрифугированию. Надосадочную жидкость снова центрифугируют длительное время и полученный осадок разводят физиологическим раствором и подвергают пятикратной обработке эфиром. После пятой эфирной обработки водная фаза, содержащая риккетсии, освобождается от эфира и к ней добавляется консервант – 0,25% фенола или формалина (0,2%).

Концентрация риккетсий в готовом препарате устанавливается по оптическому бактериальному стандарту (500 млн или 1 млрд микробных тел в 1 см³).

Корпускулярные диагностикумы из риккетсий могут применяться как для реакции агглютинации, так и для реакции связывания комплемента, и обеспечивают хорошую серологическую дифференциацию риккетсий.

Наряду с этими методами, предложен ряд более сложных способов приготовления концентрированных и очищенных растворенных антигенов.

Благодаря возможности приготовления указанных диагностикумов появилась возможность применения серологических реакций для исследования и диагностики заболеваний, вызванных риккетсиями.

Выпускаются препараты в ампулах в сухом виде.

3.3. Диагностические сыворотки

Агглютинирующие сыворотки

Для идентификации микроорганизмов широко применяется реакция агглютинации – склеивание микробов и сгущивание их под влиянием специфических антител – агглютининов, содержащихся в иммунной сыворотке. В лабораторной практике применяются диагностические агглютинирующие сыворотки, которые готовят путем иммунизации животных соответствующими микроорганизмами или их антигенами.

В качестве продуцентов агглютинирующих сывороток используют кроликов, баранов, коз, ослов, лошадей. Наиболее удачной моделью для получения иммунных сывороток являются кролики.

Для иммунизации животных применяют живые или убитые микроорганизмы, типичные по морфологическим, культуральным, биохимическим, серологическим и антигенным свойствам. Иммунизацию проводят путем многократного введения антигена с постоянно увеличивающейся дозой. Для получения полноценных диагностических сывороток проводят 3-4 инъекции с интервалом в 5 сут. На 5-7 сут после последней иммунизации берется проба крови и проверяется титр антител в сыворотке животного. Если титр антител достаточно высок, то проводится кровопускание. Полученную кровь освобождают от форменных элементов и к сыворотке добавляют консервант – 0,5% хлороформа и выдерживают не менее 1 мес при температуре 4-8°C для стабилизации титра. После выдержки определяют окончательный титр специфичных антител к специфическим антигенам в реакции агглютинации с набором соответствующих живых микроорганизмов.

Диагностические сыворотки выпускаются в двух видах: неадсорбированные и адсорбированные агглютинирующие сыворотки. Специфические адсорбированные сыворотки получают путем удаления неспецифических и групповых антител из нативных сывороток методом адсорбции (метод Кастелани).

В качестве адсорбента применяются живые и убитые микроорганизмы, имеющие близкое родство с культурой, примененной для иммунизации животных. Истощаемая сыворотка после каждой адсорбции проверяется в реакции агглютинации на стекле как с микробными организмами того вида, которым ведется истощение так и с микроорганизмами, реагировавшими с ней при первоначальном контроле, а также с гомологичными микроорганизмами.

Для освобождения адсорбированных сывороток от микробных тел проводится центрифугирование или фильтрация через бактериальный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм и после выдерживания сыворотки при комнатной температуре в течение 48 ч проверяется на стерильность, специфичность и активность. Применение адсорбированных сывороток дает возможность определения выделенного микроба в пределах вида или типа при помощи реакции агглютинации на стекле без дополнительной постановки развернутой реакции агглютинации.

Диагностические сыворотки разливаются в ампулы по 1 мл запаиваются и могут храниться в течение 1 года. Для более длительного хранения сыворотки выпускают в высушенном состоянии по 1 мл в ампуле.

Диагностические преципитирующие сыворотки

Преципитирующие сыворотки применяются для постановки реакции преципитации с целью диагностики инфекционных заболеваний.

Реакция преципитации характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью позволяет обнаружить наличие антигена в очень малых концентрациях.

Преципитирующие сыворотки получают путем многократной иммунизации лабораторных животных живыми или убитыми микроорганизмами, а также их антигенами.

