

Вакцинация и здоровье человека

О. В. ШАМШЕВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Вакцинопрофилактика имеет решающее значение в сохранении здоровья нации. Достигнуты выдающиеся успехи в борьбе с детскими инфекциями. В статье показаны перспективы использования метода вакцинации, в том числе для лечения и профилактики дисбиотических нарушений, иммунодефицитных состояний, хронизации процесса, форсификации иммунного ответа. Описана тактика вакцинации различных групп населения.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, иммунореабилитация, качество жизни

Vaccination and Human Health

O. V. Shamsheva

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Vaccination is crucial in maintaining the health of the nation. Achieved outstanding successes in the fight against childhood infections. The article shows the prospects of using the method of vaccination including the treatment and prevention of dysbiotic disorders, for the treatment and prevention of immune disorders, the chronicity of the process, increase of immune response. Described tactic vaccination of various population groups.

Keywords: vaccinal prevention, immunorehabilitation, quality of life

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ МЗ РФ; 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

Shamsheva Olga — Ph.D., professor, head of the department of infectious diseases in children pediatric faculty Russian National Research Medical University Health Ministry of the Russian Federation; Russian Federation, 119049, Moscow, 4th Dobryninsky per., 1; (499) 236-25-51; ch-infection@mail.ru

УДК 616-036.22:615.371

В последние годы вопросы вакцинологии выросли в глобальную медико-социальную проблему. По данным ВОЗ, вакцины уже сегодня ежегодно спасают жизнь 3 млн детей. А с помощью новых вакцин, которые будут разработаны в ближайшие 5—15 лет, можно будет предотвратить гибель еще 8 млн детей в год.

Число инфекций, против которых удается создать вакцины, постоянно растет. В течение 30 лет оно увеличилось в 2 раза. Приходит осознание того, что на пути вакцинации будет успешно решаться проблема вторичных иммунодефицитных состояний, аллергии, хронических инфекций, лечения и профилактики онкологических заболеваний. Вместе с тем на фоне достигнутых впечатляющих успехов произошел заметный рост заболеваний, обусловленных условно-патогенной флорой, что принято объяснять увеличением числа иммунокомпрометированных лиц в связи с изменившейся экологической средой, ростом числа заболеваний иммунной системы. Возбудителями этих заболеваний выступают патогенные стрептококки, стафилококки, клебсиеллы, кишечная палочка, протей и другие. Обычно они локализируются в дыхательных путях и прилегающих к ним ЛОР-органах. Частые заболевания дыхательных путей способствуют формированию хронической бронхолегочной патологии, становятся причиной хронических гайморитов, тонзиллитов, отитов; формируют аллергическую патологию, могут способствовать задержке физического и психомоторного развития. Методы неспецифической профилактики (ограничение контактов, оздоровительные мероприятия по индивидуальной программе и др.) малоэффективны из-за организационных трудностей, а также легкости передачи инфекционных патогенов, вызывающих заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов. Наиболее перспективными являются препараты с сочетанными свойствами вакцинных и иммуномодулирующих средств, влияющие

как на неспецифические системы защиты, так и «селективно» приводящие к выработке специфического иммунитета против конкретных инфекционных агентов. Данное направление в лечении и профилактике респираторных заболеваний принято называть иммунокоррекцией (или иммунотерапией), которая входит в понятие «иммунореабилитация» [1].

Вакцинация с целью иммунореабилитации. Иммунореабилитация (иммунореабилитология) — направление в медицине, наука, изучающая процессы восстановления функции иммунной системы до физиологической нормы под воздействием комплекса лечебно-профилактических мероприятий для достижения полного выздоровления больного (при остром течении болезни) или стойкой клинико-иммунологической ремиссии при исчезновении или минимализации рецидивов (при хронической форме) [2].

Различают специфическую и неспецифическую иммунотерапию. Неспецифическое воздействие на функцию иммунной системы включает факторы, неспецифичные по отношению к возбудителю (антигену) патологического процесса. Специфическое воздействие обусловлено применением препаратов антигенов (аллергенов) или антител, специфичных к возбудителю (антигену, аллергену) болезни. Иммунотерапия может быть активной и пассивной. Для активной иммунотерапии применяются вакцины, пробиотики, аллергены, различные иммуномодуляторы, для пассивной иммунотерапии — иммуноглобулины, иммунные сыворотки, моноклональные антитела, цитокины, иммунокомпетентные клетки (табл. 1). Могут быть использованы одновременно разные средства специфического и неспецифического воздействия на иммунную систему и различные способы их применения.

