

аттенуированный вирус (живые вакцины), или субъединицу патогена (HBsAg), или модифицированный продукт токсина (анатоксины) и т. д., позволяет сформировать селективную защиту против патогена и, следовательно, предотвратить возникновение заболевания.

Для практической реализации расширенного календаря прививок имеет значение хорошо известный факт, что побочные эффекты и осложнения на введение комбинированных многокомпонентных вакцин не суммируются, т. е. бывают такими же, как если бы вводилась моновакцина и, следовательно, все вакцины календаря прививок, положенные по возрасту, могут вводиться одновременно, разумеется разными шприцами и в разные участки тела.

Расширенный календарь профилактических прививок в будущем, несомненно, приведет к улучшению здоровья и качества жизни.

Что же касается настоящего Национального календаря, к его достоинствам можно отнести то, что отечественные вакцины уже сегодня позволяют решить проблему ликвидации полиомиелита, кори, эпидемического паротита, дифтерии, столбняка, гепатита В.

Среди недостатков можно выделить следующие: в календаре нет вакцин против ветряной оспы, ротавирусной инфекции, гемофильной типа В инфекции, менингококковой инфекции, гепатита А, гриппа, пневмококковой инфекции; недостаточно настойчиво реализуется программа вакцинации против краснухи и гепатита В; отсутствует вторая ревакцинация против коклюша в возрасте 6 лет; вакцинация против туберкулеза недостаточно эффективна из-за низкой иммуногенности вакцины БЦЖ; недостаточно используются комбинированные вакцины.

ВАКЦИНЫ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Н. В. МЕДУНИЦЫН

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НИИ СТАНДАРТИЗАЦИИ

И КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИМ. Л. А. ТАРАСЕВИЧА, МОСКВА

Необходимость применения вакцин для лечения инфекционных заболеваний продиктована недостаточной эффективностью антибактериальной терапии и частым формированием лекарственной устойчивости у возбудителей. Мероприятия по предотвращению и лечению хронических инфекций должны быть направлены на устранение этиологического фактора (возбудителя заболевания) и повышение иммунологической активности макроорганизма. Лечебные вакцины направлены на стимуляцию иммунной системы, усиление специфических и неспецифических факторов иммунитета, способных подавлять размножение микроорганизмов, нейтрализовать и элиминировать токсические продукты. Лечебные вакцины применяются при длительном торпидном течении инфекции, при бактерио- и вирусносительстве в случаях безуспешной антибиотикотерапии.

Факторами, способствующими возникновению хронических форм инфекционных заболеваний, могут быть: мутация микроорганизмов, появление антибиотикоустойчивых штаммов благодаря естественному отбору с последующей передачей их свойств новому поколению путем репликации или конъюгации при переходе плазмид от одного организма к другому; дрейф антигенов у микроорганизмов вследствие их генетической изменчивости; экранизация поступления антигенов в лимфатические узлы и кровеносную систему; изолированность инфицированной ткани от клеток иммунной системы; слабость антигенных свойств возбудителей, феномен мимикрии; иммунодефицитные состояния и другие виды недостаточности иммунных механизмов защиты.

Переход инфекционного процесса в хроническую форму во многом зависит от недостаточной напряженности гуморального или(и) клеточного иммунитета. Хронические инфекции, защита от которых зависит прежде всего от клеточного иммунитета, часто протекают на фоне достаточно высокого уровня циркули-

рующих антител, которые не обеспечивают защиту и не препятствуют формированию бактерионосительства.

Остановить формирование лекарственной резистентности у микробов невозможно, оно основано на естественном биологическом явлении — мутации генов и селекции микробов с измененными генами. Мутации происходят редко, они появляются примерно у одного из миллиона микробов, однако микробы с лекарственной устойчивостью становятся преобладающими благодаря быстрому их росту. Они передаются окружающим людям, вызывая резистентные формы заболевания. Полностью избежать появления такой резистентности нельзя, однако ее можно значительно ослабить, не допуская неправильного и нерационального использования лекарственных средств.