Сыворотки для преципитации готовят с очень высокими титрами, не ниже 1:100 000. Высокое накопление антител в крови у животного достигается более длительной иммунизацией соответствующим антигеном. На первом этапе иммунизации вводят небольшие дозы (0,5 мл) антигена в течение 2-3 нед по 3 сут подряд с перерывами в 4 сут. Для получения сывороток с высокими титрами антигены вводят в дозе 1-3 мл с интервалом 4-6 сут от 8 до 16 раз. Иногда применяют комбинированный метод иммунизации, при котором один цикл проводят внутривенно, а второй подкожно или внутрибрюшинно в зависимости от природы антигена.

После пробного кровопускания на 7-12 сут после последнего введения антигена проводится основное кровопускание для получения сыворотки.

Кровь освобождается путем центрифугирования от форменных элементов и консервируется 0,5% хлороформа или 1-2% борной кислоты.

Готовый препарат контролируют на специфичность, стерильность, активность и разливают в ампулы в жидком виде или высушивают под вакуумом.

Получение люминесцирующих сывороток

Люминесцентная микроскопия в практической микробиологии используется для индикации и идентификации возбудителей инфекционных заболеваний с помощью реакции иммунофлюоресценции. Люминесцентный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и позволяет проводить экспресс диагностику. Для применения указанного метода используют люминесцирующие сыворотки, которые готовят из специфических иммунных сывороток, полученных из крови животных иммунизированных соответствующими антигенами. Схема иммунизации животных, последующая обработка сыворотки подобна технологии получения агглютинирующих сывороток с последующим выделением глобулиновой фракции различными методами осаждения. Полученные глобулины обрабатывают флюорохромами, например, изоцианатом флюоресцина в соотношении 3 мг красителя на 100 г белка. При наличии в исследуемом материале соответствующего спе-

цифического антигена (микроорганизма) люминисцирующие сыворотки образуют комплексы АГ-АТ, хорошо видимых под люминисцентным микроскопом.

3.4. Получение и использование иммуноферментных тест-систем для определения антигенов и антител

Иммуноферментный анализ (ИФА) относится к методам, основанным на применении меченных антигенов и антител и широко используется в практической медицине с целью идентификации как инфекционных, так и не инфекционных антигенов и для определения количества и динамики нарастания иммуноглобулинов различных классов (антител) в сыворотке крови. В настоящее время существует множество иммуноферментных тест-систем, которые выпускают предприятия биотехнологической промышленности.

Принцип метода ИФА заключается в обнаружении антигена (или антитела), фиксированного на определённом носителе, специфическими иммуноглобулинами, соединёнными (конъюгированными) с ферментами, чаще других для метки используют пероксидазу или щелочную фосфатазу. После соединения антигена с меченой ферментом иммунной сывороткой в смесь добавляют субстрат и индикатор. Освободившийся фермент расщепляет субстрат, реакционная смесь окрашивается в желто-коричневый цвет, если в качестве субстрата для пероксидазы используется перекись водорода или в желто-зелёный, если метка осуществлялась щелочной фосфотазой. Наиболее распространён твёрдофазный иммуноферментный метод. На твёрдом носителе, например, в лунках в лунках планшетов из полистерола, сорбируют антиген. В лунки с адсорбированным антигеном добавляют сыворотку крови больного, а затем антиглобулиновую сыворотку (содержащую антитела против иммуноглобулинов человека), меченную ферментом, и субстрат для фермента с индикатором. При положительном результате изменяется цвет раствора. Твёрдофазный носитель можно сенсibilизировать не только антигеном, но и антителом. В этом варианте в лунки с сорбированными антителами вносят искомый антиген, добавляют иммунную, меченную ферментом, сыворотку против антигена, затем субстрат для фермента и краситель. Результат реакции можно оценивать визуально и инструментально с помощью фотометрических методов.

Кроме описанного выше прямого метода ИФА используется непрямой вариант реакции, который включает обработку антигена антивидовыми антителами, мечеными ферментом, против иммуноглобулинов животных, при иммунизации которых получены АТ к инфекционным антигенам. Для определения АГ эта модификация ИФА даёт возможность применять не антимикробные меченые сыворотки, а антивидовые, что расширяет возмож-

ность поиска антигенов. Далее приведены примеры иммуноферментных тест-систем для определения специфических противовирусных иммуноглобулинов (антител) и бактериального антигена.

