

**О.Ю. Кузнецов**

# **МЕДИЦИНСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

**В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ**



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ

**О.Ю. Кузнецов**

## **МЕДИЦИНСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

**В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
ИНФЕКЦИЙ**

*Рекомендовано Учебно-методическим  
объединением по медицинскому  
и фармацевтическому образованию вузов  
России в качестве учебного пособия  
для студентов медицинских вузов*

Иваново 2009

УДК 615.3:616.9-07-08(07)  
ББК 52.6  
К 89

*Рецензенты:* профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой микробиологии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава» **П.В. Калуцкий**  
почетный работник высшего профессионального образования РФ, профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава» **В.А. Романов**

К 89 **Кузнецов О.Ю.** Медицинские биологические препараты в диагностике, профилактике и лечении инфекций : учебное пособие для студентов медицинских вузов. – Иваново : ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2009. – 84 с.  
ISBN 987-5-89085-144-4

Учебное пособие рассматривает вопросы практического применения биологических (биотехнологических) препаратов, является кратким справочником для студентов медицинских вузов. Учтены последние достижения науки, использованы современные инструктивно-методические материалы.

Предназначено для самостоятельной подготовки студентов к лабораторным занятиям и экзаменам по медицинской микробиологии.

Редактор *С.Г. Малытина*

Подписано в печать 26.02.2009  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печ. л. 5,25. Усл. печ. л. 5,3  
Тираж 100 экз.

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию  
153012, г. Иваново, просп. Ф. Энгельса, 8.  
Издательско-полиграфический комплекс «ПресСто»  
153025, г. Иваново, ул. Дзержинского, 39, оф. 207, 307  
Тел.: (4932)30-42-91, 30-43-07

© ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2009

ISBN 987-5-89085-144-4

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время появились новые биологические препараты, которые успешно применяются в диагностике, профилактике и лечении инфекций. Они были разработаны и получены благодаря внедрению инновационных проектов в промышленную биотехнологию. В связи с этим и возникла настоятельная потребность в уточнении трактовки и расширении понятия «биологические препараты», выпуске нового методического пособия «Медицинские биологические препараты», которое бы включало предыдущий опыт использования препаратов на всех звеньях эпидемической цепи, дополняя при этом аспекты биотехнологии получения данных препаратов.

Можно выделить четыре основные группы биологических препаратов, применяемых для иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: **вакцины**, создающие активный иммунитет; **иммунные сыворотки и иммуноглобулины**, обеспечивающие пассивную защиту; **бактериофаги**, вызывающие лизис бактерий; **цитокины (интерфероны и пр.)** и другие биологические иммуномодуляторы.

Медицинские биологические препараты – это препараты преимущественно биологической природы, полученные с помощью прокариотических или эукариотических клеток (или их компонентов) в ходе биотехнологического синтеза.

**В первом звене эпидемической цепи – источник инфекции**, медицинские биологические препараты применяются с целью обнаружения и идентификации возбудителя инфекционного заболевания. Сюда относятся:

1. Антигенные диагностические препараты
  - диагностикумы (бактериальные);
  - антигены (риккетсиозные и вирусные);
  - аллергены.
2. Сывороточные диагностические препараты:
  - агглютинирующие сыворотки (нативные, адсорбированные);
  - вируснейтрализующие сыворотки;
  - преципитирующие сыворотки;
  - люминесцентные сыворотки.
3. Бактериофаги диагностические:
  - индикаторные фаги.

**Во втором звене эпидемической цепи – пути передачи,** биологические препараты применяются для обнаружения возбудителя инфекционного заболевания во внешней среде. К ним относятся:

1. Сывороточные диагностические препараты:
  - преципитирующие сыворотки;
  - люминесцентные сыворотки.
2. Бактериофаги диагностические:
  - типовые бактериофаги;
  - фаги для РНФ (реакция нарастания титра фага).

**В третьем звене эпидемической цепи – восприимчивый к инфекции человек,** биологические препараты применяются для оценки реактивности организма, профилактики и лечения инфекционного заболевания. Сюда относятся:

1. Антигенные профилактические препараты:
  - токсины;
  - аллергены.
2. Антигенные профилактические и лечебные препараты:
  - вакцины из убитых бактерий, из инактивных вирусов;
  - синтетические и полусинтетические;
  - живые;
  - анатоксины;
  - ассоциированные препараты.
3. Сывороточные профилактические и лечебные препараты:
  - антитоксические сыворотки животных;
  - гамма-глобулины из сыворотки человека, из сыворотки животных.
4. Иммуномодуляторы.
5. Препараты из микробов-антагонистов (эубиотики).
6. Бактериофаги профилактические и лечебные.

## Предметный указатель (оглавление)

Название препарата	Стр.
Агглютинирующие, преципитирующие, гемолитические и люминесцирующие сыворотки	20
Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС-вакцина)	30
Аллерген кишечной палочки	16
Аллерген пневмококковый групповой	17
Аллерген протей мирабилис	15
Аллерген стафилококка золотистого	15
Аллерген энтерококковый	16
Аллергены	12
Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный	52
Анатоксины	50
Антивирусные сыворотки	22
Антигенные диагностические препараты	9
Антиидиотипические вакцины	48
Антистафилококковая плазма	58
Антраксин	15
Ацилакт сухой	66
Аципол сухой	66
Бактериальные аллергены	14
Бактериофаги диагностические	26
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	74
Бактериофаг колипротейный жидкий	71
Бактериофаги профилактические и лечебные	70
Бактериофаг сальмонеллезный групп А В С Д Е	74
Бактериофаг стафилококковый жидкий (Стафилофаг)	73
Бактиспорин сухой	69
Биоспорин	69
Бифидосодержащие препараты	61
Бифидумбактерин	62
Бифидумбактерин сухой во флаконах (ампулах)	62
Бифидумбактерин форте	63
Бификол сухой	67
Бифилиз сухой	63

Бифиформ	64
Бифиформ-Малыш	64
Ботулинический А, В, Е – анатоксин (Три-анатоксин очищенный адсорбированный)	53
Бруцеллёзный единый диагностикум	11
Бруцеллин (аллерген бруцеллезный)	17
Брюшнотифозный Н- диагностикум	10
Брюшнотифозный Vi-диагностикум	10
Брюшнотифозный О-диагностикум	9
Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая (КАВ)	31
Вакцина брюшнотифозная Ви—полисахаридная жидкая (ВИ-АНВАК)	37
Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая	32
Вакцина БЦЖ	40
Вакцина гемофилюс инфлюенца b полисахаридная	35
Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая фирмы Комбиотех, Россия	38
Вакцина лептоспирозная инактивированная жидкая	31
Вакцины	28
Вакцины для лечения онкологических заболеваний	43
Вакцины с искусственными адъювантами	46
Вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости	48
Гамма-глобулин для профилактики кори	57
Гамма-глобулины (иммуноглобулины)	57
Гемолитическая сыворотка	23
Гонококковая вакцина	19
Грибковые аллергены	14, 19
Гриппозная инактивированная сплит-вакцина “Ваксигрипп”	37
Гриппозная тривалентная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол»	46
Гриппозный диагностикум сухой	12
Диагностикумы	9
Диагностический брюшнотифозный бактериофаг	27
Дизентерийные диагностические бактериофаги	26
Дизентерин	15
ДНК-вакцины	47
Дифтерийный анатоксин	51
Живые вакцины	39

Иммуноглобулин человеческий противостафилококковый	58
Иммунобиологические препараты	59
Имурон	44
Инактивированная гриппозная вакцина (ИГВ)	34
Инактивированные (убитые) вакцины	29
Интести-бактериофаг жидкий	75
Инфекционные аллергены	12, 14
КИП-комплексный иммуноглобулиновый препарат	57
Классификация вакцин	28
Коклюшная вакцина	30
Коклюшный гамма-глобулин (донорский)	58
Колибактерин	67
Комплексные (комбинированные вакцины, ассоциированные) вакцины	42
Концентрированный антиген из риккетсий Провачека	11
Коревая живая сухая вакцина	41
Корпускулярные вакцины (цельновирсионные)	29
Лактобактерин сухой	64
Лептоспирозный диагностикум	11
Лечебно-профилактические антитоксические сыворотки	55
Люминесцирующие сыворотки	23
Люминесцирующие туляремийные антитела	25
Люминесцирующие холерные антитела	25
Люминесцирующие чумные антитела	25
Микрокапсулированные вакцины	50
Менингококковые вакцины групп А и С полисахаридные	35
Мукозальные вакцины	50
Неинфекционные аллергены	12
Пневмо 23	36
Пневмококковая вакцина	36
Полиомиелитная живая вакцина Сейбина для приёма внутрь	42
Препараты из микробов антагонистов (эубиотики)	61
Препараты из апатогенных представителей рода Bacillus	68
Препараты лактобактерий	64
Препараты, содержащие штаммы Escherichia coli	67
Преципитирующие сыворотки	22
Пробифор	64
Протеофаг (Бактериофаг протейный жидкий)	72



Противогриппозный гамма-глобулин	59
Противодифтерийная сыворотка	56
Противостолбнячная антитоксическая сыворотка	55
Растительные вакцины	49
Рекомбинантные вакцины	38
Свечи с бифидумбактерином	62
Синтетические пептидные вакцины	44
Создание перспективных вакцин будущего	43
Споробактерин сухой	68
Столбнячный анатоксин	52
Стрептофаг	73
Сухая агглютинирующая комплексная ОВ-коли сыворотка	21
Сухая спиртовая дизентерийная вакцина Флекснера-Зонне	33
Сывороточные диагностические препараты	20
Сывороточные профилактические и лечебные препараты	55
Таблетки бифидумбактерина	62
Тетра-анатоксин очищенный адсорбированный	54
Типовой стафилококковый диагностический бактериофаг	26
Токсин для реакции Шика	27
Туберкулин	18
Тулярин (аллерген туляремийный)	18
Тулярин для накожного применения	18
Тулярин для внутрикожной пробы	19
Химические вакцины	34
Холерная вакцина	33
Чумные диагностические бактериофаги	27
Эритроцитарный брюшнотифозный Vi-диагностикум	10

Блок тестовых вопросов для самоконтроля

76

Список литературы

83

## **АНТИГЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

**Диагностикумы** – это антигенные диагностические препараты, представляющие взвесь микроорганизмов типичных штаммов в физиологическом растворе, убитых любым физическим (нагреванием, ультразвуком) или химическим воздействием (формалином, этанолом), но сохранившие при этом свои характерные антигенные свойства. Растворимые, мелкодисперсные антигены предварительно адсорбируют на инертных монодисперсных частицах (чаще латексных сферах) или клетках, например, на эритроцитах. Таким образом получают диагностикумы, используемые в реакции латекс-агглютинации и эритроцитарные диагностикумы.

Препараты используются в реакции агглютинации по типу Видаля, в следующих реакциях: РСК (реакция связывания комплемента), РТГА (реакция торможения гемагглютинации), РНГА (непрямой (пассивной) гемагглютинации), латекс-агглютинации.

Диагностикумы не вводят внутрь организма человека для выработки иммунитета! Это препараты только диагностической направленности в использовании.

Преимущества использования диагностикумов перед живыми культурами очевидны:

1). используемые диагностикумы представляют собой убитые культуры и поэтому безопасны для персонала, выполняющего лабораторные исследования с их использованием;

2). культуры микроорганизмов в диагностикуме представляют собой типичные штаммы, которые выращены и приготовлены для использования в стандартных условиях, и именно это позволяет добиться стабильности антигенных свойств используемых препаратов.

### **Брюшнотифозный О-диагностикум**

Представляет собой трёхмиллиардную взвесь в физиологическом растворе сальмонелл, убитых нагреванием. Действующим началом данного О-диагностикума являются О-антигены сальмонелл, дающие с соответствующими

O-антителами реакцию агглютинации. В качестве консерванта препарат содержит 15% глицерина.

Препарат предназначен для серологической диагностики брюшного тифа в реакции агглютинации по типу Видаля.