В арсенале средств специфической и неспецифической стимуляции иммунной системы имеется большое ко-

Таблица 1. Средства для специфической и неспецифической иммунореабилитации

Средства иммунореабилитации			
Для создания активного иммунитета		Для создания пассивного иммунитета	
Специфические	Неспецифические	Специфические	Неспецифические
Лечебные вакцины против патогенных микроорганизмов. Корпускулярные лечебные вакцины из условно-патогенных микробов. Лечебные препараты из микробных лизатов. Аллергены. Онковакцины. Другие антигены.	Цельноклеточные микробные стимуляторы. Низкомолекулярные иммуностимуляторы микробного происхождения. Иммуномодуляторы немикробного происхождения (синтетические, растительные и пр.) Пробиотики. Индукторы цитокинов. Интерфероногены. Нетрадиционные средства профилактики и терапии.	Антитела. Нормальные иммуноглобулины (специфический компонент). Специфические иммуноглобулины. Иммунные сыворотки. Моноклональные антитела. Клеточные рецепторы. Дендритные клетки и лимфоциты специфического действия.	Нормальные иммуноглобулины (неспецифический компонент) и другие дериваты крови. Цитокины. Пептиды тимуса, костного мозга и их синтетические аналоги. Фактор переноса. Клетки эмбриональной печени, клетки крови, стволовые клетки.

личество лечебных вакцин и других иммунобиологических препаратов, с помощью которых можно проводить эффективную иммунореабилитацию. Иммуотропные препараты могут быть классифицированы на две группы: эндогенные (естественные) препараты, приготовленные из субстанций, присущих самому организму (антитела, цитокины и другие иммунологически активные вещества), и экзогенные препараты, полученные из животного, микробного, растительного или синтетического материала (вакцины, гетерологичные сыворотки, иммуномодуляторы и пр.) [3]. Применение конкретных средств иммунотерапии должно быть хорошо обосновано. Неправильный выбор препарата или схемы его применения может привести к нежелательным эффектам. Например, длительное использование сильных стимуляторов может сопровождаться подавлением иммунитета, появлением аллергии или аутоиммунной патологии, а применение депрессантов — чрезмерным ослаблением иммунитета и появлением или обострением инфекционных заболеваний. Отмечено, что вакцины, приготовленные из условно-патогенной флоры дыхательных путей, могут повышать резистентность к гриппозной инфекции и, наоборот, гриппозные вакцины усиливают устойчивость к неспецифическим заболеваниям легких. Это объясняется, прежде всего, выраженным неспецифическим защитным эффектом, который вызывает любая вакцина. Специфическая профилактика полиомиелита ведет к неспецифической профилактике других энтеровирусных инфекций. Вакцины при одновременном или последовательном их введении оказывают взаимное неспецифическое стимулирующее влияние,

особенно в тех случаях, когда инфекции, против которых они направлены, имеют сходные механизмы развития, а возбудители этих инфекций имеют одни и те же входные ворота и вызывают один и тот же вид иммунитета (гуморальный или клеточный).

Таким образом, все группы лечебных вакцин и иммуномодуляторов 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.) и у средств нетрадиционной иммунотерапии она отсутствует (табл. 2).

В практическом здравоохранении для иммунореабилитации давно применяются классические вакцины (бруцеллезная, гонококковая вакцины, БЦЖ-вакцина и пр.). Кроме того, на рынке появилось огромное количество лечебных вакцин и иммуномодуляторов, состоящих из условно-патогенных микроорганизмов или их лизатов (ВП-4, ИРС-19, рибомунил, бронхомунал, имудон, солкоуровак и др.). Такие препараты содержат антигены из многочисленных штаммов и имеют самые разнообразные лекарственные формы (таблетки, капсулы, аэрозоль, мази, свечи и пр.). Отдельную нишу занимают пробиотики и пробиотические продукты, основная цель которых лечение заболеваний, связанных с изменением микрофлоры, коррекция дисбактериоза кишечника, иммуномодулирующее действие и оказание позитивных влияний на местный и системный иммунитет, повышение антиинфекционной защиты.

