**Вакцинация и иммунизация** - процессы, обеспечивающие активную или пассивную биологическую устойчивость организма к определенным инфекционным заболеваниям. Искусственная активная иммунизация — стимуляция иммунной системы путем введения вакцины или анатоксина (обезвреженного бактериального токсина, сохраняющего свои антигенные свойства); при искусственной пассивной иммунизации в организм вводят уже готовые антитела — иммуноглобулины. Естественная активная иммунизация организма происходит в результате его инфицирования, а естественная пассивная иммунизация — при переносе материнских антител в плод через плаценту или в организм новорожденного с молозивом. В результате искусственной иммунизации вырабатывается высокоспецифичный иммунитет, т. е. вакцина, анатоксин или готовые антитела дают организму частичную или полную устойчивость к данному заболеванию. Вакцины и анатоксины длительно защищают организм, иногда до конца жизни. Готовые антитела обеспечивают лишь временную защиту; в случае повторной инфекции их нужно вводить снова.

Впервые вакцинацию (прививки) стали практиковать для борьбы с оспой — заболеванием, которое свирепствовало многие века, унося несчетное число жизней. Было замечено, что у людей, переболевших оспой, вырабатывался иммунитет, т. е. они не заболевали повторно. Поэтому первые оспенные вакцинации населения осуществлялись путем введение (инокуляции) небольшого количества жидкости из пузырьков на коже больных. Подобные прививки проводились в Китае, Турции и Европе. В 1717 по инициативе Мэри Монтегю, жены английского посла в Турции, подобная практика была введена в Англии. Во время эпидемии оспы в Новой Англии Джордж Вашингтон приказал провести вакцинацию своей армии. Как правило, у вакцинированных возникала оспа в легкой форме, однако бывали случаи, когда после прививки люди тяжело болели и умирали.

Поворотный момент в истории вакцинации связан с именем английского врача Э. Дженнера (1749-1823), который первым заметил, что заражение коровьей оспой предохраняет от воистину страшной болезни — натуральной оспы. Дженнер привил восьмилетнему мальчику жидкость из пузырьков на руке доярки, и мальчик приобрел иммунитет к натуральной оспе. После успешной и массовой проверки этого метода иммунизация как средство борьбы с инфекционными заболеваниями стала распространяться повсеместно. Благодаря широкой кампании, проведенной под эгидой Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время оспа практически исчезла с нашей планеты.

Успехи иммунологии позволили ввести в медицинскую практику прививки против многих детских болезней — коклюша, полиомиелита, кори, свинки, краснухи и гриппа В (главной причины менингита в детском возрасте). Однако поскольку в менее развитых странах детская смертность определяется главным образом инфекционными заболеваниями, ученые стремятся разработать новые вакцины, которые при однократном введении могли бы оградить ребенка сразу от нескольких возбудителей болезней. Уже получены иммуноглобулины, способные быстро защитить организм от змеиных укусов, столбняка, ботулизма и дифтерии.

В настоящее время в США имеется более 40 различных вакцин, анатоксинов и иммуноглобулинов, которые разрешено использовать для иммунизации. Особое внимание ученых привлекает проблема создания вакцин для борьбы с вирусными заболеваниями, так как большинство вирусных инфекций не поддается лечению химиотерапевтическими средствами. В частности, иммунологи пытаются разработать вакцину против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) — возбудителя СПИДа.

**Пассивная иммунизация** - введение антител к каким-либо антигенам. С помощью пассивной иммунизации можно создать только временный иммунитет продолжительностью 1-6 нед. Хотя пассивная иммунизация вызывает кратковременное повышение устойчивости к возбудителю, ее действие проявляется немедленно. Повторная пассивная иммунизация не усиливает иммунитет и часто сопровождается осложнениями. Ее обычно проводят после контакта с возбудителем и при невозможности активной иммунизации.

К пассивной иммунизации прибегают для создания временного иммунитета после контакта с возбудителем инфекции в тех случаях, когда активная иммунизация по тем или иным причинам не проводится заранее (например, против цитомегаловируса , против бешенства).