### **Брюшнотифозный H-диагностикум**

Содержит трёхмиллиардную взвесь в физиологическом растворе сальмонелл, убитых выдержкой в формалине. Действующим началом H-диагностикумов являются H-антигены 1 и 2 фазы сальмонелл, дающие со специфическими H-антителами реакцию агглютинации. В качестве консерванта содержит 0,5 % раствор формалина.

Препарат используется для серологической диагностики брюшного тифа в реакции агглютинации по типу Видаля.

### **Эритроцитарный брюшнотифозный Vi-диагностикум**

Препарат представляет собой взвесь в фосфатно-буферном растворе эритроцитов человека 0 (первой) группы, обработанных формалином и сенсibiliзирoванных очищенным Vi-антигеном брюшнотифозных бактерий.

Диагностикум предназначен для выявления антител к Vi-антигену брюшнотифозных бактерий в сыворотках людей и используется для серологической диагностики брюшного тифа, хронического бактерионосительства и оценки иммунологических сдвигов у привитых брюшнотифозными вакцинами.

### **Брюшнотифозный Vi-диагностикум**

Препарат представляет взвесь в физиологическом растворе брюшнотифозных бактерий, обезвреженных формалином (0,4%).

Для приготовления Vi-диагностикума отбираются типичные по всем признакам штаммы *S.typhi*, обладающие Vi-антигеном, но не имеющие жгутиков (соответственно не обладающие H-антигеном). Готовый препарат содержит 3 млрд/клеток/мл.

Используется препарат для выявления Vi-антигенов в сыворотках больных брюшным тифом и бактерионосителей.

### **Бруцеллёзный единый диагностикум**

Диагностикум предназначен для постановки реакции агглютинации Райта, являющейся одной из основных иммунологических реакций, применяемых в диагностике бруцеллёза, а также ориентировочной реакции агглютинации на стекле.

Препарат представляет собой взвесь бруцелл в физиологическом растворе, содержащем в 1 мл 10 млрд микробных тел, убитых 0,5% формалином или нагреванием, с последующим добавлением в качестве консерванта карболовой кислоты.

Штаммы для изготовления диагностикума должны обладать всеми присущими бруцеллам свойствами. Для постановки реакции Райта диагностикум разводят в десять раз (до конечной концентрации в 1 мл 1 млрд микробных тел), для реакции агглютинации на стекле используют цельный диагностикум.

### **Концентрированный антиген из риккетсий Провачека, культивированных в кишечниках заражённых вшей, для диагностики сыпного тифа**

Препарат применяется для специфической серологической диагностики сыпного тифа в реакциях макроагглютинации и РСК.

Действующим началом диагностикума являются инактивированные формалином (0,5%) риккетсии Провачека, выделенные от больных сыпным тифом и культивированные на взрослых вшах, свободных от посторонней микрофлоры.

Препарат содержит в 1 мл 50–60 кишечников заражённых вшей, что соответствует 3–5 млрд риккетсий Провачека: он безвреден для морских свинок и вшей, поскольку не содержит живых риккетсий.

В качестве консерванта в диагностикум добавляется 0,5% фенол.

### **Лептоспирозный диагностикум**

Препарат, используется для диагностики лептоспирозов в реакции связывания комплемента, содержит штаммы лептоспир II серотипа, убитых нагреванием. Диагностикум выпускается в сухом виде.

## **Гриппозный диагностикум сухой**

Применяется для обнаружения специфических антител с помощью РТГА в сыворотках больных, здоровых и иммунизированных людей; Диагностикум содержит типичные вирусы гриппа типов А, А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub>, В, С. Этими вирусами заражают куриные эмбрионы, после определённого срока инкубации собирают алантойсную жидкость, которую очищают путём диализа и консервируют мертиолятом.

Диагностикум не должен содержать живых вирусов. Препарат выпускается в сухом виде. Подобно гриппозному диагностикуму изготавливают парарагриппозные диагностикумы и коревой диагностикум.

## **АЛЛЕРГЕНЫ**

Аллерген – разновидность антигена, индуцирующая аллергические реакции в сенсibilизированном организме.

Аллергены подразделяют на две основные группы: **неинфекционные** и **инфекционные**, которые в свою очередь подразделяются на ряд подгрупп:

### **1. Инфекционные аллергены:**

- а) бактериальные;
- б) грибковые.

### **2. Неинфекционные аллергены:**

а) ингаляционные – растительного (компоненты пыльцы, спор) и животного (перхоть животных, фрагменты клещей как главный аллергенный компонент пыли) происхождения;

б) пищевые (компоненты яиц, молока, рыбы, мяса, ягод, а также пищевые добавки);

в) лекарственные (антибиотики, прежде всего пенициллин, салицилаты, сульфаниламиды, витамины и др.);

г) промышленные (полимеры, пестициды и др.).

Препараты аллергенов применяют для диагностики и (или) лечения аллергических заболеваний, вызванных агентами инфекционной и неинфекционной природы.

В настоящее время промышленность выпускает стерильные водно-солевые экстракты аллергенов; экстракты аллергенов, содержащие глицерин; экстракты

аллергенов, сорбированные на частицах гидроокиси алюминия. Экстракты могут содержать один или несколько аллергенов.

Так, с диагностическими целями для выявления сенсibilизации к неинфекционным аллергическим агентам выполняют кожные пробы, а также проводят провокационные пробы. Аллергены с целью диагностики (для выявления сенсibilизации организма к бактериальным и грибковым аллергенам) вводят **строго внутрикожно**.

С **лечебными целями** при проведении специфической иммунотерапии аллергены **вводят подкожно**. АСИТ - аллергенспецифическая иммунотерапия (десенсibilизация) – метод лечения аллергических заболеваний, заключающийся во введении возрастающих доз аллергена с целью снижения иммунологической реактивности. Впервые этот метод лечения был предложен Нуном в 1911 г. Установлено, что десенсibilизация эффективна при сезонном аллергическом рините, при аллергии на яды перепончатокрылых, менее эффективна при бронхиальной астме и почти неэффективна при atopическом дерматите, пищевой аллергии и крапивнице. Эффект АСИТ обусловлен следующими механизмами:

- 1) образованием блокирующих антител – IgG, связывающих аллерген (антиген), но не вызывающих аллергических реакций;
- 2) снижением уровня антител класса IgE;
- 3) снижением способности базофилов и тучных клеток высвобождать гистамин и др. медиаторы под действием аллергена.

В последние десятилетия во многих странах мира получили распространение и специально разработанные формы аллергенов для постановки диагностических тестов *in vitro*. К этим тестам относятся такие методы, как RAST (*радиоаллергосорбентный тест*), MAST (*радиоиммунный тест*), *иммуноблотинг*, различные варианты *иммуноферментного анализа* (ИФА). В качестве лечебных форм за рубежом, особенно в детской практике, широкое применение нашли *пероральные аллергены*. В качестве консервантов в этих препаратах применяются различные носители, такие, как глицерин, метил- и пропилпарабен и даже медленно растворяющийся сахар-рафинад.

Особую форму лечебных аллергенов представляют **аллергоиды**, которые, несмотря на полное сохранение иммуногенности, реже вызывают местные реакции, т.к. их аллергенная активность значительно снижается (до 10 и более раз). Для получения аллергоидов экстракты аллергенов обрабатывают

формалином, в качестве адъюванта добавляют лизин. Аллергоиды более активно стимулируют выработку блокирующих антител, чем водные экстракты аллергенов.

Несомненный интерес представляют аллергены конъюгированные с иммуномодуляторами (в частности, с полиоксидонием)

В данном пособии наиболее подробно рассмотрена группа инфекционных аллергенов.

### **Инфекционные аллергены**

В группе инфекционных аллергенов можно выделить две основные категории препаратов: **бактериальные аллергены** (аллергены из микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней и аллергены из условно патогенных микроорганизмов), а также **грибковые аллергены**.

**Бактериальные аллергены**, в основном, являются диагностическими препаратами. Однако ряд из них используется и для специфической иммунотерапии больных с различными хроническими и рецидивирующими инфекционно-аллергическими заболеваниями. Это аллергены стафилококка золотистого, бранамеллы катарилис, стрептококка пиогенного, кишечной палочки.

Бактериальные аллергены чаще всего получают путём кислотного гидролиза бактериальной массы при повышенной температуре с последующим фракционированием (т.е. специальной очисткой от балластных веществ).

Готовый препарат бактериальных аллергенов представляет собой белковую термостабильную фракцию супернатанта (надосадочную фракцию) 5-6 суточных бульонных культур микроорганизмов, полученную путем осаждения уксусной кислотой с последующим растворением осадка в боратно-солевом растворе.

Бактериальные аллергены выпускаются в жидком виде и не содержат консерванта.

Ниже приводятся некоторые примеры аллергенов. Следует учитывать, что данный перечень далеко не полон, и может служить лишь демонстрацией общности приготовления и использования аллергенов с диагностическими и лечебными целями.

## **Антраксин**

Для выявления аллергического состояния у больных сибирской язвой, переболевших, привитых, применяется препарат, приготовленный путём слабого гидролиза культуры вакцинного штамма СТИ–1 (санитарно-технический институт) в вегетативной фазе после предварительной термической денатурации балластных белков. Действующим началом антраксина является белково–полисахаридно–нуклеиновый комплекс.

Аллерген вводят внутрикожно однократно в дозе 0,1 мл в среднюю часть сгибательной поверхности предплечья.

У людей, инфицированных сибиреязвенным микробом или иммунизированных сибиреязвенной вакциной, в месте введения антраксина через сутки после введения возникает гиперемия и инфильтрация кожи и подкожной клетчатки, интенсивность которой зависит от степени сенсibilизации и тяжести заболевания. Общая реакция на введение антраксина, как правило, отсутствует.

## **Дизентерин**

Препарат, содержащий раствор белков дизентерийных бактерий Флекснера или Зоне, полученных путем гидролиза бактериальных клеток в кислой среде при 120°C. Используется для клинического подтверждения диагноза дизентерии у взрослых и детей в комплексе с другими методами исследования. Вводится строго внутрикожно. Результат учитывается по общепринятой методике.

## **Аллерген протей мирабилис**

Аллерген протей мирабилис представляет собой термостабильную фракцию очищенного фильтрата бульонной культуры штамма *Proteus mirabilis*. Это прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. При стандартном использовании (строго внутрикожно!) препарат полностью безвреден для детей и взрослых. Аллерген протей мирабилис применяется с целью диагностики.

## **Аллерген стафилококка золотистого**

Препарат готовится из штамма *Staphylococcus aureus* по общей схеме получения бактериальных аллергенов. Данный аллерген применяют для диагностики и лечения. Для диагностики аллергического состояния к указанному



виду микроба у больных хроническими и рецидивирующими формами заболеваний аллерген вводят асептически строго внутрикожно, в ладонную среднюю поверхность предплечья. При положительной реакции через 24 часа на месте введения аллергена возникает гиперемия и инфильтрация в пределах гиперемии или несколько меньших размеров.

Для проведения специфической иммунотерапии аллерген стафилококка золотистого вводят парентерально, что ведет к накоплению в сенсibilизированном организме специфических блокирующих антител класса G и снижению уровня специфических антител класса E.

### **Аллерген кишечной палочки**

Аллерген кишечной палочки представляет собой термостабильную фракцию очищенных фильтратов бульонных культур *Esherichia coli* различных серотипов. Аллерген кишечной палочки применяют для выявления аллергического состояния к указанному виду микроба у больных хроническими и рецидивирующими инфекциями (холецистит, энтероколит, гастрит и другие заболевания, при которых возможна сенсibilизация организма к кишечной палочке).

С целью диагностики препарат вводят асептически и строго внутрикожно в ладонную среднюю поверхность предплечья. У лиц, сенсibilизированных к кишечной палочке, наблюдается местная реакция в виде гиперемии отека и инфильтрата. Учет результатов реакции проводят через 24–48 часов.