Таблица 2. Препараты для иммунотерапии со специфической и неспецифической стимуляцией иммунного ответа

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

В области пассивной иммунореабилитации по-прежнему широко применяются нормальные, специфические иммуноглобулины и иммунные сыворотки. Вместе с тем разрабатываются и внедряются в практику новые препараты: моноклональные, гуманизированные, химерные антитела, рекомбинантные и мутантные цитокины, антитела к цитокинам и клеточным рецепторам для цитокинов, эндогенные иммунорегуляторные пептиды (препараты тимуса, костного мозга и пр.) и синтетические иммунорегуляторы (полиоксидоний, липоид, имунофан и др.). Последние используются в качестве иммуноадьювантов при вакцинации.

Принципы и тактика проведения иммунотерапии, особенно неспецифической, превратились в острейшую проблему. Практическому врачу трудно ориентироваться в «океане» предлагаемых иммуномодуляторов. Сегодня любая пищевая добавка рекламируется как «универсальный» иммуностимулятор, как панацея от всех иммунологических нарушений.

У каждого иммуномодулятора могут быть свои механизмы воздействия на иммунную систему, они могут влиять на разные стадии и разные звенья иммунного ответа. Несмотря на то, что представленные нами ниже средства иммунореабилитации обладают как специфическим, так и неспецифическим воздействием на иммунную систему, все они вызывают сбалансированный иммунный ответ путем его стимуляции.

Вакцинация с целью предупреждения дисбиотических нарушений. Разработка принципов иммунотерапии для предупреждения дисбиотических нарушений у детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) является актуальной и до конца нерешенной.

Микрофлора кишечника (микробиоценоз) представляет собой совокупность облигатных микроорганизмов, заселяющих пищеварительный тракт и обеспечивающих как неспецифический микробиологический, так и иммунологический барьер защиты от патогенных микробов и других экзогенных факторов агрессии. Микробиологический барьер обеспечивает колонизационную резистентность, конкуренцию с патогенами за питательные вещества и метаболиты, продукцию бактерицидных субстанций, ингибирующих размножение патогенов и их адгезию на рецепторах эпителиоцитов. К защитным функциям нормофлоры относятся стимуляция и стабилизация целостности эпителия кишечной стенки (цитомукопротекторный эффект), активное участие в дифференциации лимфатических органов ЖКТ и регуляции функции, как местного, так и гуморального иммунитета. Важным для реализации иммуномодулирующей функции микрофлоры является сохранение стабильности качественных и количественных соотношений между разными группами микроорганизмов. Так, например, на фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника и возникает дефицит секреторного иммуноглобулина IgA, который обладает способностью нейтрализовать условно-патогенную микрофлору и сапрофитных микроорганизмов, не затрагивая предста-

вителей нормальной микрофлоры. Установлена обратная связь между проявлениями дисбактериоза кишечника и нарушениями в системе иммунитета, а также между выраженностью клинической симптоматики и интенсивностью и структурой лабораторно подтвержденных нарушений в количественном и качественном составе микрофлоры и иммунном статусе. У больных с тяжелой формой дисбактериоза отмечено снижение концентраций в сыворотке крови IgA и IgG, фагоцитирующей активности лейкоцитов и т.д. [4].