Пассивную иммунизацию применяют также для лечения заболеваний, вызванных бактериальными токсинами (в частности, дифтерии ), укусов ядовитых змей, укусов пауков и для специфической (анти-Rh0(D)-иммуноглобулин) и неспецифической (антилимфоцитарный иммуноглобулин) иммуносупрессии.

Для пассивной иммунизации пользуются тремя видами препаратов:

- нормальными человеческими иммуноглобулинами (устаревшее название - гаммаглобулин ) для в/м или в/в введения;

- специфическими человеческими иммуноглобулинами с высоким содержанием антител против определенных возбудителей (например, против вируса гепатита В или против вируса varicella-zoster );

- специфическими сыворотками, в том числе антитоксическими, полученными от иммунизированных животных.

**Пассивная иммунизация**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Заболевание | | Препарат выбора | Мишень для защиты и методика введения | | Примечание | |
| ПОСТКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА | | | | | | |
| Гепатит А | | Иммуноглобулин человеческий сывороточный | Контакты в дневном профилактории, бытовые в заключении, 0,02 мл/кг внутримышечно | | До 0,06 мл/кг внутримышечно для профилактики при путешествии за границу | |
| Гепатит В | | Человеческий иммуноглобулин гепатита В (HBIG) | 1. Дети от HBsAg (+) матерей, 0,5 мл внутримышечно; 2. Чрескожный или сексуальный контакт с больным гепатитом В, 0,06 мл/кг внутримышечно | | HBIG обычно вводят с соответствующими вакцинами против гепатита В | |
| Ветряная оспа | | Иммуноглобулин против ветряной оспы и опоясывающего лишая (VZIG) | 1. Контактные дети с высоким риском тяжелого течения инфекции. 2. Контактные взрослые со слабым иммунитетом, 125 ЕД/10кг внутримышечно (от 125 до 625 ЕД) | |  | |
| Столбняк | | Человеческий столбнячный иммуноглобулин (TIG) | Ранения (кроме чистых минимальных ран) без четкого анамнеза о проведении полноценной иммунизации, 500-3000 ЕД внутримышечно, частью вакцины инфильтрировать ткани вокруг раны | | Обычно также вводят столбнячно-дифтерийный анатоксин | |
| Бешенство | | Человеческий антирабический иммуноглобулин (HRIG) | Лицам с серьезным подозрением на контакт с возможно бешеным животным. Лицам, иммунизированным в полном объеме против бешенства, вводят не HRIG, а лишь 2 дозы антирабической вакцины в дни 0-й и 3-й 20 ИЕ/кг, половиной инфильтрируют ткани вокруг раны, остальное - внутримышечно | | Вводят максимально рано с последующим 5-кратным введением антирабической вакцины в дни 0-й, 3-й, 7-й, 14-й и 28-й | |
| Корь | | Человеческий сывороточный иммуноглобулин | Восприимчивым лицам при бытовом и ином контакте, в течение 6 сут со времени контакта, | | Лечение заболевания | |
| Краснуха | Человеческий сывороточный иммуноглобулин | | | в особенности при иммуносупрессии у больного (включая больных ВИЧ-инфекцией) и детей; 0,25 мл/кг внутримышечно Беременным женщинам, контактным на ранних этапах беременности, если ее прерывание нежелательно; 0,55 мл/кг внутримышечно. Плановую вакцинацию против кори откладывают на 3 мес после введения иммуноглобулина | | Пассивная иммунизация не гарантирует защиты плода |
| ЛЕЧЕНИЕ УСТАНОВЛЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ | | | | | | |
| Ботулизм | Лошадиный трехвалентный антитоксин\* | | | Больным ботулизмом пищевого или раневого происхождения | | Не использовать в лечении ботулизма у детей |
| Дифтерия | Лошадиный дифтерийный антитоксин | | | Больным с клиническим диагнозом дифтерии | | Возможно неэффективен при кожной форме дифтерии |
| Столбняк | Человеческий столбнячный иммуноглобулин (TIG) | | | Больным с клиническим диагнозом столбняка | |  |

\* Для данного препарата необходимо провести пробу на чувствительность и при необходимости провести десенсибилизацию. С модификацией из Finn A., Plotkin S.A.: РВБХ-13.