Кроме аллергодиагностики с использованием аллергена кишечной палочки возможно также проведение аллерготерапии. Для выполнения специфической иммунотерапии аллерген кишечной палочки вводят парентерально в более разбавленном виде, чем для внутрикожной пробы. Повторы введения препарата ведут к постепенному накоплению в сенсibilизированном организме специфических блокирующих антител класса G и снижению уровня антител класса E.

### **Аллерген энтерококковый**

Аллерген энтерококка представляет собой термостабильную фракцию фильтрата 5–6 суточной бульонной культуры энтерококка. Аллерген энтерококка применяют для выявления аллергического состояния к указанному виду микроба

– больных с хроническими и рецидивирующими инфекциями, в ходе которых возможна сенсibilизация к энтерококку. Учет результатов кожно-аллергической реакции выполняют через 24 и 48 часов. При повышенной чувствительности к энтерококку наблюдается местная реакция в виде гиперемии и инфильтрата.

### **Аллерген пневмококковый групповой**

Аллерген пневмококковый групповой представляет собой термостабильную фракцию фильтрата 5–6 суточных бульонных культур пневмококков I, II, III, IV серотипов, осажденную 98% уксусной кислотой. Данный препарат применяют для выявления аллергического состояния к пневмококку.

С целью диагностики препарат вводят асептически и строго внутрикожно в ладонную среднюю поверхность предплечья. У лиц с повышенной чувствительностью и сенсibilизированных к пневмококку наблюдается местная реакция в виде гиперемии отека и инфильтрата. Учет результатов реакции проводят через 24–48 часов.

### **Бруцеллин (аллерген бруцеллезный)**

Аллерген бруцеллезный предназначен для выявления аллергической перестройки у больных, переболевших, а также вакцинированных против бруцеллеза.

Представляет собой фильтрат старой (20–30-и дневной) бульонной культуры трёх типов бруцелл. Препарат после контроля на стерильность и специфичность применяется для постановки внутрикожной аллергической пробы Бюрне. Аллергическую пробу ставят на внутренней поверхности средней трети предплечья. Препарат в объеме 0,1 мл вводят строго внутрикожно в обработанную часть кожи таким образом, чтобы на месте введения образовалась небольшая папула диаметром 3–5 мм.

При наличии сенсibilизации организма к бруцеллам, через 24 часа на месте введения наступает местная реакция в виде гиперемии, отёка и болезненности. При наличии на месте введения отека не более 2 см в диаметре проба считается слабopоложительной, 2–6 см – положительной, свыше 6 см – резко положительной. Гиперемию кожи при отсутствии отека принимают за отрицательный результат.

## **Туберкулин**

Очищенный порошок туберкулина представляет собой препарат, полученный путём ультрафильтрации или суперцентрифугирования с трихлоруксусной кислотой, при обработке спиртом и эфиром фильтрата убитых нагреванием культур *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*.

Сухой очищенный туберкулин применяется для диагностики туберкулёза и выявления лиц, не инфицированных туберкулёзом. Вводится по Манту. Пробу Манту ставят на внутренней поверхности предплечья. Туберкулин вводят внутрикожно объемом 0,1 мл. Реакция учитывается врачом через 72 часа после введения и оценивается по величине папулы. Ежегодная постановка пробы Манту у детей и подростков позволяет своевременно выявлять у них первичное заражение (инфицирование) по усилению туберкулиновой чувствительности на 6 мм и более и по наличию гиперергических реакций.

## **Тулярин (аллерген туляремийный)**

Представляет собой взвесь туляремийных микробов вакцинного штамма 15 НИИЭГ, убитых нагреванием, в 0,9 % глицериновом физиологическом растворе. Существует две разновидности препарата: тулярин для накожного применения и тулярин для внутрикожной пробы.

### **Тулярин для накожного применения**

Препарат предназначен для определения иммунитета против туляремии (при решении вопроса о возможности прививки) и для диагностики заболевания туляремией. Аллерген вводят накожно однократно в область средней трети наружной поверхности плеча. Одну каплю (0,05 мл) тулярина наносят на обработанную спиртом кожу плеча и стерильным оспопрививательным пером через нее делают две дополнительные насечки. Каплю тулярина втирают 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 часа и угасающих к 7–15 дню.

### **Тулярин для внутрикожной пробы**

Вводится внутрикожно в дозе 0,1 мл на внутренней поверхности предплечья. Учёт реакции производят через 24–48 часов. В положительных случаях на месте введения имеется реакция в виде гиперемированного, болезненного отёка или инфильтрата. Гиперемия без отёка, исчезающая через сутки, рассматривается как отрицательная реакция. Консервант – глицерин.

### **Гонококковая вакцина**

Несмотря на то что данный препарат относится к вакцинам и предназначен для лечебных целей при затяжных и хронических формах гонореи, он может быть использован также и как аллерген при затрудненной диагностике гонореи. При постановке аллергической реакции его используют внутрикожно. Препарат поливалентен, приготовлен из штаммов, свежевыделенных от больных с различными формами гонореи. Действующее начало препарата – антигенный комплекс убитых гонококков.

### **Грибковые аллергены**

Грибковые аллергены являются диагностическими препаратами. Они предназначены для специфической диагностики повышенной чувствительности к соответствующим видам плесневых или дрожжеподобных грибов у больных инфекционно-аллергическими заболеваниями.

Сенсибилизация к грибам возникает при любых путях их взаимодействия с организмом человека (респираторном, энтеральном, контактном со слизистыми и кожными покровами). Она может развиваться не только в результате проникновения их извне, но и вследствие вегетации грибов в организме, прежде всего в бронхах.

Число патогенных видов грибов, способных сенсибилизировать человеческий организм, превышает 500. В аллергологической практике наиболее часто чувствительность к грибам проявляется в виде бронхиальной астмы, дерматита, крапивницы, отека Квинке.

Грибковые аллергены представляют собой водно-солевые растворы гликопротеидов, полученные из мицелия гриба, высушенного и обезжиренного ацетоном с последующим экстрагированием 0,9% раствором натрия хлорида и фракционированием этанолом. Выпускаются в комплекте с тест-контрольной

жидкостью. Готовые формы грибковых аллергенов представляют собой прозрачные или слегка опалесцирующие жидкости, без взвешенных частиц, бесцветные или с желтоватым оттенком. Интенсивность окраски аллергенов зависит от исходного сырья. Аллергены из грибов не содержат консерванта.

Номенклатура выпускаемых в нашей стране грибковых аллергенов невелика, поскольку их производство начато немногим более 10 лет назад. В первую очередь это аллергены плесневых и дрожжевых грибов: *Candida albicans*, *C. crusei*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Rizopus nigricans*, *Alternaria tenuis*, *Fuzarium ocsisporum*, *Cladosporium herbarum*, *Mycor puzillis*.

Специфическую диагностику грибковой аллергии проводят методом постановки внутрикожных проб; препараты вводят в объеме 0,1 мл. Кожные реакции учитываются через 20 минут (реакция немедленного типа) и через 24 часа (реакция замедленного типа).

## **СЫВОРОТОЧНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

### **Агглютинирующие, преципитирующие, гемолитические и люминесцирующие сыворотки**

Диагностические иммунные сыворотки широко применяются для определения вида или типа микроба, выделенного от больного или носителя, и для определения природы неизвестного белка при условии, если его можно получить в коллоидном состоянии. Сыворотки приготавливаются путём иммунизации животных соответствующими антигенами.

Специфические свойства иммунных сывороток могут быть обнаружены путём изучения действия их на соответствующие антигены. В зависимости от условий опыта у таких сывороток можно наблюдать агглютинирующие (склеивающие), преципитирующее (осаждающее) и литические (растворяющие) действия. Применительно к наблюдаемым феноменам принято говорить о соответствующих иммунных телах, содержащихся в сыворотках: агглютинаинах, преципитинах, лизинах и др.

Для идентификации микробов, наряду с определением морфологических, культуральных и биохимических свойств, широко используются диагностические агглютинирующие сыворотки. Агглютинацией называется склеивание микробов, скучивание их под влиянием специфических антител – агглютининов, содержащихся в иммунной сыворотке.

Сыворотки получают путём иммунизации животных. Для иммунизации животных можно применять убитые и живые культуры. После иммунизации животного у него забирают кровь, получают сыворотку и устанавливают титр агглютинирующей сыворотки. Титром агглютинирующей сыворотки называется максимальное разведение сыворотки, которое даёт устойчивую реакцию агглютинации с соответствующим антигеном.

Микробная клетка является сложным комплексом антигенов, что является причиной так называемой групповой агглютинацией, выражающейся в том, что иммунная сыворотка агглютинирует не только гомологичный микроб, но и другие бактерии из той же группы. Групповая агглютинация затрудняет определение вида выделенного микроба и серологическую диагностику заболевания.

Устранить групповую агглютинацию можно, удалив из сыворотки антитела в отношении антигенов, являющихся общими для гомологичного микроба и родственных с ним. Это достигается путём постановки реакции Кастеллиани (истощения групповых антител).

Институтами вакцин и сывороток выпускаются неадсорбированные и адсорбированные агглютинирующие сыворотки. Специфические адсорбированные агглютинирующие сыворотки получают путём удаления методом адсорбции неспецифических групповых антител из нативных сывороток. Использование адсорбированных сывороток даёт возможность определения выделенного микроба в пределах вида или типа при помощи реакции агглютинации на стекле без дополнительной постановки развёрнутой агглютинации.

Для адсорбции агглютинирующих сывороток в качестве адсорбента могут применяться живые и убитые бактерии. Наилучшей адсорбционной способностью обладает живая культура, содержащая все антигенные компоненты в неизменном виде.

### **Сухая агглютинирующая комплексная ОВ-коли сыворотка**

Как известно, кишечная палочка по своей антигенной структуре неоднородна, особенно многочисленными являются О-антигены (около 180 различных сероваров), кроме того есть капсульные антигены, которые подразделяются на три группы А, В и L (поскольку обозначение - латынь, то и прочтение должно быть соответствующее!). Поэтому в агглютинирующей ОВ-коли

сыворотке одновременно есть антитела к О-антигену (соматическому) и В-антигену (капсульному).

Агглютинирующая комплексная ОВ-коли сыворотка представляет собой смесь типовых ОВ-сывороток О-111, О-55, О-26 и О-145 или комбинации других типов, которая применяется в реакции агглютинации на стекле для ориентировочного выявления колоний патогенных серотипов кишечной палочки в первичных посевах в материалах от больных.

Агглютинирующая комплексная ОВ-коли сыворотка может быть использована только для постановки ориентировочной реакции агглютинации на стекле со штаммами кишечной палочки.

### **Антивирусные сыворотки**

Диагностические антивирусные сыворотки получили широкое распространение для определения вида и типа выделенного вируса. Изготовление антивирусных диагностических сывороток не отличается от приготовления антибактериальных.

Получают антивирусные сыворотки на определенном виде животных (кролики, морские свинки, крысы и др.), что связано с особенностями физиологии развития того или иного вируса. Животные, чаще кролики, иммунизируются живым или инактивированным вирусом.

После нескольких иммунизаций у животных берут кровь и определяют количество антител в сыворотке. Сила диагностической противовирусной сыворотки определяется её титром, т.е. наибольшим разведением, дающим соответствующую реакцию иммунитета.

Диагностические антивирусные сыворотки используются в постановке реакций преципитации, связывания комплемента, нейтрализации и реакции торможения гемагглютинации. Наибольшее распространение получили реакции нейтрализации, связывания комплемента и торможения гемагглютинации.

### **Преципитирующие сыворотки**

Преципитирующие сыворотки применяются для постановки реакций преципитации с целями диагностики некоторых инфекционных заболеваний, для определения природы неизвестного белка при условии, если его можно получить

в коллоидном состоянии, в судебно-медицинской практике для распознавания видовой принадлежности крови, в санитарии, химии и др.