К настоящему времени доказано, что разные штаммы пробиотиков и их компоненты оказывают различный по степени выраженности иммуномодулирующий эффект. Тот факт, что структуры слизистых оболочек ЖКТ и микрофлора, заселяющая эти слизистые, филогенетически являются функциональным единством и частью иммунной системы, объясняет идентичность иммунотерапевтического эффекта пробиотических препаратов в коррекции дисбактериоза кишечника при заболеваниях различного генеза, что свидетельствует о специфическом протективном воздействии микробов — пробиотиков на иммунный ответ. Основную группу препаратов, содержащих пробиотики, составляют живые бактериальные препараты для лечения дисбактериозов. Препараты-пробиотики изготавливают из живых бактерий, являющихся представителями нормальной микрофлоры кишечника человека: кишечной палочки (колибактерин, бификол), бифидобактерий (бифидумбактерин, бифидумбактерин форте, пробифор, бифилиз), лактобактерий (лактобактерин, ацилакт, аципол). В последние годы для лечения дисбактериозов в лечебную практику были внедрены отечественные препараты, изготовленные на основе живых непатогенных антагонистически активных представителей рода *Bacillus*: споробактерин, бактиспорин, биоспорин. Производством препаратов из пробиотиков в России занято более 30 предприятий. При приеме внутрь содержащиеся в препарате живые микроорганизмы быстро заселяют кишечник, способствуя тем самым нормализации биоценоза и восстановлению пищеварительной, обменной и защитной функций желудочно-кишечного тракта. В клинических исследованиях доказано, что лечение острых кишечных инфекций у детей пробиотиками приводит к активации клеточного (повышение показателей спонтанной хемилюминесценции и фагоцитарной активности нейтрофилов) и гуморального (нарастание сывороточных IgG, IgM, IgA) звеньев иммунитета. Наибольшая активация иммунологических показателей отмечается на 21 день после окончания курса лечения; в 81,8% случаев полностью восстанавливается нормальная микрофлора кишечника при лечении бифидумбактерином-форте и в 75% случаев — при лечении бифиформом. Применение лактобактерий GG у детей с ротавирусной инфекцией приводит к уменьшению продолжительности диареи, что связывается с их способностью повышать неспецифический гуморальный иммунитет в острой фазе заболевания (повышение в сыворотке крови IgG, IgM, IgA) [4]. В начальном периоде ОКИ широко используются препараты как спе-

цифического (иммуноглобулины, содержащие готовые антитела к различным возбудителям ОКИ, например комплексный иммуноглобулиновый препарат, КИП), так и неспецифического действия (пентоксил, лизоцим, нуклеинат натрия и др.), стимулирующие выработку антител и механизмы местного иммунитета. В комплексной терапии ОКИ у детей используются рекомбинантные интерфероны (например, виферон в свечах) и препараты с иммуномодулирующим действием (ликопид, циклоферон, кипферон и др.). Механизм их действия заключается в усилении активности естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитарной активности и др., что приводит к элиминации возбудителей, предупреждению рецидивов, затяжного течения и осложнений.

Вакцинация с целью лечения и предупреждения вторичных иммунодефицитных состояний. В лечении детей с хроническими соматическими заболеваниями метод иммунореабилитации занимает особое место, он выделен как самостоятельное направление этиотропной терапии, обеспечивающей наилучшие результаты лечения и профилактики инфекций у ослабленных часто болеющих детей (ЧБД). Основная задача иммунокорректоров — восстановление функций иммунной системы. Разнообразные изменения иммунного статуса могут выявляться при частых респираторных инфекциях, которые являются основанием для назначения иммуномодуляторов. Конкретные причины повышенной заболеваемости, как правило, несложными респираторными инфекциями, в большинстве случаев остаются неясными, поэтому решение о назначении иммуномодулирующих препаратов должно основываться на клинических показаниях. В настоящее время врачами-клиницистами проведено довольно внушительное число исследований, посвященное изучению иммунитета и способов его коррекции у часто болеющих детей. Показано, что частые и длительные ОРЗ наблюдаются у детей с наследственной, врожденной или приобретенной патологией. Важными факторами, влияющими на частоту респираторных заболеваний, являются возраст ребенка, проживание в экологически неблагоприятных районах, осложненное течение перинатального периода, возраст матери старше 35 лет, недоношенность.

Развитие иммунных нарушений или вторичных иммунодефицитов (ВИД) происходит как за счет самого патологического процесса, так и за счет терапии. Причиной иммуносупрессии могут быть и экзогенные факторы, к которым относятся микробные агенты, подавляющие функции иммунных клеток, различные техногенные воздействия, неадекватное питание, действие психоэмоциональных стрессов. Большинство отечественных исследователей продемонстрирована относительная недостаточность специфического иммунного ответа на вакцины календаря профилактических прививок у детей из группы часто болеющих [5]. У них имеет место незрелость или транзиторная дисфункция местного иммунитета некоторых фрагментов клеточного иммунитета и фагоцитоза. В первую очередь для детей данной группы характерна недостаточность мукозоассоциированной иммунной системы,