Векто – ВКЭ – IgM – стрип (тест-система D-1152)

Характеристика и назначение тест-системы. Диагностическая иммуноферментная тест-система «Векто-ВКЭ-IgM-стрип» представляет собой набор реагентов для выявления иммуноглобулинов класса М к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Один набор рассчитан на проведение 96 анализов, включая контроли. Для исследования небольшой партии проб возможны 12 независимых постановок ИФА по 8 анализов каждая, включая контроли. Комплектуется всеми необходимыми для ИФА реагентами. Тест-система предназначена для выявления иммуноглобулинов класса М к ВКЭ в сыворотке (плазме) крови человека, и может быть использована в клинических и эпидемиологических исследованиях для диагностики клещевого энцефалита.

Состав набора. В состав набора для проведения ИФА входят следующие ингредиенты:

- планшет разборный с иммобилизованными антителами к IgM человека;
- положительный контрольный образец инактивированный (К+);
- отрицательный контрольный образец инактивированный (К-);
- раствор для предварительного разведения сывороток;
- раствор для разведения сывороток (РРС);
- антиген ВКЭ (сухой);
- стабилизирующий раствор для разведения антигена ВКЭ;
- конъюгат (моноклональные антитела к ВКЭ, меченные пероксидазой хрена);
- раствор для разведения конъюгата (РПК);
- концентрат фосфатно-солевого буферного раствора с твином (ФСБ-Т-25);
- цитратно-фосфатный буферный раствор с перикисью водорода ЦФР);
- тетраметилбензидин (ТМБ), концентрат;
- стоп-реагент;
- плёнка липкая.

Приготовление анализируемых образцов. Для проведения ИФА не рекомендуется использовать гемолизированные, гиперлипидные или повторно замороженные сыворотки.

Допускается хранение образцов сывороток при 2-10°C в течение 48 ч, либо при -20°C в течение 3 мес.

После размораживания образцы тщательно перемешать.

При необходимости образцы очистить центрифугированием при 5-10 тыс. об./мин.

Приготовление реагентов Приготовление реагентов проводят согласно инструкции по применению для каждой конкретной тест-системы.

Проведение иммуноферментного анализа заключается в последовательном внесении ингредиентов в соответствующие лунки планшета. Необходимо вносить контрольные и исследуемые образцы достаточно быстро, в течение 5-10 мин, так как при более длительном внесении образцов в лунки планшета время инкубации первого и последнего образцов значительно отличаются, что может привести к неправильной оценке результатов.

Краткая схема ИФА (использовать только после тщательного ознакомления с инструкцией).

Внести: 100 мкл К+, К-, 90 мкл РРС и 10 мкл предварительно разведённых образцов, 60 мин, 37°C.

Промыть: ФСБ-Т однократный – 5 раз, вода дистиллированная – 2 раза.

Внести: 100 мкл разведённого конъюгата, 60 мин, 37°C.

Промыть: ФСБ-Т однократный – 6 раз, вода дистиллированная – 2 раза.

Внести: 100 мкл раствора ТМБ ЦФР, 20-25 мин, 18-25°C.

Внести: 50 мл стоп-реагента.

Измерить: оптическую плотность (ОП) при 450 нм или оценить результат визуально.

Иммуноферментная тест-система для выявления антигенов дифтерийного токсина

Характеристика и назначение тест-системы. Тест-система представляет собой набор ингредиентов для проведения иммуноферментного анализа на твёрдофазном носителе. Предназначена для выявления антигенов дифтерийного токсина. Тест-система выпускается в двух вариантах, набор №1 рассчитан на 120 определений и содержит 3 планшета, а также необходимое количество ингредиентов, набор №2 содержит 1 разборный или цельный планшет и соответствующее количество ингредиентов.