Реакция преципитации характеризуется чрезвычайно высокой чувствительностью и специфичностью. Она позволяет обнаружить ничтожные малые следы антигена (до разведения 1:100.000 и выше). Титром преципитирующей сыворотки является максимальное разведение антигена, которое дает устойчивую реакцию преципитации с неразведенной (цельной) преципитирующей сывороткой.

Действие преципитирующих сывороток на антиген сходно с действием агглютинирующих. Преципитирующие сыворотки получают путем искусственной иммунизации животного убитыми или живыми микробами, а также разнообразными лизатами и экстрактами микробных клеток. Путём искусственной иммунизации можно получить преципитирующие сыворотки к любому чужеродному белку растительного и животного происхождения, а также к гептенам при иммунизации животного полноценным антигеном, содержащим данный гаптен.

### **Гемолитическая сыворотка**

Гемолитическая сыворотка представляет собой сыворотку кролика, иммунизированного отмытыми эритроцитами барана. Гемолитическая сыворотка самостоятельно для серологического диагноза инфекционных болезней не применяется, а используется как составная часть гемолитической системы при постановке реакции связывания комплемента и реакции титрования комплемента.

Иммунизация кроликов проводится отмытыми эритроцитами барана с интервалами в 48 часов. Каждый кролик получает 4 инъекции бараньих эритроцитов в повышающей концентрации в ушную вену.

Титром гемолитической сыворотки называется её максимальное разведение, способное в объёме 0,5 мл растворить 0,5 мл 3% взвеси бараньих эритроцитов в присутствии 0,5 мл разведённого комплемента в течение 1 часа при температуре 37°C.

### **Люминесцирующие сыворотки**

Люминесцирующие сыворотки применяются для микробиологической диагностики ряда инфекционных заболеваний, а именно для обнаружения



бактерий, вирусов, риккетсий и простейших, для определения локализации антигенов в организме, тканевых срезах и пр. Во многих микробиологических исследованиях широко используется метод люминесцирующих антител. Этот метод, основанный на сочетании иммунологической специфичности реакции между антигеном и антителом и люминесцентной микроскопии, позволяет обнаружить и идентифицировать бактерии, вирусы, риккетсии, грибки, простейшие и растворённые антигены в микроскопическом препарате.

Люминесцентно-серологический метод обладает высокой чувствительностью, достаточно специфичен, отличается простотой проведения и позволяет быстро получить ответ. Именно поэтому данный метод используется для экспресс-индикации микроорганизмов.

Люминесцирующие сыворотки готовят из специфических иммунных сывороток, которые, в свою очередь, получают подобно агглютинирующим и преципитирующим сывороткам. Из них извлекают глобулиновую фракцию методом высаливания сернокислым аммонием. Полученные глобулины обрабатываются флюорохромами, изоцианатом флюоресцеина или изотиоцианатом флюоресцеина в соотношении 3 мг красителя на 100 мг белка. Обработанные таким образом белки-антитела обладают способностью люминесцировать (светиться) в ультрафиолетовых или фиолетово-синих лучах. Такие люминесцирующие антитела используются для обнаружения соответствующего микроба (антигена). Наличие и локализация микробов (антигена) в микроскопическом препарате выявляются в результате реакции антиген–антитело. Продукт этой реакции ярко люминесцирует и может быть открыт даже в отдельных участках клеток в единичных бактериях. Единичные клетки возбудителей могут быть идентифицированы в мазках на фоне обильной посторонней микрофлоры.

Помимо специфических люминесцирующих сывороток в микробиологической практике широко применяются люминесцирующие нормальные сыворотки разных видов животных и человека. Эти сыворотки используются при непрямом методе определения антигенов и антител. Они служат для обнаружения комплексов «антиген+антитело» и являются антисыворотками против глобулинов сыворотки того вида животного, которое иммунизировалось для получения специфической сыворотки. В основном применяется люминесцирующая противкроличья сыворотка, иногда люминесцирующие лошадиная и противочеловеческая сыворотки.

Непрямой метод использования люминесцирующих антител заключается в том, что на препарат, содержащий микроб (антиген), наносят специфическую иммунную сыворотку. Молекулы гамма-глобулинов из примененной сыворотки взаимодействуют с гомологичным антигеном, специфически адсорбируются в местах локализации его и обнаруживаются с помощью люминесцирующей антигамма-глобулиновой сыворотки.

### **Люминесцирующие холерные антитела**

Люминесцирующие холерные антитела представляют собой меченные флюоресцеинизотиоцианатом глобулиновые фракции холерной агглютинирующей О-сыворотки и предназначены для быстрого обнаружения и идентификации холерных вибрионов в S-форме в мазках из чистых культур и из различных материалов от больных, трупов и объектов внешней среды с помощью люминесцентной микроскопии.

### **Люминесцирующие чумные антитела**

Препарат предназначен для быстрого прямого выявления возбудителя чумы в различных материалах и идентификации чумных бактерий в чистых культурах.

Действующее начало – антитела против антигенов чумных бактерий (капсульно-соматического или фракции 1), меченные флюоресцеином. Антитела против капсульно-соматического антигена сообщают люминесценцию любому варианту чумного микроба, а также возбудителю псевдотуберкулёза грызунов, но не реагируют с кишечными бактериями в гладкой форме. Антитела против фракции 1 специфически окрашивают только капсульные формы чумного микроба, содержащие 1 фракцию.

### **Люминесцирующие туляремийные антитела**

Для обнаружения туляремийных микробов и их антигенов в мазках из различных материалов от больных людей и животных (кровь, костный мозг), биопробного материала, из первичных культур, которые должны быть подвергнуты окончательной идентификации, некоторых объектов внешней среды, где необходимо подтвердить наличие туляремийных возбудителей. Люминесцентные туляремийные антитела специфически связываются с

соответствующими туляремийными антигенами и обеспечивают свечение туляремийных микробов в потоке ультрафиолета при люминесцентном микроскопировании препарата.

## **БАКТЕРИОФАГИ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ**

Препараты диагностических фагов вводить в организм человека категорически запрещается! Это препараты только для диагностики!

### **Типовой стафилококковый диагностический бактериофаг**

Типовые бактериофаги предназначены для идентификации и типирования патогенных, коагулазоположительных штаммов стафилококка.

Представляют собой высушенные лиофильным методом стерильные фильтраты фаголизатов эталонных штаммов стафилококка (4 группы 22 типа).

Первоначально выращенная культура стафилококка подвергается лизису под воздействием определенного штамма бактериофага. Затем вся масса среды с лизированной культурой фильтруется через мелкопористые фильтры для устранения оставшихся в живых фагоустойчивых стафилококков и детритных масс от погибших клеток. Затем полученные фильтраты обязательно ультрафильтруют, т.е. пропускают через фильтры с размерами пор, способными пропустить частицы только наноуровня (через свечи Шамберлена или мембранные фильтры с диаметром менее 0,1 мкм).

Предназначены типовые бактериофаги для идентификации и фаготипирования патогенных, коагулазоположительных штаммов стафилококка.

### **Дизентерийные диагностические бактериофаги**

Для индикации дизентерийных бактерий в различных объектах с помощью реакции нарастания титра фага (РНФ) и для идентификации свежевыделенных штаммов применяются дизентерийные диагностические бактериофаги.

Данные препараты представляют собой фильтраты фаголизатов бульонных культур дизентерийных бактерий Флекснера, Зонне, Штуцер-Шмитца и обладают специфической активностью в отношении указанных культур.

Препараты выпускаются в виде монофагов или смеси их как в сухом, так и в жидком состоянии.

### **Диагностический брюшнотифозный бактериофаг**

Представляет собой фильтрат фаголизата брюшнотифозных бактерий Ty-2 № 4446. Действующее начало препарата – фаговые корпускулы. Он содержит Vi-компонент.

Выпускается с титром  $1 \cdot 10^8$  (определение по Грациа). Предназначен для диагностических целей – идентификации и индикации возбудителя брюшного тифа, содержащего антиген во внешней среде, методом определения нарастания титра фага (РНФ).

### **Чумные диагностические бактериофаги**

Для идентификации штаммов чумного микроба, выделенных из организма больных чумой людей, грызунов, эктопаразитов и объектов внешней среды, применяют чумные диагностические бактериофаги. Они представляют собой фильтраты фаголизатов чумного микроба, обладающие специфической лизирующей активностью.

Чумные диагностические бактериофаги выпускают в виде моновалентных и поливалентных препаратов.

Для их изготовления применяют маточные фаги (Д' Эрелля, Покровской, Берлина, Осолинкера), а также другие свежесделанные бактериофаги. Их размножают на маточной культуре вакцинного штамма ЕВ и контролируют на общую и специфическую стерильность и литическую активность.

Литическую активность бактериофага определяют по методу Аппельмана с эталонной культурой вакцинного штамма КВ и семью вирулентными штаммами чумного микроба, выделенными от разных видов грызунов.

Бактериофаг может быть выпущен, если все 8 штаммов лизируются, и 4 из них в титре не ниже  $10^8$ .

### **Токсин для реакции Шика**

Дифтерийный токсин Шика применяется для выявления восприимчивости детей к дифтерии. Для постановки реакции Шика применяют разведенный дифтерийный токсин, содержащий 1/40 ДЛМ для морской свинки в 0,2 мл. Токсин вводят внутрикожно в количестве 0,2 мл в среднюю часть ладонной поверхности предплечья. Реакция Шика в настоящее время – это единственная реакция флюкюляции, которая выполняется на людях.

У неимунных детей на месте введения токсина появляется положительная кожная реакция в виде инфильтрата и гиперемии. Сырьём для изготовления токсина для реакции Шика служит очищенный дифтерийный токсин, который готовят из нативного токсина, выдержанного не менее двух лет, с точно установленной на морских свинках минимальной смертельной дозой. В 1 мл нативного токсина должно заключаться от 250 до 1000 DIm . Дифтерийный токсин готовят так же, как и при получении анатоксина.

Очистка токсина осуществляется с помощью стерильного насыщенного раствора сернокислого аммония, добавляемого из расчета 240 мл на 100 мл токсина. Выпавший при этом осадок отделяют с помощью центрифугирования, растворяют 0,4% раствором двууглекислого натрия и диализуют через целлофановую плёнку в проточной водопроводной воде при температуре не выше 15°C в течение 48 часов, а затем в дистиллированной воде на холоде около 18 часов. По окончании диализа токсин стерильно фильтруют через бумагу, добавляют стерильного двууглекислого натрия до рН=7,6, определяют содержание антигенных единиц в 1 мл, разводят боратно-буферным раствором до содержания 40-45 DIm/мл и стерилизуют фильтрованием через свечи типа Шамберлена.

## **ВАКЦИНЫ**

Вакцины – это препараты, получаемые из бактерий, вирусов и других микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности для специфической профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

### **Классификация вакцин:**

- I. Инактивированные (убитые):
  - 1) корпускулярные (цельновирионные);
  - 2) химические;
  - 3) рекомбинантные.
- II. Живые.
- III. Комбинированные (комплексные).
- IV. Инновационные (перспективные вакцины будущего):
  - 1) вакцины для лечения онкозаболеваний;
  - 2) синтетические пептидные вакцины;
  - 3) вакцины с искусственными адъювантами;

- 4) ДНК-вакцины;
- 5) антиидиотипические вакцины;
- 6) вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости;
- 7) растительные вакцины;
- 8) мукозальные вакцины;
- 9) микрокапсулированные вакцины/

**Инактивированные (убитые) вакцины** готовятся из вирулентных штаммов бактерий и вирусов, обладающих полным набором необходимых антигенов. Для инактивации возбудителей применяют нагревание, обработку формалином, ацетоном, спиртом, которые обеспечивают надежную инактивацию и минимальное повреждение структуры антигенов.

Высушивание вакцин обеспечивает высокую стабильность препаратов и снижает концентрацию некоторых примесей (формалина, фенола). Храниться вакцины должны при температуре 4–8°C, замораживание жидких убитых вакцин ведет к уменьшению активности препаратов и повышению их реактогенности за счет выхода отдельных компонентов в жидкую фазу.