**Сыворотки иммунные** - препараты из крови животных и человека, содержащие антитела против возбудителей инфекционных заболеваний или продуктов их жизнедеятельности. Применяются для серодиагностики, серопрофилактики и серотерапии. В процессе приготовления С. и. сыворотка крови иммунизированных определёнными антигенами животных или людей (доноров) либо переболевших подвергается различной, в зависимости от типа и назначения С. и., обработке: очистке, при которой удаляются балластные вещества и выделяются активные, прежде всего глобулиновые, фракции белков; концентрации.

Введение человеку иммунной сыворотки из крови животных может сопровождаться осложнениями (сывороточная болезнь, анафилактический шок). Концентрированные иммунные сыворотки — гамма-глобулины (правильнее — иммуноглобулины, так как в них сохраняются различные глобулиновые фракции) из крови человека — практически не вызывают этих осложнений и медленнее выводятся из организма. В зависимости от назначения различают лечебно-профилактические и диагностические иммунные сыворотки. Лечебно-профилактические иммунные сыворотки подразделяют на антитоксические — против ядовитых продуктов жизнедеятельности микробов (например, противостолбнячная, противодифтерийная, противогангренозная) и против последствий укуса ядовитых змей и насекомых; антибактериальные — воздействующие на микроорганизм (противосибиреязвенный гамма-глобулин) и антивирусные (например, противокоревой, антирабический, противогриппозный гамма-глобулины). Диагностические иммунные сыворотки готовят, применяя различные антигены в зависимости от характера реакции, для которой они используются. Их применяют для идентификации возбудителей инфекционных болезней, а также в экспериментальных исследованиях и др.

Поскольку **риск осложнений** при использовании иммунных сывороток, в том числе противоядных и антитоксических, очень высок, они применяются только в тех случаях, когда отсутствуют соответствующие специфические иммуноглобулины. Иммунные сыворотки вызывают местные и системные аллергические реакции (развиваются через 7-10 дней после введения чужеродной сыворотки. В основе патогенеза - отложение иммунных комплексов (антиген-антитело) в сосудах различных органов и тканей) и сывороточную болезнь. **Сывороточная болезнь** развивается приблизительно у 20% реципиентов иммунных сывороток, полученных от лошадей, через 1-3 нед после введения. Ее риск особенно высок при назначении иммунных сывороток в высоких дозах. Предварительное иммунологическое исследование неинформативно. Сывороточная болезнь обусловлена отложением комплексов лекарственное средство-антитело в эндотелии. При этом происходят активация комплемента, местная выработка хемотаксических факторов и воспалительная реакция в месте отложения комплекса. В результате возникают артралгия, крапивница, увеличение лимфоузлов, гломерулонефрит и церебрит.

Побочные реакции наблюдаются преимущественно при использовании иммунных сывороток и гамма-глобулинов, изготовленных из крови иммунизированных животных. Они обусловлены в основном формированием в организме больных иммунных реакций к антигенам чужеродного белка и проявляются анафилактическим шоком или сывороточной болезнью.

Анафилактический шок связан со способностью антигенов белков животных индуцировать синтез IgE. В этих случаях через несколько секунд - минут после введения препарата (противодифтерийной, противоботулинической и других сывороток, противолептоспирозного и др. гамма-глобулинов из крови животных) он вызывает иммунную реакцию, сопровождающуюся внезапным развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности, способной вызвать гибель больного.