определяющей выработку секреторных иммуноглобулинов. Практически у всех ЧБД имеется низкая концентрация сывороточного IgA, по сравнению со здоровыми детьми, а в клинически благополучном периоде сохраняются признаки дисфункции клеточного иммунитета в виде снижения Т- и В- лимфоцитов, уменьшение продукции альфа и гамма интерферона и более чем у 80% детей отмечается снижение функциональной активности фагоцитов [6]. У ЧБД имеет место гиперпродукция IgE, а также чаще встречаются положительные кожные пробы к пищевым, реже к дыхательным аллергенам. Такая особенность иммунной системы приводит к преобладанию Th2- иммунного ответа и угнетению Th1, необходимого для выработки антител. К причинам, способствующим формированию группы часто болеющих детей относятся неблагоприятные факторы перинатального периода, такие как недоношенность, внутриутробные инфекции, гипотрофия, анемия, рахит, раннее искусственное вскармливание, перинатальная энцефалопатия. Различные формы диатезов (экссудативно-катаральный, лимфатический) также способствуют частым вирусным и бактериальным инфекциям дыхательных путей. Аллергия, как извращенная реакция на определенные факторы внешней и внутренней среды организма сопровождается иммунными нарушениями. Поэтому дети с респираторными аллергиями и аллергодерматозами чаще подвержены рецидивирующим респираторным инфекциям. Дисбактериозы слизистых, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и иной локализации приводят к изменению иммунологической реактивности организма, в то время как ранняя социализация детей, неблагоприятное эпидемиологическое окружение и плохая экология усугубляют патологический процесс, формируя повышенную чувствительность организма к вирусным и бактериальным инфекциям. Несмотря на вышеперечисленные особенности иммунной системы, у ЧБД с различными хроническими соматическими заболеваниями сохраняется способность к антителообразованию на вакцинные антигены. При этом имеются некоторые особенности в формировании поствакцинального иммунитета, как, например, более поздний старт в индукции защитных титров антител против кори и гепатита В у детей с аллергической патологией, что однако не требует предварительного исследования иммунного статуса. С другой стороны, отклонение некоторых иммунологических параметров у ЧБД может снижать сопротивляемость ребенка к инфекциям и способствовать осложненному течению поствакцинального периода в связи с наложением острого заболевания или обострением хронического. Известно, что достоверно чаще интеркуррентные инфекции развиваются у часто болеющих детей (37,8%) и пациентов с аллергическими заболеваниями (20,9%), чем у здоровых детей (2,1%). Истинные поствакцинальные осложнения составляют всего 9% госпитализаций с диагнозом «поствакцинальная реакция», в большинстве же случаев имеют место интеркуррентные заболевания, не связанные с вакцинацией [7]. Однако осложненное течение поствакцинального процесса мо-

жет вызвать негативное отношение родителей к продолжению вакцинации, что может впоследствии отразиться на здоровье часто болеющего ребенка.

На современном этапе актуальным является поиск схем и методов иммунизации ЧБД с различными хроническими соматическими заболеваниями в декретированные сроки с минимальным риском побочных реакций. Широко обсуждается вопрос о возможности и эффективности вакцинации на фоне иммуномодулирующих препаратов. Известно, например, что гриппозные вакцины, содержащие РНК вируса гриппа, сами по себе являются сильными интерферонгенами. Повышение ИФН после введения вакцины может предотвратить заражение другими респираторными вирусами. Определенную роль играет поликлональная активация иммунной системы и стимуляция механизмов иммунологической памяти в отношении других возбудителей, с которыми ребенок встречался ранее. С другой стороны, наплыв иммуномодулирующих препаратов, предлагаемых отечественной и зарубежной фармакологической индустрией, требует проведения исследований по изучению их влияния на иммунную систему. Перспективным направлением современной терапии подобных инфекций у детей является использование иммунотропных препаратов, в частности индукторов эндогенного интерферона, основное свойство которых — способность вызывать в организме образование собственных (эндогенных) интерферонов. Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности и выраженным иммуномодулирующим эффектом. При их применении синтез эндогенного интерферона (ИФН) сбалансирован, контролируется организмом, что предотвращает ряд побочных эффектов, характерных для некоторых экзогенных интерферонов.