Убитые вакцины обладают в целом более низкой эффективностью по сравнению с живыми вакцинами, но при повторном введении создают достаточно стойкий иммунитет, предохраняя привитых от заболевания или уменьшая его тяжесть. Наиболее частый способ применения — парентеральный. Трудности производства инактивированных вакцин заключаются в необходимости строгого контроля за полнотой инактивации вакцин.

Инактивированные вакцины включают следующие подгруппы: корпускулярные (цельновирсионные), химические и рекомбинантные вакцины.

**Корпускулярные вакцины (цельновирсионные)** представляют собой вирулентные штаммы бактерий и вирусов, инактивированные путем химического (формалин, спирт, фенол) или физического (тепло, ультрафиолетовое облучение) воздействия. Для их изготовления применяют, как правило, вирулентные штаммы микроорганизмов, поскольку они обладают наиболее полным набором антигенов, а для изготовления отдельных вакцин (например, антирабической культуральной вакцины) – аттенуированные штаммы. Корпускулярные бактериальные вакцины обладают высокой реактогенностью.

Примерами корпускулярных вакцин являются коклюшная (компонент АКДС), антирабическая, лептоспирозная, гриппозная, цельновирсионные

инактивированные вакцины, вакцины клещевого и японского энцефалита, а также ряд других препаратов.

### **Коклюшная вакцина**

Это типичный пример приготовления корпускулярной вакцины. Препарат содержит типичные коклюшные микробы (по морфологическим, культуральным и серологическим свойствам), обладающие определенной токсичностью, вирулентностью и иммуногенностью. Производственные штаммы *Bordetella pertussis* выращивают на питательной среде (казеиново-угольный агар), затем готовят из них взвесь определенной плотности клеток в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия и убивают формалином или мертиолятом. Разведенная суспензия клеток проверяется на стерильность и иммуногенность. Вакцина считается безвредной, если она, при введении в объеме 0,5 мл подкожно белым мышам не вызовет их гибели в течение 7 дней. Проверенная вакцина в дальнейшем используется для приготовления АКДС. В России в настоящее время коклюшная вакцина как отдельный препарат не применяется.

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

Представляет собой смесь коклюшной вакцины и очищенных концентрированных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроокиси алюминия. Все это перемешивают и разливают в ампулы. Вакцина имеет вид бесцветной прозрачной жидкости с белым или слегка желтоватым осадком, который при встряхивании легко разбивается.

Прививают детей 5-6-месячного возраста, не болевших коклюшем и дифтерией. Препарат вводят по 0,5 мл внутримышечно три раза с интервалом между инъекциями в 30–40 дней.

Первую ревакцинацию проводят через 1,5–2 года после окончания курса прививки. Вводят однократно внутримышечно по 0,5 мл вакцины. Курс вакцинации состоит из трех прививок с интервалом 30 дней. Сокращение интервалов не допускается. Вторую ревакцинацию осуществляют затем в возрасте 6 лет и старше той же дозой. В результате иммунизации развивается искусственный активный противомикробный (коклюш) и антитоксический (дифтерия, столбняк) иммунитет.

### **Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая для иммунизации человека (КАВ)**

Препарат представляет собой вакцинный штамм вируса бешенства Внуково-32, выращенный в первичной культуре почек сирийских хомяков, инактивированный ультрафиолетовыми лучами. Препарат – пористая масса в виде таблетки светло-желтого цвета с розовым оттенком. Стабилизаторы – желатоза и сахароза.

Курс антирабических прививок назначает врач-рабиолог при укусах, царапинах, ослонении кожных покровов или слизистых оболочек явно бешеным, подозрительным на бешенство или неизвестным животным. Препарат вводят в подкожную клетчатку живота, отступив от средней линии на 2-3 пальца или ниже пупка, в разные участки. В исключительных случаях препарат может быть введен в межлопаточную область. Растворенная вакцина представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость красновато-розового цвета без осадка и взвешенных частиц. Хранение разведенной вакцины не допускается.

Иммунитет, развивающийся в результате иммунизации, основан на явлении интерференции вирусов. Фиксированный вирус бешенства, имея более короткий инкубационный период, быстрее достигает клеток центральной нервной системы, но заболевания не вызывает. В ответ на внедрение вируса в клетках вырабатывается интерферон и ингибиторы, которые не дают возможности проникнуть в клетки мозга «дикому» вирусу.

### **Вакцина лептоспирозная инактивированная жидкая**

Данная вакцина представляет собой смесь инактивированных нагреванием культур лептоспир четырех серологических групп: *L.icterohaemorrhagiae*, *L.pomona*, *L.grippityphosa*, *L.hebdomadis*. Содержит следы кроличьей сыворотки. Консервант – фенол. Препарат предназначен для плановой вакцинации лептоспироза у взрослых и детей с 7 лет. Плановым прививкам подлежат лица, проживающие на эндемичных территориях, подвергающиеся повышенной опасности заражения лептоспирозом (ветеринарные работники, скотники, свиарки, пастухи и т.д.), работники мясокомбинатов, занятые убоем и разделкой туш, лица, занятые заготовкой сена на заливных лугах, охотники, дети, проживающие в сельской местности, где расположены водоемы, загрязняемые животными.



Вакцинацию проводят двухкратно с интервалом в 5-7 дней, ревакцинацию – через год однократно. Препарат вводят подкожно в область нижнего угла лопатки при первой прививке в дозе 2 мл, при второй – 2,5 мл, при ревакцинации – 2 мл. Запрещается введение вакцины в другие ткани и участки тела.

В результате вакцинации развивается искусственный, активный противомикробный иммунитет.

### **Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая**

Препарат представляет собой инактивированные этиловым спиртом и лиофилизированные микробные клетки *S. typhi* штамм 4446. Консерванта не содержит. Это аморфный порошок белого цвета. В одной ампуле содержится 5 млрд брюшнотифозных микробных клеток. В ампулу с сухой вакциной непосредственно перед прививкой вносят 5 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Содержимое ампулы перемешивают. Время растворения не должно превышать 1 мин. Растворенный препарат должен представлять собой гомогенную мутную взвесь с сероватым или желтоватым оттенком, без хлопьев и посторонних включений. Двукратное введение вакцины обеспечивает защиту 65% привитых от заболевания брюшным тифом в течение 2-х лет. Препарат предназначен для профилактики брюшного тифа у взрослых (мужчины до 60 лет, женщины до 55 лет).

Вакцинацию проводят двукратно с интервалом 25—35 сут в дозе: 1-я вакцинация — 0,5 мл, 2-я вакцинация — 1,0 мл, ревакцинацию проводят через 2 года в дозе 1,0 мл. Препарат вводят шприцем подкожно в подлопаточную область.

После введения вакцины могут развиваться общие и местные реакции. Учет реакции проводят через 24 часа после прививки. Повышение температуры тела до 37,5°C включительно расценивают как слабую реакцию, от 37,6 до 38,5°C включительно — как среднюю и от 38,6 °C и выше — как сильную.

Покраснение без инфильтрата и инфильтрат диаметром до 25 включительно расценивают как слабую реакцию, инфильтрат диаметром от 26 до 50 мм включительно — как среднюю реакцию и инфильтрат диаметром более 50 мм, а также инфильтрат с наличием лимфангоита и лимфаденита — как сильную.

В результате вакцинации развивается искусственный, активный противомикробный иммунитет.

### **Сухая спиртовая дизентерийная вакцина Флекснера–Зонне**

Вакцина представляет собой порошок убитых этиловым спиртом и высушенных дизентерийных бактерий Флекснера–Зонне.

Культуру каждого вида микроба отдельно в жидкой питательной среде убивают этиловым спиртом и консервируют 0,25% фенолом. Убитые культуры смешивают, разливают в ампулы по 1 мл и высушивают в вакууме из замороженного состояния.

Перед употреблением вакцину растворяют стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. После добавления раствора образуется гомогенная взвесь с сероватым оттенком. Вакцину применяют для лечения затяжных и хронических форм дизентерии. Препарат вводят подкожно в область нижнего угла лопатки. Для взрослых разовая доза составляет 0,25–3 мл (6-9 инъекций с 2–3 дневным интервалом), для детей – 0,2–1 мл (4–6 инъекций с интервалом 4–5 дней). Доза и кратность инъекций зависят от характера заболевания и реакции на введение препарата.

Лечение дизентерийной вакциной проводят под контролем ректороманоскопии и бактериологических исследований. Если заболевание трудно поддается лечению, через 2-3 недели после окончания основного курса проводят повторный курс вакцинотерапии.

В результате вакцинации развивается искусственный, активный противомикробный иммунитет.

### **Холерная вакцина**

Представляет собой беловатую или темноватую пористую массу, состоящую из убитых холерных вибрионов. Для приготовления вакцины штаммы классических и Эль-Тор холерных вибрионов серотипа Инаба и Огава выращивают на плотной среде, смывают физиологическим раствором и убивают нагреванием или формалином, разливают в ампулы и сушат в вакууме из замороженного состояния или выпускают в жидком виде.

Вакцину применяют для профилактики холеры. Прививают против холеры взрослых и детей старше 2-х лет два раза с 7-10-дневным интервалом. Дозы препарата вводят соответственно возрасту прививаемого. При первой прививке детям от 2 до 5 лет вводят 0,3 мл вакцины, при второй – 0,5 мл, от 5 до 10 лет, соответственно – 0,5 и 0,7 мл, от 10 до 15 лет – 0,6 и 1 мл и старшим детям –

1 – 1,5 мл. Ревакцинацию проводят через 6 месяцев однократно. В результате вакцинации развивается искусственный активный антимикробный иммунитет.

### **Инактивированная гриппозная вакцина (ИГВ)**

Вакцина гриппозная инактивированная жидкая центрифужная A/H1N1/, A/H3N2/ и типа В представляет собой очищенный и концентрированный вирус гриппа, выращенный на 10-11-дневных куриных эмбрионах, инактивированный формалином и ультрафиолетовым облучением.

Предназначена для профилактики гриппа у людей старше 18 лет при парэнтеральном введении. Вводят вакцину однократно подкожно в объеме 0,5 мл в область наружной поверхности плеча. Вакцинация проводится ежегодно в осенне-зимний период. Возможно интраназальное введение данной вакцины детям старше 7 лет и взрослым.

В результате вакцинации развивается искусственный активный противомикробный иммунитет.

Наряду с достоинствами убитых (инактивированных) корпускулярных вакцин (безвредность, простота получения, транспортировки и хранения) существуют также и недостатки. В первую очередь это касается введения в организм большого количества веществ, не несущих специфичной антигенной нагрузки. Происходит отвлечение защитных сил организма от образования специфического иммунного ответа и, как следствие этого, достаточно большое количество побочных реакций и осложнений. Инактивированные вакцины обладают более низкой активностью, чем живые вакцины.

**Химические вакцины** представляют собой иммуногенные антигенные компоненты, извлеченные из микробной клетки. При их изготовлении используют разные физико-химические методики. Основной принцип получения химических вакцин заключается в выделении протективных антигенов, обеспечивающих развитие надежного иммунитета, и очистке этих антигенов от балластных веществ. Как правило, химические вакцины не являются гомогенными, содержат примесь отдельных органических соединений или комплексов, состоящих из белков, полисахаридов и липидов. В некоторых случаях используют рибосомальные фракции микробов.

Химические вакцины обладают слабой реактогенностью, могут вводиться в больших дозах и многократно. Применение адъювантов усиливает эффективность

вакцин. Химические вакцины, особенно сухие, устойчивые к влиянию внешней среды, хорошо стандартизируются и могут применяться в различных ассоциациях, направленных одновременно против ряда инфекций.

**К химическим вакцинам относятся:** менингококковые вакцины групп А и С, вакцина гемофильюс инфлюэнца, пневмококковая, брюшнотифозная вакцина и гриппозная тривалентная вакцины и другие.