Наряду с отмеченным, гетерологичные сыворотки обусловливают выработку в организме больных противосывороточных антител классов IgA, IgM, IgG. Последние способны взаимодействовать с молекулами применяемого чужеродного белка, образовывать иммунные комплексы антиген—антитело. Особенно много их образуется при продолжительном введении иммунных сывороток. В этих случаях происходит поражение иммунными комплексами капилляров, лимфатических сосудов, синовиальных оболочек, а также тканей внутренних органов. Клинический синдромокомплекс этого состояния называется сывороточной болезнью.

Сывороточная болезнь развивается через 7—12 сут с момента начала серотерапии и характеризуется лихорадкой, полиаденитом, уртикарной, эритематозной или другого характера сопровождающейся зудом экзантемой, артралгическим, невралгическим, гепатолиенальным синдромами, тахикардией, лейкопенией, относительным лимфоцитозом, тромбоцитопенией, повышением СОЭ и другими изменениями.

Для предупреждения и снижения тяжести сывороточной болезни применяют Н1-блокаторы. H1- и H2-блокаторы угнетают действие гистамина, блокируя его связывание с рецепторами. Начало изучения этих препаратов было положено в конце 30-х гг., а в 40-х гг. они стали применяться для лечения разных заболеваний. Н1-блокаторы - препараты, традиционно применяемые при аллергических заболеваниях. Н2-блокаторы обычно используются для лечения язвенной болезни, поскольку угнетают секрецию соляной кислоты, и иногда применяются при хронической крапивнице.

Иммунные сыворотки **применяются** только по абсолютным показаниям.

Обязательно уточняют, назначались ли иммунные сыворотки раньше, и не было ли на них реакций. Особую осторожность следует соблюдать при сенсибилизации к лошадиным эпидермальным аллергенам. Даже в отсутствие реакций на иммунные сыворотки в анамнезе их вводят только после проведения кожных проб.

Сначала проводят пунктационную пробу. Иммунную сыворотку разводят физиологическим раствором в соотношении 1:100. Реакцию оценивают через 20 мин. Если она отрицательна, внутрикожно вводят 0,02 мл сыворотки в разведении 1:1000. При отрицательной реакции пробу повторяют с сывороткой в разведении 1:100. Реакцию оценивают через 30 мин.

Если внутрикожная проба отрицательна, вводят гетерологичную сыворотку в/м. Даже при отрицательных кожных пробах соблюдают все меры предосторожности. При положительной кожной пробе проводят десенсибилизацию.

Если иммунную сыворотку необходимо ввести в/в, сначала медленно вводят пробную дозу - 0,5 мл сыворотки в 10 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы - и наблюдают за больным в течение 30 мин. В отсутствие реакции вводят сыворотку в разведении 1:20, со скоростью не более 1 мл/мин. Соблюдают профилактику анафилактических реакций.

Следует помнить, что иммунные сыворотки часто вызывают пирогенные реакции.

При системных реакциях на иммунные сыворотки в анамнезе или положительных кожных пробах показана **десенсибилизация**:

- Под рукой должны быть средства для лечения анафилактических реакций.

- Единой схемы десенсибилизации не существует. Можно руководствоваться рекомендациями Американской академии педиатрии (Report of the Committee of Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1994. Pp. 46-49).

- Если во время десенсибилизации развивается аллергическая реакция, а иммунная сыворотка абсолютно показана, рекомендуется следующее. Вводят адреналин, 0,3-0,5 мл раствора 1:1000 в/м, детям 0,01 мл/кг в/м, и другие препараты, используемые для лечения анафилактических реакций. Наблюдают за больным в течение 15-30 мин. В отсутствие ухудшения вводят сыворотку в максимальной дозе, не вызывающей аллергическую реакцию, после чего дозу осторожно повышают.

- Профилактическое назначение Н1-блокаторов и кортикостероидов снижает риск анафилактической реакции. За 2 ч до введения очередной десенсибилизирующей дозы сыворотки назначают метилпреднизолон , 1-2 мг/кг в/в, и дифенгидрамин , 1,5мг/кг (не более 50 мг) в/в или в/м.

Сведения о некоторых иммунных сыворотках приведены в таблице.