Вакцинация с целью усиления силы иммунного ответа. Одним из перспективных направлений вакцинологии является использование препаратов цитокинов в качестве иммуoadъювантов при вакцинации. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможности стимуляции поствакцинального иммунитета при сочетанном введении вакцин в смеси с различными препаратами цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и пр.) [8]. Было установлено усиление специфического и неспецифического клеточного ответа, повышение уровня вируснейтрализующих антител в сыворотке крови. Наиболее выраженный иммуностимулирующий эффект был выявлен у рекомбинантных цитокинов — фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 β .

Благодаря своему иммуномодулирующему эффекту интерфероны (ИФНы) первого типа, в частности ИФН-альфа, также могут выступать в качестве адъювантов вакцинных препаратов. Иммуномодулирующая активность ИФН-альфа, выражается в способности стимулировать пролиферацию и созревание дендритных клеток, на поверхности которых усиливается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и других костимулирующих молекул, что в свою очередь приводит к активации специфических цитотоксических

(CD8+) Т-лимфоцитов [9]. Все указанные качества являются идеальными для вакцинного адъюванта [10].

Адъювантный эффект усиливается, если применяются комбинации цитокинов. Вероятно, для каждого вида вакцин оптимальными являются свои сочетания цитокинов. Предпринимаются попытки создания генно-инженерных вакцин, в вектор которых дополнительно вводятся гены, ответственные за синтез определенных цитокинов. В этом случае образуются одновременно протективные антигены и цитокины, способствующие формированию иммунитета. Следует учитывать, что некоторые биологические вещества могут содержать примесь цитокинов, если для их производства используются активированные клетки. Например, вирусные вакцины, для получения которых применяются клетки человека или обезьяны, содержат широкий спектр цитокинов, в том числе провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др.). В препаратах естественного интерферона, полученных из лейкоцитов или фибробластов человека, также содержится примесь других цитокинов, которые могут усиливать иммуномодулирующее действие препаратов интерферона. Рекомбинантные цитокины по своей активности отличаются от медиаторов природного происхождения, что выражается в сниженной нежелательной активности, но сохранении или даже усилении специфической активности. Более широкий спектр иммуномодулирующего действия естественного интерферона зависит от высокой степени гликозилирования, которое происходит в процессе естественного синтеза цитокина и от присутствия в препаратах сопутствующих цитокинов, которые образуются из клеток в процессе культивирования с интерферонogenом.

Вакцинация с целью предупреждения хронизации. Необходимость применения вакцин с целью предупреждения хронизации 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. 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 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. В медицинской практике используется большой набор лечебных вакцин, действие которых направлено на лечение и предупреждение хронизации:

■ Моновакцины для лечения хронических инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами:

- живые (БЦЖ-вакцина),
- инактивированные (герпетическая, бруцеллезная, гонококковая) вакцины.

■ Вакцины и иммуностимуляторы из условно-патогенных микроорганизмов:

Корпускулярные:

- убитая стафилококковая вакцина,
- препараты из живых бактерий нормофлоры кишечника (бифидобактерин, лактобактерин, колибактерин, препараты бактерий рода *Bacillus*).

Лизаты и антигены микробов:

- протейная вакцина,
- стафилококковый антифагин,
- комплексные препараты (ВП-4, бронхомунал, бронховаксом, ИРС-19, имудон, солкоуровак, уроваксом, супреум, пастеризан, пастеризан форте и др.).

Рибосомальная фракция (рибомунил).

Анатоксин:

- (стафилококковый анатоксин).

Липополисахариды (продионозан, пирогенал).

Гидролизат дрожжей (нуклеонат натрия).

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

Ведущее значение в этиологии этих заболеваний имеют грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и др.), которые в обычных условиях обитают на коже, слизистой, в кишечнике и дыхательных путях человека. Они являются основными возбудителями сопутствующих заболеваний, возникающих в хирургических, ожоговых, гинекологических и других отделениях клиники. Гнойно-воспалительные заболевания обычно вызываются не одним видом возбудителя. Как правило, из очага воспаления высевается несколько видов микробов, из которых 2–3 вида 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 из-за наличия у них токсина, который имеет перекрестные антигены с токсинами других представителей условно-патогенных энтеробактерий. Во многих случаях применение многокомпонентных вакцин оказывается более эффективным, чем введение моновакцин. В условиях большого разнообразия штаммов условно-патогенных бактерий и постоянной смены их циркуляции применение перекрестно-реагирующих антигенов для лечебных вакцин является перспективным направлением.