### **Менингококковые вакцины групп А и С полисахаридные**

Препарат представляет собой очищенный капсульный специфический полисахарид, выделенный из бульонной культуры менингококка (*Neisseria meningitidis*) серогрупп А и С при помощи цетилтриметиламмония бромистого (цетавлона) с последующей экстракцией полисахарида из цетавлонового комплекса и очисткой его от балластных веществ. Стабилизатор – лактоза. Консерванта не содержит. Пористая масса серовато-белого цвета в виде таблетки или рыхлого порошка.

Вакцинация приводит к быстрому (в течение недели) и интенсивному образованию специфических А и С антител, обеспечивающих развитие невосприимчивости к генерализованной инфекции, вызываемой менингококками серогрупп А и С, которая сохраняется не менее 2 лет.

### **Вакцина гемофильюс инфлюэнца b полисахаридная**

Препараты гемофильной b вакцины представляют собой капсульные полисахариды или их олигомеры, связанные с белковым носителем. В качестве последних используют дифтерийный и столбнячный анатоксины, белковый компонент наружной мембраны менингококка. Необходимость такого соединения обусловлена низкой антигенной активностью бактериального полисахарида. При этом необходимо указать, что вводимый человеку комплекс полисахарид–белок приводит к образованию антител исключительно к гемофильной палочке, что обусловлено крайне низким содержанием в препарате белкового компонента (до 10 мкг).

В России зарегистрирована вакцина гемофильюс инфлюэнца *типа b* «Акт-ХИБ» производства фирмы «Пастер-Мерье» (Франция). Выпускается в лиофилизированном виде. Консерванта и сорбента не содержит. После растворения препарат вводят подкожно или внутримышечно в объеме 0,5 мл.

Полноценный иммунитет развивается через 2 недели после курса вакцинации у 95% привитых. Препарат обладает низкой реактогенностью, — лишь у 25% привитых его введение сопровождается развитием слабой местной реакции продолжительностью не более 24 часов, у части привитых возможно появление столь же непродолжительной субфебрильной температуры.

Противопоказаниями к применению являются острые инфекционные и неинфекционные болезни, аллергические реакции на предшествующее введение столбнячного анатоксина или самого препарата.

### **Пневмококковая вакцина**

Создание вакцины затруднено наличием большого числа (около 100) серотипов возбудителя. В России зарегистрирована одна вакцина «ПНЕВМО 23» фирмы «Авентис Пастер» (Франция), которая применяется в более чем 10 странах мира: в США, Канаде, Англии, Франции, Италии, Бельгии, Финляндии и др.

### **Пневмо 23**

«Пневмо 23» — полисахаридная 23-валентная вакцина — включает в себя основные серотипы пневмококков, вызывающих заболевания с тяжелым клиническим течением. Вакцина «Пневмо 23» представляет собой смесь очищенных капсульных полисахаридов двадцати трех наиболее часто встречающихся серотипов пневмококка (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, НА, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19F, 19А, 20, 22F, 23F, 33F). К этим серотипам относятся 90% штаммов, выделяемых из крови больных инвазивной пневмококковой инфекцией. По своему серотиповому составу вакцина «Пневмо 23» соответствует большинству штаммов пневмококков, обнаруживаемых в России у больных острыми бронхитами и пневмониями.

Вакцина вводится подкожно или внутримышечно однократно, прививочная доза составляет 0,5 мл для всех возрастов.

Полисахаридная вакцина «Пневмо 23» применяется с целью защиты детей, относящихся к группам риска заражения: в возрасте старше 2 лет — с анатомической или функциональной аспленией и удаленной селезенкой, ликворреей, лимфогрануломатозом, гемоглобинопатиями, нейтропенией, с хронической почечной недостаточностью, болезнями сердца, диабетом и

другими состояниями, предрасполагающими к пневмококковой инфекции. Имеются рекомендации к применению препарата у детей старше 2 лет при повторных заболеваниях носоглотки, среднего уха и придаточных пазух носа.

### **Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая (ВИ – АНВАК)**

Препарат представляет собой раствор капсульного полисахарида, извлеченного из супернатанта культуры *Salmonella typhi*, очищенного ферментативными и физико-химическими методами. Бесцветная прозрачная слегка опалесцирующая жидкость с запахом фенола.

Введение вакцины приводит к быстрому и интенсивному нарастанию в крови вакцинированных специфических антител, обеспечивающих через 1–2 недели невосприимчивость к инфекции, которая сохраняется в течение 2 лет.

Препарат предназначен для профилактики брюшного тифа у взрослых. Прививки производят однократно. Вакцину вводят подкожно в наружную поверхность верхней трети плеча. Прививочная доза составляет 0,5 мл (25 мкг). Ревакцинации проводятся через каждые 2 года.

Реакции на введение вакцины довольно редки и относятся к категории слабых. Они могут проявляться в течение первых суток после иммунизации в виде повышения температуры тела (менее 38°C у 3 – 5% привитых в течение 24–48 ч), головной болью.

**Гриппозная инактивированная сплит-вакцина “Ваксигрипп”**  
(производственная фирма «Авентис Пастер–Мерье», Франция).

Ваксигрипп – это инактивированная высокоочищенная расщепленная (сплит) вакцина, которая готовится из актуальных гриппозных штаммов вируса, ее состав ежегодно обновляется в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Вирус, выращенный в 10–12-дневных куриных эмбрионах и тщательно очищенный от белков и других компонентов куриного эмбриона путем двукратного зонального ультрацентрифугирования, разрушают при использовании в качестве детергента «Тритон Х–100», инактивируют формальдегидом и фильтруют. Полученные моновалентные вакцины из вируса гриппа каждого из трех серотипов затем смешивают вместе. Препарат содержит в одной прививочной дозе по 15 мкг гемагглютинаина подтипа А/Н1N1/, А/Н3N2/ и типа В, без консерванта.

Вводят вакцину подкожно или внутримышечно с 3 месяцев и далее без ограничения возраста по схеме: детям до 10 лет – двухкратное введение с интервалом в 1 месяц по 0,25 мл, детям старше 10 лет и взрослым – однократно 0,5 мл.

Вакцинация проводится ежегодно.

**Рекомбинантные вакцины** (иногда их называют генно-инженерные вакцины) получают путем клонирования генов, обеспечивающих синтез необходимых антигенов, введения этих генов в вектор, введения векторов в клетки-продуценты (вирусы, бактерии, грибы и пр.), культивирования клеток *in vitro*, отделения антигена и его очистки. Второй путь — применение клеток-продуцентов в качестве вакцины.

Рекомбинантные вакцины безопасны, достаточно эффективны, для их получения применяются высокоэффективные технологии, они могут быть использованы для разработки комплексных вакцин, создающих иммунитет одновременно против нескольких инфекций.

К сожалению, из вакцин календаря прививок лишь рекомбинантная вакцина против гепатита В заняла твердое положение в прививочной практике России, хотя в отношении данного возбудителя есть еще два эффективных рекомбинантных препарата, разработанных в России: вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная ФГУП НПО «Вирион», Энджерикс В ООО «СмитКляйнБичем-Биомед» и 3 - зарубежных фирм: «Recombivax HB» (США), «Engerix B» (Бельгия), «ДНК рекомбинантная вакцина против гепатита В» (Куба).

#### **Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая фирмы «Комбиотех», Россия**

Это рекомбинантная дрожжевая жидкая вакцина, получаемая путем встраивания антигена вируса гепатита В (HBsAg) в дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae*. Препарат представляет собой поверхностный антиген (подтип «ауw»), поскольку в России наиболее распространен вирусный гепатит В с субтипом «ауw». После завершения процесса культивирования дрожжей из последних выделяют белок HBsAg, который подвергают тщательной очистке от дрожжевых белков и используют в качестве иммуногенного компонента препарата. Сорбент – алюминия гидроокись, консервант – мертиолят в концентрации 0,005%.

Обязательная вакцинопрофилактика проводится в первый день жизни, в 1 месяц, в 12 месяцев. У взрослых вакцинации подлежат люди, связанные с высоким риском заражения (медицинские работники, студенты медицинских вузов, больные, получающие повторные гемотрансфузии, семейное окружение больных гепатитом В).

Вакцина против гепатита В, как и всякая адсорбированная вакцина, вводится внутримышечно (кроме лиц со сниженной свертываемостью крови, которым она вводится подкожно). Новорожденным и грудным детям рекомендуется вводить ее в передне-боковую поверхность бедра, детям более старшего возраста и взрослым – в дельтовидную мышцу плеча.

### **ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ**

Живые вакцины представляют собой взвесь вакцинных штаммов микроорганизмов (бактерий, вирусов, риккетсий), выращенных на различных питательных субстратах. Вакцины готовятся на основе апатогенных возбудителей, аттенуированных (лишенных способности вызывать инфекционную болезнь) в искусственных или естественных условиях. Аттенуированные штаммы вирусов и бактерий получают путем инактивации гена, ответственного за образование фактора вирулентности или за счет мутаций в генах, неспецифически снижающих эту вирулентность.

Наряду с генетически закрепленной утратой патогенных свойств и потерей способности вызывать у человека инфекционное заболевание вакцинные штаммы сохраняют способность размножаться в месте введения, а в дальнейшем в регионарных лимфатических узлах и внутренних органах.

Вакцинная инфекция может продолжаться несколько недель, она не сопровождается типичной клинической картиной заболевания и приводит к формированию иммунитета к патогенным штаммам микроорганизмов.

Лишь в единичных случаях могут возникать вакцинно-ассоциированные заболевания, связанные с остаточной вирулентностью вакцинного штамма, реверсией его вирулентных свойств и наличием у привитого иммунодефицитного состояния. В этом случае появляются клинические признаки инфекционного заболевания, против которого проведена прививка.

Живые вакцины имеют ряд преимуществ перед убитыми и химическими вакцинами. Живые вакцины создают прочный и длительный иммунитет, по напряженности приближающийся к постинфекционному иммунитету. Для



создания прочного иммунитета во многих случаях достаточно одной инъекции вакцины. Такие вакцины могут вводиться в организм достаточно простым методом, например, скарификационным или пероральным.

Для обеспечения безопасности живых вакцин необходимо иметь генетически стабильный гомогенный аттенуированный штамм и проводить постоянный контроль реверсии вирулентности возбудителя.

В связи с тем, что действующим началом вакцин являются живые микроорганизмы, следует строго соблюдать требования, обеспечивающие сохранение жизнеспособности микроорганизмов и специфической активности препарата.

Большинство живых вакцин выпускается в сухом лиофилизированном виде (исключением является полиомиелитная вакцина). Такие вакцины имеют достаточно длительный (до года и более) срок годности. Живые вакцины следует хранить и транспортировать при температуре  $+4 \div +8^{\circ}\text{C}$ . Замораживание таких вакцин не оказывает существенного влияния на их активность.

В живых вакцинах нет консервантов, при работе с такими вакцинами следует строго соблюдать правила асептики. Нарушение целостности ампул и потеря вакуума приводят к инаktivации препарата в связи с проникновением воздуха и влаги. При наличии в ампулах трещин и изменении внешнего вида содержимого следует изъять такие ампулы и уничтожить их.

При вскрытии ампул, растворении вакцин и обработке инструментария следует избегать воздействия на препарат высокой температуры и дезинфицирующих средств, инаktivирующих микроорганизмы. При накожном применении вакцины кожу обрабатывают спиртом или эфиром, вакцину наносят после испарения жидкостей.

### **Вакцина БЦЖ**

Представляет собой белую пористую массу, содержащую живые аттенуированные микобактерии туберкулёза, впервые полученные Кальметтом и Жереном (отсюда и название – Бактерии (**В**) Кальметта (**Calmett - С**) и Жерена (**Gereen - G**), сокращенная аббревиатура – **BCG** – русская – **БЦЖ**), выращивают сначала на твёрдой картофельной среде, а затем в жидких синтетических средах. С поверхности жидкой среды микробную плёнку снимают, отмывают, гомогенизируют, разводят 1,5% раствором глютамината натрия, разливают в ампулы и сушат в вакууме из замороженного состояния.

Вакцину применяют для вакцинации новорожденных и для ревакцинации детей, подростков и взрослых, у которых наблюдается отрицательная проба на туберкулин.