### Иммунные сыворотки

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Заболевание | Препарат | Показания | Дозы | Примечание |
| Ботулизм | Противобо- тулинические сыворотки типов А, В, Е, типов А, В и типа Е | Лечение: трехвалентную сыворотку вводят немедленно Профилактика: сыворотку вводят после употребления пищи, содержащей ботулотоксин | I флакон в/в и I флакон в/м. При необходимости сыворотку вводят повтор- но через 2—4 ч | У новорожденных обычно не применяют. О случаях ботулизма сообщают в местные органы здравоохранения |
| Дифтерия | Противо- дифтерийная сыворотка | Лечение: сыворотку вводят немедленно. Профилактическое применение сыворотки не рекомендуется | 20000—120000 ед в/в в зависимости от тяжести заболевания | Невакцинированным после контакта с источником инфекции в отсутствие заболевания назначают антимикробные средства и адсорбированный столбнячный анатоксин и наблюдают в течение 7 сут |
| Укус паука черная вдова -(Latrodectus mactans) | Сыворотка против яда паука черная вдова | Вводят сразу после укуса | 1 флакон (2,5 мл) в/м. При необходимости инъекцию повторяют через 3 ч. В тяжелых случаях и детям, младше 12 лет 1 флакон сыво- ротки разводят в 10—50 мл физиологического раствора и вводят в/в | Часто наблюдаются анафилактические реакции и сывороточная болезнь. Одновременно проводят симптоматическое лечение, назначают кортикостероиды и глюконат кальция |
| Укусы змей | Сыворотка против яда арлекинового аспида (Micrurus fulvius). Сыворотка поливалентная против ада змей семейства ямкоголовых (Crotalidae spp.) | Вводят сразу после укуса | 2- 15 флаконов (20 -150 мл) и более в/в в зависимости от тяжести состояния | Часто наблюдаются анафилактические реакции и сывороточная болезнь |
| Столбняк | Противо- столбнячная сыворотка | Лечение и профилактика столбняка. Применяют в отсутствие противостолбнячного иммуноглобулина. Профилактическое назначение показано прошедшим полный курс вакцинации, если с момента ранения прошло более 24 ч или рана сильно загрязнена, прошедшим неполный курс вакцинации, а также невакцинированным | Лечение: 50000ед в/м. В тяжелых случаях — 20 000 ед в/в и 80 000 ед в/м. Профилактика: 3000—5 000 ед в/м | Часто наблюдаются анафилактические реакции и сывороточная болезнь |

а Все перечисленные иммунные сыворотки — лошадиные.

Эффективность иммунных сывороток (иммуноглобулинов) в значительной мере определяется оптимальной их дозой и своевременностью применения. Доза препарата должна соответствовать клинической форме инфекционного процесса и быть способной нейтрализовать не только циркулирующие в данный момент в организме антигены возбудителей заболевания, но и те, которые могут появиться в нем в промежуток времени между введениями препарата. Антимикробный и клинический эффект иммунных сывороток (иммуноглобулинов) тем выше, чем раньше они применяются. Назначение их после 4—5-го дня болезни редко дает выраженный положительный результат.

В настоящее время микробиологическая промышленность России и других стран производит иммунные сыворотки и иммуноглобулины для лечения больных различными инфекционными заболеваниями. Это предусмотрено в отношении возбудителей тех болезней, в патогенезе которых первостепенное значение играют экзотоксины (дифтерия, ботулизм, столбняк и др.), а также ряда опасных для здоровья людей болезней — стафилококковой инфекции, сибирской язвы, лептоспироза, гриппа, бешенства, клещевого энцефалита.

**Дифтерия**

Для лечения больных дифтерией в нашей стране выпускается очищенная и концентрированная методом «Диаферм-3» противодифтерийная сыворотка.

В ряде стран Европы и в США для этих целей производится также человеческий противодифтерийный гамма- глобулин.

Сыворотку получают из крови гипериммунизированных дифтерийным анатоксином лошадей. Ее доза и методика введения определяются клинической формой заболевания.