Механизмы действия лечебных вакцин изучены недостаточно. При хронических инфекциях всегда есть источник поступления антигена. Целесообразность введения вакцин на фоне специфической антигенной перегрузки не всегда поддается обоснованию. Лечебные моновакцины усиливают не только специфический иммунитет. Происходит стимуляция неспецифических факторов иммунитета, наблюдается увеличение числа и нормализация функциональной активности субпопуляций Т-клеток, фагоцитов, повышается уровень общего и специфического иммуноглобулина. Решающими факторами в действиях таких вакцин являются: стимуляция функций вспомогательных клеток (макрофагов, дендритных клеток, клеток Лангерганса и др.), усиление процессов фагоцитоза, процессинга, презентации антигена и секреции цитокинов.

Для лечения хронических форм инфекционных заболеваний, вызванных патогенной флорой, используют лечебные моновакцины, которые по своему составу являются классическими вакцинами, которые применяются для профилактики этих же инфекций. Лечебные вакцины

готовятся из живых (бруцеллезная вакцина, БЦЖ вакцина), инактивированных возбудителей (герпетическая, гонококковая вакцины) или поверхностных антигенов бактериальной клетки. Новая противодифтерийная вакцина «Кодивак» представляет собой не анатоксин, а ультразвуковой дезинтегра́т дифтерийных палочек. Лечебных вакцин немного, возможность и необходимость получения новых лечебных вакцин далеко не исчерпаны.

Важнейшей проблемой практической медицины являются хронические гнойно-воспалительные заболевания, имеющие разнообразные клинические проявления. Большую часть таких инфекционных заболеваний вызывают персистирующие в организме условно-патогенные микроорганизмы. Они играют роль этиологического фактора, однако первостепенное значение при этих инфекциях приобретают местные и общие нарушения функций иммунной системы и недостаточность естественной антиинфекционной резистентности.

Ведущее значение в этиологии этих заболеваний имеют грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia*, *P.aeruginosa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и др.), которые в обычных условиях обитают на коже, слизистой, в кишечнике и дыхательных путях человека. Они являются основными возбудителями сопутствующих заболеваний, возникающих в хирургических, ожоговых, гинекологических и других отделениях клиники. Гнойно-воспалительные заболевания обычно вызываются не одним видом возбудителя. Как правило, из очага воспаления высевается несколько видов микробов, из которых 2—3 обычно являются доминирующими.

Вакцины из условно-патогенных микробов рассчитаны на стимуляцию специфического иммунитета и неспецифической резистентности. Первая часть иммуностимуляции, естественно, обеспечивается специфическими антигенами, присутствующими в вакцинах. Идеальным препаратом для иммунотерапии инфекционных заболеваний является аутовакцина, приготовленная из штаммов возбудителей, выделенных у конкретного пациента. Трудоемкость получения таких вакцин, а главное необходимость проведения многочисленных контролей, для которых требуется большой объем готовой продукции, делает такое производство нерентабельным и препятствует развитию этого направления. Приходится ориентироваться на использование общих антигенов, обеспечивающих развитие специфической устойчивости.

Лечебные вакцины могут повышать устойчивость одновременно к нескольким видам инфекций. Это происходит за счет адьювантного, иммуномодулирующего действия вакцин и за счет существования общих антигенов у многих видов возбудителей, например у *K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *S.aureus*. Энтеропатогенные *E.coli* вызывают диарейный синдром благодаря наличию у них токсина, который имеет перекрестные антигены с токсинами других представителей условно-патогенных энтеробактерий. Во многих случаях применение многокомпонентных вакцин оказывается более эффективным, чем введение моновакцин. В условиях большого разнообразия штаммов условно-патогенных бактерий и постоянной смены их циркуляции применение перекрестно-реагирующих антигенов для лечебных вакцин является перспективным направлением.