Первичную вакцинацию проводят в родильном доме всем детям на 5–7 день жизни. Перед применением вакцину растворяют стерильным изотоническим раствором хлористого натрия. Препарат вводят строго внутривенно на наружную поверхность плеча, предварительно обработав 70 % спиртом.

Ревакцинацию проводят в 7, 12 и 17 лет. Последующие ревакцинации взрослых до 30-летнего возраста проводят с интервалом в 5–7 лет.

В результате прививки развивается искусственный, нестерильный иммунитет против туберкулёза.

### **Коревая живая сухая вакцина**

Вакцина представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую, розовую или бесцветную жидкость, содержащую живой аттенуированный штамм вируса кори.

Для изготовления вакцины используют вакцинный штамм вируса кори Л-16, полученный в Ленинградском институте им. Пастера. Вакцинный штамм вируса кори культивируют в первичной тканевой культуре почек новорожденных морских свинок, почек собак и др.

После накопления вируса жидкость собирают, освобождают от тканевых элементов, разливают в ампулы и сушат в вакууме из замороженного состояния (лиофильная сушка).

Для профилактики кори вакцинируют детей в возрасте от 10 месяцев до 8 лет. Перед употреблением вакцину разводят прилагаемым к каждой капсуле растворителем.

Прививку проводят однократно путём подкожного введения 0,5 мл разведённой вакцины в область плеча или нижнего угла лопатки.

Вакцину можно вводить внутривенно с помощью безыгольного инъектора. В этом случае вакцину разводят в 5 раз меньше.

В результате введения вакцины развивается искусственный активный противовирусный иммунитет.

### **Полиомиелитная живая вакцина Сейбина для приёма внутрь**

Представляет собой красно-оранжевую прозрачную жидкость, содержащую аттенуированные штаммы вируса полиомиелита I, II, III иммунологических типов.

Вакцинные штаммы вируса полиомиелита каждого типа выращивают в первичных культурах клеток почечной ткани африканских зеленых мартышек. После накопления вируса клеточный детрит удаляют, а жидкость, содержащую вирус, фильтруют и разливают в инсулиновые флаконы и герметически закрывают.

Вакцину используют для иммунизации людей против полиомиелита. Прививки проводят начиная с двух месячного возраста. Вакцину принимают внутрь в любое время. Одна прививочная доза жидкой моновакцины составляет 0,1 мл (2 капли), тривакцины – 0,2 мл (4 капли). Капли отмеряют шприцом или глазной пипеткой. Прививки детям первых трех лет жизни поводят ежегодно тривакциной троекратно с трехмесячными интервалами.

В результате иммунизации живой вакциной Сейбина развивается искусственный, активный противовирусный иммунитет, а также и местный иммунитет.

### **Комплексные (комбинированные вакцины, ассоциированные) вакцины**

Одной из актуальных проблем современной вакцинологии является разработка комплексных вакцин, с помощью которых возможна иммунизация против нескольких инфекций. Вакцинировать против всех инфекций с помощью одной инъекции препарата – требование к идеальной вакцине.

В практике здравоохранения применяются два способа комбинирования вакцин: истинная комбинация (смешивание) вакцин, а в случае несовместимости антигенов – использование шприцов, имеющих две камеры, с последовательным введением компонентов, комплексные химические вакцины и анатоксины могут быть адсорбированы на гидрате окиси алюминия или фосфате кальция.

В арсенале комплексных вакцин, используемых в мировой практике, имеются: АКДС-вакцина, гриппозная вакцина из трех циркулирующих штаммов вируса гриппа, трехвалентная полиомиелитная (живая, инактивированная) вакцина, пневмококковая вакцина, включающая 23 серотипа пневмококка, менингококковая вакцина из антигенов 4-х серотипов менингококка, комплексные вакцины из

условно-патогенных микроорганизмов, живая комплексная вакцина для профилактики кори, паротита и краснухи. Эта тривакцина выпускается также в комбинации с живыми вакцинами против ветряной оспы или полиомиелита.

В последние годы наметилась тенденция к применению комбинированных вакцин, содержащих до 6 антигенных различных компонентов. Примером может служить вакцина “Тетракокк” (Франция), содержащая дифтерийный анатоксин, коклюшный компонент, столбнячный анатоксин и три типа вируса полиомиелита.

В исследованиях на людях показана возможность создания активных комбинированных вакцин, состоящих из инактивированных и живых компонентов. Они могут быть сгруппированы в соответствии с совместимостью антигенов и вакцинных штаммов. Вероятно, что в недалеком будущем в практической вакцинологии будут использоваться две основные многокомпонентные вакцины: одна живая, другая химическая (инактивированная).

### **Создание перспективных вакцин будущего**

Разработка методов профилактики инфекционных заболеваний неуклонно способствует совершенствованию созданных вакцин и созданию новых препаратов и целых направлений вакцинологии. Среди них можно назвать вакцины для лечения онкологических заболеваний, синтетические пептидные вакцины, вакцины с искусственными адъювантами, ДНК-вакцины, антиидиотипические вакцины, вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости, растительные вакцины, мукозальные вакцины, микрокапсулированные вакцины. И это в настоящее время далеко не полный перечень возможных направлений работы по созданию новых вакцин.

### **Вакцины для лечения онкологических заболеваний**

Одна из важных проблем будущей вакцинологии — создание вакцин против опухолей. Введение онкологическим больным антител, как правило, не приносит успеха, так как в основе противоопухолевого иммунитета лежат клеточные реакции.

Появились коммерческие вакцины для лечения онкологических заболеваний. Во многих странах, в том числе и в России, применяется БЦЖ-вакцина для терапии рака мочевого пузыря. Конечно, в данном случае она не соответствует классическому понятию «вакцина», скорее она является иммуномодулятором, активирующим неспецифическое клеточное звено иммунитета.

## **Имурон**

Отечественный препарат «Имурон», содержащий в разовой дозе 100–120 мг микробактерий БЦЖ, предназначен для профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после оперативного трансуретрального удаления опухолей, а также для лечения рака *in situ* и поверхностных опухолей мочевого пузыря размером менее 1 см, оперативное удаление которых невозможно.

Вакцину вводят внутривезикулярно через 3 недели после удаления опухоли. Лечение проводят 1 раз в неделю в течение 6 недель. При недостаточной эффективности лечения проводят второй курс иммунотерапии через 3-4 недели после первого.

Почти у всех больных в процессе лечения «Имуроном» появляются симптомы цистита, у 15–20% больных наблюдается микрогематурия, у 30–40% — повышение температуры тела выше 38°C, у 5-6% — артралгия, у 0,4% — БЦЖ-сепсис, который связан с повреждением слизистой и массовым поступлением микробактерий в кровь.

В Японии применяются препараты микробного и грибкового происхождения для лечения рака желудка и других органов: Пенибанил — экстракт *S. ruogenes*, Крестин и Лентинан — грибковые полисахариды.

## **Синтетические пептидные вакцины**

Несмотря на значительные успехи в теоретическом обосновании возможности использования синтетических пептидов для создания вакцин, ни один препарат такого типа не зарегистрирован в международной медицинской практике. Однако есть все основания считать, что синтетические пептиды найдут широкое применение в качестве вакцин. При определенных условиях синтетические пептиды могут обладать такими же иммуногенными свойствами, как и естественные антигены, выделенные из возбудителей инфекционных заболеваний.

У синтетических пептидов нет недостатков, характерных для живых вакцин (реверсия патогенных свойств, остаточная вирулентность, неполная инаktivация и т.п.). Синтетические вакцины отличаются высокой степенью стандартности, обладают слабой реактогенностью, они безопасны, с помощью таких вакцин можно избежать развития аутоиммунных процессов при иммунизации, а при

использовании доминантных пептидов можно получить вакцины против возбудителей с высокой степенью изменчивости.

Идея использования синтетических пептидов в качестве вакцин родилась при изучении клеточных и молекулярных механизмов развития иммунитета, прежде всего исследования начальных этапов развития иммунитета – процессинга антигена во вспомогательных клетках и презентации антигена Т-клеткам.

Вирусные и бактериальные пептиды, образующиеся из персистирующих в клетках возбудителей, взаимодействуют с антигенами гистосовместимости класса I и индуцируют прежде всего цитотоксические CD8 Т-клетки. Экзогенные антигены, попадающие в клетку в составе лизосом, расщепляются до пептидов, которые в комплексе с антигенами гистосовместимости класса II активируют CD4 Т-хелперы. Для получения хорошего иммунного ответа необходимо, чтобы синтетический антиген содержал не менее 8 аминокислотных остатков, хотя в структуру антигенной детерминанты могут входить 3-4 аминокислоты. Минимальный молекулярный вес такой детерминанты составляет около 4000 Д.

Получены многочисленные виды искусственных антигенов: линейные полимеры, состоящие из L-аминокислот, разветвленные многоцепочечные сополимеры, конъюгаты различного рода пептидов с аминокислотами гомополимерами.

Синтезированы и испытаны полисахариды, аналогичные естественным антигенам, например, сальмонеллезным полисахаридам. Молекула синтетических вакцин может содержать разнородные эпитопы, которые способны формировать иммунитет к разным видам инфекций.

Экспериментальные синтетические вакцины получены против дифтерии, холеры, стрептококковой инфекции, гепатита В, гриппа, ящура, клещевого энцефалита, пневмококковой и сальмонеллезной инфекций.

Синтетические пептиды обладают слабой иммуногенностью. Для их стабилизации, доставки к иммунокомпетентным клеткам и стимуляции иммунного ответа необходим носитель или какой-либо другой адъювант (иммуностимулирующий комплекс, микросферы, липосомы и пр.). Носитель не только помогает пептиду, он способен индуцировать ответ на себя, который не должен доминировать над ответом к пептиду и нарушать его специфичность. Необходимо изучить, на какие иммунокомпетентные клетки действует конъюгат пептида с носителем.

На стадии конъюгирования пептида с носителем надо следить за постоянством весовых соотношений пептида с носителем, которые не должны колебаться от серии к серии. Носитель должен иметь собственную спецификацию по характеристике его биологических свойств и структуры, включая молекулярные параметры.

### **Вакцины с искусственными адъювантами**

Принцип создания таких вакцин заключается в использовании естественных антигенов и синтетических носителей. Одним из вариантов таких вакцин является гриппозная вакцина, состоящая из белков вируса гриппа (гемагглютинаина и нейроминидазы) и искусственного стимулятора — полиоксидония, обладающего выраженными адъювантными свойствами. Вакцина внедрена в практику здравоохранения.

#### **Гриппозная тривалентная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол» (Россия)**

Данный препарат представляет собой высокоочищенный белковый препарат, содержащий только поверхностные антигены вирусов гриппа. В этой вакцине гемагглютинин и нейраминидаза, выделенные из вирионов вируса гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и В, связаны водорастворимым высокомолекулярным иммуномодулятором N-оскидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (полиоксидоний). Наличие в вакцине полиоксидония (500 мкг в дозе) обеспечивает существенное повышение иммуногенности при снижении в 3-5 раз прививочной дозы антигенов, более эффективное формирование иммунологической памяти к антигенам вируса гриппа, стабильность антигенов и безопасность при применении.

Препарат предназначен для профилактики гриппа у лиц в возрасте от 18 до 60 лет. Вакцину вводят однократно подкожно в объеме 0,5 мл в верхнюю треть наружной поверхности плеча. Вакцинация индуцирует синтез антител изотипов М, G (1, 2а, 2в, 3) и А, но не аллергических Е; формируются Т-хелперные и Т-киллерные лимфоциты, что обеспечивает создание напряженного специфического гуморального и клеточного иммунитета к вирусу гриппа.