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

Форсифицированная вакцинация. Идея форсифицированной вакцинации принадлежит академикам РАН Р.В. Петрову и Р.М. Хаитову (1998). Наибольший успех был достигнут в разработке форсифицированных вакцин, полученных путем конструирования протективных антигенов в составе с иммуномодуляторами, способных вызывать стимуляцию определенных классов специфических иммуноглобулинов, в том числе и у лиц с иммунодефицитными состояниями. С этой точки зрения заслуживают внимания синтетические пептидные иммуномодуляторы последнего поколения, имеющие различные точки приложения и зарекомендовавшие как средства неспецифической иммунотерапии, действие которых основано на способности восстанавливать те или иные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Ярким тому примером является отечественная вакцина Гриппол, наличие в которой высокомолекулярного носителя-иммуностимулятора Полиоксидония, конъюгированного с основными антигенами вируса гриппа, обеспечивает существенное повышение иммуногенности препарата при снижении в 3 раза прививочной дозы антигенов, а также более эффективное формирование иммунологической памяти к антигенам вируса гриппа, стабильность антигенов и полную безопасность при применении. Также перспек-

тивно сочетанное применение иммуномодуляторов и традиционных вакцин, например, против гепатита В, у иммунокомпрометированных лиц, в том числе у детей с онкогематологическими заболеваниями. Наши исследования показали, что включение иммуномодулятора Полиоксидоний в схему вакцинации против гепатита В детей с солидными опухолями приводит к достоверному повышению среднего геометрического титра антител [12]. В настоящее время показано форсифицирующее влияние полиоксидония при сочетанном его введении с вакцинами против гепатита А, АДС-М и др. Среди иммуномодуляторов последнего поколения большой интерес вызывает синтетический пептид Гепон, который активирует иммунную защиту организма через изменение спектра синтезируемых цитокинов. В частности, Гепон индуцирует альфа-, бета- и гамма-интерфероны, активирует нейтрофильные гранулоциты, усиливает синтез антител против антигенов инфекционной природы. В этой связи также привлекают внимание ликолипид, миелопид, точнее его фракция МП-3, многочисленные препараты, полученные из тимуса крупного рогатого скота, и их родоначальник Т-активин. Изучение эффективности пептидного иммуномодулирующего препарата было проведено при совместном его применении с бруцеллезной лечебной вакциной у взрослых, АДС-М-препаратом — у детей с аллергопатологией. Последнее выявило снижение уровня IgE в 2—3 раза по отношению к исходному значению и развитие нормального иммунологического ответа на дифтерийный компонент вакцины. К иммуномодуляторам последнего поколения относится Имунофан, представляющий собой модифицированную структуру естественного гормона иммунитета. Известно, что механизм действия Имунофана связан, с одной стороны, со стимуляцией препаратом образования ИЛ-12 иммунокомпетентными клетками, с другой — с повышением чувствительности лимфоидных клеток к этому лимфокину, что, вероятно, реализуется посредством увеличения плотности соответствующих рецепторов. Имунофан оказывает регулирующее влияние на продукцию медиаторов иммунитета, иммуноглобулинов, обеспечивает восстановление пролиферативной активности лимфоцитов у иммунокомпрометированных лиц и стимулирует синтез антителпродуцирующих клеток [13].

Заключение

Вакцинопрофилактика — самый эффективный способ борьбы с инфекционными заболеваниями.

В результате вакцинопрофилактики практически ликвидированы так называемые детские инфекции.

В разряд управляемых вакцинами вошли такие инфекции, как гемофильная, пневмококковая, пневмония, вирусные гепатиты, вирусные диареи и многие другие.

С помощью вакцинопрофилактики стала рассматриваться проблема предупреждения и лечения раковых заболеваний.

С широким применением вакцинопрофилактики ожидается решение многих социальных проблем, в том числе увеличения продолжительности и повышения качества жизни.