Таблица 1. Лечебные препараты из лизатов микроорганизмов, зарегистрированные в Российской Федерации

Название препарата	Страна-изготовитель	Способ применения	Количество штаммов
Бронхомунал	Словения	Капсулы внутрь	8
Бронховаксом	Швейцария	Капсулы внутрь	8
ИРС19	Франция	Аэрозоль	19
Имудон	Франция	Таблетки	14
Рибомунил	Франция	Таблетки	4
Солкоуровак	Швейцария	Для инъекций	5
Солкотриховак	Швейцария	Для инъекций	8

Для промышленного изготовления лечебных вакцин из условно-патогенной флоры применяются живые и убитые микроорганизмы, их лизаты, анатоксины, рибосомальные фракции и белково-полисахаридные комплексы. Полисахарид относится к Т-независимым антигенам, в чистом виде он слабо эффективен у детей, особенно новорожденных, хотя у взрослых дает хороший иммуностимулирующий и лечебный эффект. В составе комплексов полисахарид обеспечивает специфичность препарата, а белковая часть комплекса — его иммуногенность. ЛПС и пептидогликаны, входящие в состав вакцин, обладают выраженной способностью активировать факторы неспецифической устойчивости (макрофаги, систему комплемента, лизоцим, цитокины и пр.)

Особую группу составляют препараты из живых бактерий микрофлоры кишечника, предназначенных для лечения дисбактериозов: бифидобактерин, лактобактерин, колибактерин, препараты из бактерий рода *Bacillus* и комплексные препараты из различных представителей нормофлоры.

За рубежом производится большое количество ассоциированных препаратов для иммунотерапии инфекционных заболеваний. Такие препараты содержат различные комбинации антигенов наиболее распространенных условно-патогенных микроорганизмов: *E.coli*, *H.influenzae*, *K.pneumoniae*, *K.ozanae*, *K.aerogenes*, *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.albicans*, *S.pneumoniae*, *N.catarrhalis* и др.

Как правило, такие препараты содержат комплекс антигенов различных условно-патогенных микробов и могут повышать устойчивость к нескольким видам возбудителей инфекционных болезней одновременно (таблица 1). Лечебный эффект препаратов объясняется присутствием в них специфических, характерных для отдельных штаммов микроорганизмов, антигенов, а также перекрестно-реагирующих антигенов и сильным неспецифическим адьювантным и иммуномодулирующим действием препаратов на неспецифические звенья иммунного ответа.

К низкомолекулярным иммуномодуляторам микробного происхождения относятся продигозан, пирогенал, нуклеинат натрия. Кроме лечебных вакцин и препаратов микробного происхождения, существует огромное количество других видов иммуномодуляторов: цитокинов, препаратов тимуса, костного мозга, естественных и искусственных пептидов, химических и растительных иммуномодуляторов (диуцифон, левализол, пантокрин и др.).

Таблица 2. Специфичность действия препаратов, используемых для иммунотерапии

Препараты для иммунотерапии	Стимуляция иммунного ответа	
	Специфическая	Неспецифическая
Вакцины из патогенной флоры	+++	+
Вакцины из условно-патогенной флоры	++	++
Иммуностимуляторы немикробного происхождения	--	++++

Таблица 3. Поэтапная иммунотерапия

Состояние иммунной системы	Рекомендуемые иммунологические препараты для иммунотерапии
Глубокая иммуносупрессия, недостаточность рецепторного аппарата клеток и способности вырабатывать цитокины	Иммуноглобулины, иммунные сыворотки, препараты, восстанавливающие рецепторный аппарат клеток и обладающие дезинтоксигирующими свойствами, факторы тимуса, костного мозга.
Восстановление рецепторов клеток и способности реагировать на готовые цитокины	Интерлейкины, ФНО, интерфероны и другие цитокины, иммуномодулирующие пептиды.
Восстановление способности клеток вырабатывать цитокины, процессировать и представлять антигены.	Интерфероногены, микробные иммуностимуляторы, лечебные вакцины.