**Ботулизм**

Основным препаратом иммунотерапии больных ботулизмом является противоботулиническая лошадиная очищенная и концентрированная сыворотка типов А, В, С, Е и F. Для людей, имеющих аллергию к чужеродному белку (положительная проба на внутрикожное введение раствора сыворотки), может быть использован поливалентный противоботулинический гамма-глобулин отечественного производства, приготовленный из крови доноров, иммунизированных ботулоанатоксинами типов А, В и Е. В 1-й ампуле содержится одна лечебная доза препарата. Противоботулиническая сыворотка выпускается в виде комплектов моновалентных (в упаковке находится по одной ампуле сыворотки каждого типа) или поливалентных (в одной ампуле — антитоксины 3, 4 или 5 типов). Лечение больных ботулизмом, когда неизвестен тип токсина, вызвавшего заболевание, начинается с применения поливалентного препарата или смеси моновалентных сывороток. Их вводят внутривенно. При затруднениях внутривенного применения сыворотки ее назначают внутримышечно. Если в ранние сроки заболевания установлен тип возбудителя ботулизма, лечение больных осуществляют моновалентной сывороткой.

Продолжительность курса серотерапии определяется клинической формой заболевания и динамикой исчезновения неврологических, сердечно-сосудистых и других нарушений. При легкой форме патологического процесса она, как правило, не превышает 2 сут., а при тяжелой — 4—5 суток.

**Столбняк**

Для лечения больных столбняком предназначена противостолбнячная очищенная и концентрированная лошадиная сыворотка, а также человеческий противостолбнячный гамма-глобулин.

Сыворотку получают из крови лошадей, иммунизированных столбнячным анатоксином. При аллергии организма больного к чужеродному белку целесообразно вместо сыворотки применять специфический гамма-глобулин, приготовленный из крови доноров, иммунизированных столбнячным анатоксином.

**Стафилококковая инфекция**

При стафилококковой инфекции (стафилококковом сепсисе, стафилококковой пневмонии и др.) основным эффективным средством лечения больных являются препараты, содержащие специфические антитела — противостафилококковый иммуноглобулин, противостафилококковая плазма, а также производимый в некоторых странах ближнего зарубежья (Грузия) гетерогенный иммуноглобулин.

**Сибирская язва**

Для иммунотерапии больных сибирской язвой предназначен противосибиреязвенный глобулин. Его получают из сывороток крови иммунизированных лошадей.

**Лептоспироз**

Препаратом иммунотерапии больных лептоспирозом является противолептоспирозный гамма - глобулин. Его получают из крови гипериммунизированных волов. Препарат содержит антитела против антигенов пяти наиболее распространенных возбудителей заболевания — grippotyphosa, pomona, icterohaemorrhagie, canicola, tarasovi. Его применяют после проверки чувствительности организма больного к чужеродному белку.

**Грипп**

Для лечения больных гриппом используется противогриппозный гамма-глобулин. Его получают из крови доноров, иммунизированных живой вакциной вирусов гриппа А и В. Доза препарата определяется клинической формой заболевания и составляет 6—12 мл. При отсутствии выраженного эффекта его назначают через каждые 6 часов в течение 1—2 сут.

**Клещевой энцефалит**

При этом заболевании используется противоэнцефалитный гамма-глобулин, изготовленный из крови лошадей, иммунизированных вирусом клещевого энцефалита, или иммуноглобулин из крови иммунизированных людей. Первый из них представляет собой чужеродный белок и способен вызывать побочные реакции. В связи с этим его применяют редко, в соответствии с общепринятыми правилами использования гетерологичных лекарственных веществ белковой природы. Предварительно проверяют чувствительность организма к чужеродному белку с помощью внутрикожной пробы.

**Полиомиелит. Паротит**

Для предупреждения осложненного течения этих заболеваний в ранние сроки манифестирования инфекционного процесса применяют нормальный человеческий иммуноглобулин (20 мл внутримышечно). Препарат производится из плацентарной, абортной и венозной крови людей.