Литература / References:

1. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы // *Терапевтический архив*, 2013; Т. 85, № 11. С. 100—108.
Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. [Immunotherapy of infectious diseases: problems and prospects] // *Therapeutic Archive*, 2013; Т. 85, № 11. P. 100—108. (In Russ.).
2. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *Int. J. Immunorehabil.* 2000. Т. 2, № 1. С. 5—10.
Sepiashvili R.I. [Immunorehabilitologists at the turn of the century] // *Int. J. Immunorehabil.* 2000. Т. 2, № 1. P. 5—10. (In Russ.).
3. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекциях дыхательных путей у детей // *Детские инфекции*, 2007; Т. 6, № 4. С. 68—70.
Karaulov A.V., Kokushkov D.V. [Immunomodulators: classification, principles and practice of respiratory infections in children] // *Children Infections*, 2007; Т. 6, № 4. P. 68—70. (In Russ.).
4. Мазанкова Л.Н., Новокшонов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // *Детские инфекции*, 2007, том 6, № 1. С. 9—12.
Mazankova L.N., Novokshonov A.A., Maikova I.D. [Gut microbiota and immunity] // *Children Infections*, 2007, Volume 6, № 1. P. 9—12. (In Russ.).
5. Использование Рибомунила для повышения эффективности вакцинации против кори у часто болеющих детей / С.М. Харит и др. // *Детские инфекции*. 2004. №2 (7). С. 50—53.
[Using Ribomunyl to improve the effectiveness of vaccination against measles in sickly children] / S.M. Kharith et al. // *Children Infections*. 2004. №2 (7). P. 50—53. (In Russ.).
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Патогенетические основы применения и эффективность Рибомунила у детей // *Вопросы современной педиатрии*. №2, том 1. 2002. С. 19—24.
Korovina N.A., Zaplatnikov A.L. [The pathogenetic basis for the use and effectiveness in children Ribomunyl] // *Current Pediatrics*. №2, Volume 1. 2002, P. 19—24. (In Russ.).
7. Федоров А.М., Таточенко В.К. Поствакцинальные осложнения // *Детские инфекции*. 2004. №2 (7). С. 17—20.
Fedorov A.M., Tatochenko V.K. [Post-vaccination complications] // *Children Infections*. 2004. №2 (7). S. 17—20. (In Russ.).
8. Авдеева Ж.И., Акользина С.Е., Алпатова Н.А. и др. Влияние цитокинов на иммуногенные свойства вакцины против клещевого энцефалита // *Цитокины и воспаление*. 2009. Т. 8. № 2. С. 16—21.
Avdeeva J.I., Akol'zina S.E., Alpatova N.A. et al. [Effect of cytokines on the immunogenic properties of the vaccine against tick-borne encephalitis] // *Cytokines and Inflammation*. Т. 2009. 8. № 2. P. 16—21. (In Russ.).
9. Prchal M., Pilz A., Simma O., Lingnau K. et al. [Type I interferons as mediators of immune adjuvants for T- and B cell-dependent acquired immunity] // *Vaccine*. 2009. Dec 30; 27 (Suppl 6): 17—20.
10. Toporovski R., Morrow M.P., Weiner D.B. [Interferons as potential adjuvants in prophylactic vaccines] // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2010 Oct; 10(10): 1489—500.
11. Скачкова Л.А. Вакцинопрофилактика гепатита В у детей с тяжелой соматической патологией: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2000.
Skachkova L.A. [Hepatitis B Vaccine in children with severe somatic pathology]: Author. Diss. ... Ph.D. — Moscow, 2000. (In Russ.).
12. Шамшева О.В., Осипова М.А., Поляков В.А. Форсифицированная вакцинация против гепатита В у детей со злокачественными опухолями // *Детские инфекции*, 2003, №4, С. 10—13.
Shamsheva O.V., Osipova M.A., Polyakov V.A. [Fortified hepatitis B vaccination in children with malignant tumors] // *Children Infections*, 2003, №4, P. 10—13. (In Russ.).
13. Осипова М.А. Форсифицированная вакцинация против гепатита В детей с солидными злокачественными опухолями на фоне полихимиотерапии: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2007.
Osipova M.A. [Fortified hepatitis B vaccination of children with solid malignant tumors in the background chemotherapy]: Author. Diss. ... Ph.D. — Moscow, 2007. (In Russ.).