Все группы лечебных вакцин и иммуномодуляторов микробного происхождения обладают определенной долей неспецифического действия. Вакцины, приготовленные на основе патогенной флоры, имеют наиболее выраженную специфичность, а у немикробных иммуномодуляторов (цитокинов, препаратов тимуса, костного мозга, пептидов и др.) ее нет (таблица 2).

Неспецифическая иммунотерапия, широко применяемая в клинической практике, превратилась в острейшую проблему. Почти на каждом научном форуме и в научной печати идут дискуссии о целесообразности, о средствах и путях использования такой терапии. Практическому врачу трудно ориентироваться в океане предлагаемых иммуномодуляторов. Сегодня любая пищевая добавка рекламируется как универсальный иммуностимулятор, как панацея от всех иммунологических нарушений.

Главным критерием тяжести иммунодефицитных состояний, возникающих при различных видах патологии, является клиническая картина основного заболевания. Периодическое исследование иммунного статуса необходимо, однако следует иметь ввиду непостоянство показателей иммунитета и индивидуальные особенности таких показателей. Нецелесообразно вводить два или более иммуномодулятора с одним и тем же механизмом действия. Оправдана разработка комплексных препаратов, составные части которых действуют на разные звенья развития иммунологической защиты. Иммуномодуляторы могут быть использованы в

качестве единственного средства лечения, их необходимо назначать на ранних стадиях иммунологических нарушений. Они могут быть назначены больным независимо от того, есть ли у них признаки нарушения иммунного статуса. Снижение какого-либо показателя иммунитета не является обязательным показанием к назначению иммуномодулятора. Естественно, на эффективность действия препаратов влияют свойства препарата, дозы, схемы его введения, а также характер патологии (ее локализация, тяжесть течения и пр.).

Крайне важно, чтобы каждый препарат, обладающий иммуностропным действием, прошел государственные контролируемые испытания при конкретных видах патологии, указанных в инструкции по его применению. Для выбора наиболее безопасных и эффективных препаратов следует проводить исследования по сравнительному изучению иммуномодуляторов, имеющих сходные или разные механизмы действия на иммунную систему. Необходимо строго регламентировать применение иммуностропных препаратов. В подавляющем большинстве случаев правильно проведенная антибиотикотерапия и мероприятия по дезинтоксикации организма приводят к усилению функций иммунной системы и выздоровлению без применения каких-либо сильно действующих иммуномодулирующих средств.

Можно предложить следующую схему поэтапной иммунотерапии для восстановления функции иммунной системы (таблица 3). В тяжелых случаях приобретенного иммунодефицита, когда имеется недостаточность рецепторного аппарата клеток, когда иммунная система не отвечает на антигены и даже на готовые цитокины, необходима срочная помощь в виде пассивной формы иммунотерапии: применение иммунных сывороток и иммуноглобулинов, введение препаратов типа «фактора переноса», восстанавливающих рецепторный аппарат клеток, и препаратов с дезинтоксигирующими свойствами. Такая форма терапии может проводиться на фоне медикаментозного, в том числе антибактериального лечения. После восстановления рецепторов клеток можно принимать различные виды цитокинов, а после восстановления способности клеток вырабатывать медиаторы иммунного ответа — препараты, рассчитанные на активное участие самого организма в формировании иммунитета.

Естественно, деление процесса восстановления функции иммунной системы на отдельные стадии весьма условное. Все препараты, рекомендованные для первых стадий иммунотерапии, могут приниматься в последующие сроки. Однако, нецелесообразно, а иногда опасно принимать «сильные» иммуностимуляторы, например, микробные препараты, в фазу иммунологического паралича.

Таким образом, в настоящее время значительным достижением в лечении инфекционных заболеваний является использование лекарственных вакцин, особенность которых состоит в том, что наряду с этиотропным действием на микроорганизм, способностью нейтрализовать и элиминировать токсические продукты, лечебные вакцины воздействуют на макроорганизм, стимулируя иммунную систему и усиливая специфические и неспецифические факторы иммунитета. Механизм действия лечебных вакцин изучен еще недостаточно, что требует дальнейших углубленных исследований.