Состав набора:

- планшеты сенсibilизированные сухим препаратом F(ab)-2-фрагментов кроличьих чистых противодифтерийных антител;
- 2. конъюгат жидкий – F(ab)-2- фрагменты лошадиных чистых противодифтерийных антител, меченных пероксидазой хрена;
- анатоксин дифтерийный, сухой (К+);

- сыворотка сухая, пул сывороток не менее, чем от 200 здоровых доноров (К-);
- 5-аминосалициловая кислота (5-АСК);
- твин-20 (детергент);
- соли для приготовления буферных растворов;
- планшеты цельные или разборные для ИФА, однократного применения.

Приготовление анализируемых образцов. Из материалов от больных выделяют чистую культуру коринебактерий. При испытании на токсигенность чистых культур колонии с плотной среды переносят бактериальными петлями в пробирки с бульоном Мартина, содержащим 20% сыворотки крупного рогатого скота и 0,3% мальтозы. Посевы инкубируют в термостате при 37°C в течение 22-24 ч. Культивирование токсигенного и нетоксигенного штаммов осуществляют в аналогичных условиях. Образцы культуральной жидкости используют в качестве исследуемого материала в разведении 1:4. Исследуемые сыворотки не разводят.

Приготовление реагентов осуществляют согласно прописи для каждой конкретной тест-системы.

Проведение иммуноферментного анализа заключается в последовательном внесении контрольных и опытных образцов в лунки планшета. Необходимо проводить внесение образцов достаточно быстро, в течение 5-10 мин, так как при более длительном внесении образцов в лунки планшета время инкубации первого и последнего образцов значительно отличаются, что может повлиять на оценку результатов.

Краткая схема ИФА (использовать только после тщательного ознакомления с инструкцией).

Внести: по 0,1 мл в 2 лунки К+, по 0,1 мл в 2 лунки К-, по 0,1 мл испытуемого образца. Планшет инкубировать 1,0-1,5 ч при 37°C.

Промыть: 3 раза по 2 мин фосфатно-солевым раствором с добавлением твина-20.

Внести: по 0,1 мл раствора конъюгата в фосфатном буфере с твином-20, планшет под крышкой инкубировать 1,0-1,5 ч при 37°C.

Промыть: как указано выше.

Внести: субстратно-индикаторный раствор.

Измерить: оптическую плотность раствора или оценить результат визуально.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. *Ада Г., Рамсей А.* Вакцины, вакцинация и иммунный ответ / Пер. с англ. М.: Медицина, 2002. 344 с.
2. *Бактерийные, вирусные и сывороточные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционные режимы поликлиник* / под редакцией Озерецковского Н.А., Останина Г.И. СПб.: Фолиант, 1998. 512 с.
3. *Воробьев А.В., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М.* Микробиология: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2003. 336с.
4. *Медуницын Н.В.* Вакцинология. М., Триада-Х, 1999. 272с.
5. *Основные иммунобиологические препараты для профилактики и лечения инфекционных заболеваний человека* / Под ред. проф. Ю.В. Федорова. Томск, 1996. 126 с.
6. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология / Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 581 с.

Дополнительная:

1. *Беляков В.Д., Яфаев Р.Х.* Эпидемиология. М.: Медицина, 1989. 416 с.
2. *Виестур У.Э., Шмите И.А., Жилевич А.В.* Биотехнология: Биологические агенты, технология, аппаратура. Рига: Зинатне, 1987. 263с.
3. *Ершов Ф.И.* Антивирусные препараты. М.: Медицина, 1998. 192 с.
4. *Игнатов П.Е.* Иммуитет и инфекция. М.: Время, 2002. 352 с.
5. *Иммунопрофилактика инфекционных болезней* / Под ред. Г.Н. Чистенко. Минск, 2002. 500 с.
6. *Плейфер Дж., Чейн Б.М.* Наглядная иммунология. 7-е изд. / Перевод с англ. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 96 с.
7. *Супотницкий М.В.* Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М.: Вузовская книга, 2000. 376 с.
8. *Тайц Б.М., Рахманова А.Г.* Вакцинопрофилактика. 3-е изд. СПб.: Питер, 2001. 480 с.
9. *Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М.* Вакцинопрофилактика. М.: Медицинская газета, 1995. 192 с.
10. *Фролов А.Ф., Шевченко Л.Ф., Ширококов В.П.* Практическая вирусология. Киев: Здоровья, 1989. 352 с.
11. *Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М.: Медицина, 2000. 432 с.
12. *Черкасский Б.Л.* Инфекционные и паразитарные болезни человека. М.: Медицинская газета, 1994. 618 с.
13. *Ющук Н.Д., Жогова М.А., Бушуева В.В., Колесова.* Эпидемиология. М.: Медицина, 1993. 336 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ТЕ ППД-Л** – 2 туберкулиновые единицы очищенного туберкулина в стандартном разведении
- 5-АСК** – 5-аминосалициловая кислота
- АЕ** – антитоксические единицы
- АЗКОЦ** – антителзависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность
- АКДС-вакцина** – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
- АПК** – антигенпредставляющая клетка
- АФК** – активные формы кислорода
- БИ** – безыгольный инъектор
- БЦЖ, BCG** – вакцина штамма А. Кальметта и Ш. Герена, *Bacille Calmette Guerin*
- ВКЭ** – вирус клещевого энцефалита
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ВЭВ, HEV** – высокоэндоthelialные вены, *high endothelial venus*
- ГКГС** – главный комплекс гистосовместимости
- ГМ-КСФ, GM-CSF** – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ЕС** – единицы связывания
- ЖКСВ** – живая комбинированная сыпно-тифозная вакцина
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИД₅₀** – иммунизирующая доза, при которой погибает 50% иммунизированных животных
- ИДК** – интердигитатная дендритная клетка
- иРНК** – информационная РНК
- ИФА** – иммуноферментный анализ
- ЛПС** – липополисахарид
- ЛФ** – единица флокуляции, предложенная микробиологом Леффлером
- МЕ** – международная единица
- МИДЭ** – минимальная инфицирующая доза для куриных эмбрионов
- МИЕ** международная иммунизирующая единица
- ОЕ** – оптическая единица
- ОКИ** – острая кишечная инфекция
- ОП** – оптическая плотность
- ПА** – протективный антиген
- ПШИ** – протектор противoinфекционный
- ПСС** – противостолбнячная сыворотка
- ПСЧИ** – противостолбнячный человеческий иммуноглобулин

РПГА – реакция погашения гемагглютинации
РПИ – расширенная программа иммунизации
РРК – раствор для разведения конъюгата
РРС – раствор для разведения сывороток
РСК – реакция связывания комплемента
СКК – стволовая кроветворная клетка
Td-антиген – Т-зависимый антиген
Ti-антиген – Т-независимый антиген
ТМБ – тетраметилбензидин
Тс-лимфоцит – Т-лимфоцит, обладающий цитотоксическим действием на клетки-мишени, Т-киллер
Th – Т-лимфоцит, относящийся к регуляторным, Т-хелпер
ТФР- β , TGF- β – трансформирующий фактор роста β , transforming growth factor
ТЦД₅₀ – 50%-я тканевая цитотоксическая доза
ФДК – фолликулярная дендритная клетка
ФНО, TNF – фактор некроза опухоли
ФСБ-Т-25 – фосфатно-солевой буферный раствор с твином-25
ХИБ – Haemophilus influenzae типа b
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦФР – цитратно-фосфатный буферный раствор
BCR – B-cell receptor (В-клеточный рецептор)
CD – cluster of definition (designation, differentiation) (антигены кластеров дифференцировки клеток)
Dlm – dosis letalis minima (минимальная смертельная (летальная) доза)
FasL – Fas-лиганд
HbsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HLA – human leucocyte antigens (антигены лейкоцитов человека)
IFN – interferon (интерферон)
Ig – иммуноглобулин
IL – interleukin (интерлейкин)
МНС – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
НК – natural (normal) killers (натуральные (нормальные) клетки-киллеры)
OPSI – overwhelming post-splenectomy infections (фатальные постсплен-эктомические инфекции)

PNU – protein nitrogen unit (единица белкового азота, выражающая концентрацию белкового азота в аллергенах, равна 0,00001 мг белкового азота)

R – рецептор

sILR – soluble interleukin receptor (растворимый рецептор интерлейкина)

TCR – T-cell receptor (Т-клеточный рецептор)