## ДНК-вакцины

В настоящее время интенсивно разрабатываются вакцины из плазмидных ДНК, кодирующих протективные антигены возбудителей инфекционных болезней. Такая ДНК, введенная животному, проникает в ядро клетки, длительное время существует вне хромосом без репликации, транскрибируется и экспрессирует соответствующие антигены, вызывающие в организме привитого формирование иммунитета. ДНК-вакцина индуцирует Т- и В-клеточный иммунитет, однако многие механизмы развития иммунного ответа на ДНК-вакцины остаются неизученными.

Наиболее распространенным способом введения ДНК-вакцины является внутримышечный, поэтому считается, что ДНК-вакцина проникает в мышечную клетку. Вместе с тем, мышечная клетка слабо экспрессирует продукты генов ГКГ (главного комплекса гистосовместимости) классов I и II, которые необходимы для представления антигена Т-клеткам. Выйдя из мышечной клетки, антиген должен найти вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.), которые обладают сильной антигенпрезентирующей способностью.

Вероятно, ДНК-вакцина может проникать непосредственно в макрофаг или дендритную клетку, в которых существуют хорошие условия для образования комплексов антигена с продуктами генов ГКГ и представления этих комплексов Т-хелперам и цитотоксическим Т-лимфоцитам. Этот процесс может происходить в участке инъекции ДНК-вакцины, в регионарных лимфатических узлах и других лимфоидных органах, куда антиген поступает быстро после его внутримышечного введения.

Для приготовления ДНК-вакцины можно использовать смесь ДНК, которая обеспечивает образование разных антигенов против одной или (теоретически) нескольких инфекций. ДНК-вакцины могут быть получены в большом количестве, они стабильны и лишены инфекционных агентов.

Перспективным направлением является разработка многокомпонентных вакцин, содержащих две или несколько плазмидных форм, которые кодируют разные антигены, цитокины или другие биологически активные молекулы.

На животных изучены вакцины из ДНК вирусов приобретенного иммунодефицита человека, гриппа, бешенства, лимфоцитарного хориоменингита, гепатитов В и С, простого герпеса, папилломы, а также возбудителей малярии, лейшманиоза, туберкулеза. На первой стадии клинических испытаний находится ДНК-вакцина против малярии.



### **Антиидиотипические вакцины**

Идиотипом называют структуру, характеризующую индивидуальные антигенные свойства V-области молекулы антител и клеточных рецепторов. Антиидиотипические антитела являются «зеркальным отражением» антигена и поэтому способны вызывать образование антител и цитотоксических клеток, реагирующих с антигеном. Идиотипы отличаются от видоспецифических, изотипических и аллотипических маркеров клеточных рецепторов и антител.

Для приготовления вакцин могут быть использованы как гомологичные, так и гетерологичные идиотипы. Экспериментальные вакцины на основе идиотипов получены к многочисленным возбудителям вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний. Вакцины безопасны, так как идиотипы являются естественными эндогенными регуляторами иммунного ответа. Производство таких вакцин удобно в тех случаях, когда трудно получить достаточное количество антигена и он слабо иммуногенен.

К сожалению, надежда, которую возлагали на антиидиотипические вакцины, пока не оправдалась. Интерес к антиидиотипическим вакцинам падает. С помощью таких вакцин не удается достичь необходимого уровня нейтрализующих антител и напряженного иммунитета. При использовании гетерологичных идиотипов возможны аллергические реакции.

### **Вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости**

Иммунный ответ к крупномолекулярным антигенам начинается с процессинга антигена вспомогательными клетками. Пептиды, образующиеся из антигена, не обладают выраженной иммуногенностью, но приобретают ее после взаимодействия с продуктами (антигенами) генов гистосовместимости классов I или II. Отсутствие таких продуктов является одной из основных генетических причин слабой иммунной реакции организма на вакцину.

У каждой расы людей существуют свои аллели антигенов гистосовместимости, определяющие интенсивность иммунного ответа на отдельные протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний. Каждой инфекции соответствует свой набор антигенов ГКГ, свои гаплотипы, ответственные за высокий или низкий уровень иммунитета.

С учетом этих положений фундаментальной иммунологии разрабатываются ГКГ-рестриктированные вакцины для лечения больных гепатитом В,

цитомегаловирусной инфекцией и онкологическими заболеваниями (меланомой, раком простаты, папилломой). Вакцина, представляющая собой комплекс антигенов гистосовместимости класса I с антигенами вируса гепатита В, проходит клинические испытания. По предварительным данным, такая вакцина вызывает сильный ответ цитотоксических лимфоцитов и может способствовать усилению иммунитета у больных гепатитом В.

Разрабатываются другие варианты вакцин с учетом роли антигенов гистосовместимости в иммунном ответе. Показана возможность индукции гуморального иммунитета с помощью конъюгатов, состоящих из пептидов, полученных из вирусов, бактерий или опухолей и моноклональных антител к антигенам гистосовместимости класса II. Антитела являются средством доставки вакцины к продуктам генов гистосовместимости, экспрессированным на поверхности иммунокомпетентных клеток. Вместо моноклональных антител можно использовать искусственно синтезированные пептиды, хорошо взаимодействующие с антигенами ГКГ.

### **Растительные вакцины**

Революционным направлением в современной вакцинологии является разработка вакцин на основе трансгенных растений. Впервые эта концепция была выдвинута в 1995 г. С. Arntzen и его группой. Было показано, что листья трансгенных растений табака способны экспрессировать HBsAg.

Полученный из растений и частично очищенный антиген, введенный мышам, вызывает иммунный ответ подобно вакцине против гепатита В. Показана возможность образования IgG и IgA антител к энтеротоксину E. coli при скормливания мышам клубней трансгенного картофеля.

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о широкой перспективе в разработке и практическом использовании растительных вакцин. Оральный способ иммунизации является самым безопасным.

Ассортимент пищевых источников растительных вакцин не ограничен. Немаловажное значение имеет высокая экономичность растительных вакцин с учетом того, что по прогнозам многих специалистов, стоимость существующих вакцин будет возрастать, а цена многих вновь разрабатываемых вакцин будет выше стоимости сегодня применяемых в практике.

### **Мукозальные вакцины**

Одним из подходов к созданию новых вакцин заключается в разработке средств, препятствующих колонизации возбудителей инфекционных заболеваний на поверхности слизистых оболочек. Основу таких вакцин может составить белок-адгезин, который находится на концах пилей, специальных волосков, с помощью которых бактерии прикрепляются к поверхности слизистой. Введение такого адгезина сопровождается образованием антител, которые препятствуют колонизации бактерий и развитию инфекционного процесса. Такой же эффект наблюдается при введении готовых антител.

### **Микрокапсулированные вакцины**

В экспериментальных условиях испытано несколько десятков таких вакцин. Для их получения используются биodeградирующие микросферы, которые, с одной стороны, предохраняют антиген от вредного влияния окружающей среды, а с другой – распадаются и освобождают антиген в заданное время.

Микрокапсулы состоят из нетоксичных неантигенных полимеров лактида или гликолида или их сополимеров. Микросферы могут быть разной величины, максимальный диаметр обычно не превышает 10 мкм. Вакцины можно вводить любым способом (парентерально, орально, интраназально и пр.).

С помощью микросфер можно проводить комплексную вакцинацию против нескольких инфекций одновременно: каждая капсула может содержать несколько антигенов, а для иммунизации можно брать смесь различных микрокапсул. Таким образом, микрокапсулирование позволяет значительно сократить количество инъекций при вакцинации. Кроме того, сами микрокапсулы обладают выраженным адьювантным действием. Это позволяет уменьшить дозы вводимых антигенов.

В состав многих комплексных вакцин входят анатоксины. Кроме того, данные препараты используются также и отдельно для формирования специфического антитоксического иммунитета против токсигенных возбудителей инфекционных заболеваний.

### **АНАТОКСИНЫ**

**Анатоксин** – экзотоксин, лишенный токсических свойств и обладающий антигенной и иммуногенной активностью. Анатоксины готовятся из экзотоксинов различных видов микробов. Токсины обезвреживаются путем длительной

обработки их формалином 0,3–0,8% концентрации в нейтральной среде при температуре 35–40<sup>0</sup>С в течение 3-4 недель, при этом они не теряют иммуногенные свойства и способность вызывать образование антител (антитоксинов). Очищенный от балластных веществ и концентрированный анатоксин сорбируют на гидроксиде алюминия. В случае недостаточной инактивации анатоксина могут возникать признаки интоксикации, характерные для данного заболевания. Готовые препараты используются для активной иммунопрофилактики токсинемических инфекций.

Анатоксины обеспечивают формирование антитоксического иммунитета, который, естественно, уступает иммунитету, образуемому после перенесенного заболевания, и не предотвращают появление бактерионосительства. В связи с этим не прекращаются попытки создания более сложных вакцин, содержащих, кроме анатоксина, другие антигены бактерий.

В настоящее время для практических целей выпускают анатоксины дифтерийный, столбнячный, стафилококковый, ботулинический А, В, Е и газовой гангрены.

### **Дифтерийный анатоксин**

Для получения дифтерийного анатоксина применяют метод кислотно-солевого осаждения обезвреженного формальдегидом и нагреванием токсина, полученного при культивировании возбудителей дифтерии.

В России производится адсорбированный дифтерийный анатоксин с уменьшенным содержанием анатоксина (АД-М-анатоксин). Уменьшение количества дифтерийного анатоксина в препарате рассчитано на предупреждение развития аллергических реакций, которые иногда появляются при бустер-иммунизации.

АД-М-анатоксин представляет собой дифтерийный анатоксин, сорбированный на гидроокиси алюминия. Консервант – мертиолят в концентрации 0,01%. Данный препарат – это гомогенная суспензия белого или слегка желтоватого цвета. Препарат вводят **внутримышечно** в верхний наружный квадрант ягодицы или передне-наружную область бедра в дозе 0,5 мл.

АД-М-анатоксин предназначен для профилактики дифтерии у детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых. Полный курс вакцинации (две вакцинации АД-М-анатоксином с интервалом в 30 дней и ревакцинация через 6–9 месяцев) создает стойкий иммунитет у 95% привитых на протяжении 7–10 лет.

## **Столбнячный анатоксин**

Препарат представляет собой фильтрат бульонной культуры столбнячной палочки, обезвреженный длительным сочетанным воздействием формалина и тепла. Для этого к стерильному токсину добавляют 0,3-0,4% формалина и обезвреживают при температуре 37-38°C в течение 21–25 дней. Очистка столбнячного анатоксина производится методом осаждения соляной кислотой. Осадок антигена растворяется в физиологическом растворе и фильтруется через бактериальные фильтры, а затем адсорбируется на геле гидроксида алюминия. Консервант – мертиолят в концентрации 0,01%.

АС-анатоксин применяется с целью активной иммунизации против столбняка, проводимой в рамках плановых прививок и для экстренной профилактики столбняка: при ранениях или хирургических оперативных вмешательствах, связанных с тяжелой травмой, при обморожениях и ожогах второй, третьей и четвертой степеней, внебольничных абортах, родах вне медицинских учреждений, гангрене или некрозе тканей любого рода, абсцессах, укусах животными, проникающих повреждениях желудочно-кишечного тракта.

Полный курс иммунизации АС-анатоксином, включающий первичную вакцинацию и ревакцинацию, создает у привитых надежную защиту против столбняка.

Препарат вводят **подкожно** в подлопаточную область. Полный курс вакцинации АС-анатоксином (для лиц, ранее не привитых против столбняка) состоит из двух прививок по 0,5 мл каждая с интервалом 30–40 суток и ревакцинации через 6–12 месяцев той же дозой. Последующие ревакцинации проводят каждые десять лет однократно дозой 0,5 мл.

Столбнячный анатоксин (АС-анатоксин), используемый в виде моновакцины или в качестве одного из компонентов комплексной вакцины, вызывает образование нейтрализующих антител класса IgG.

## **Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный**

Препарат представляет собой фильтрат токсигенной бульонной культуры стафилококка («ВУД», О-15 и др.), обезвреженный формалином и теплом, очищенный от балластных белков, адсорбированный на гидроксиде алюминия. Консервант – мертиолят. Равномерная мелкодисперсная суспензия,

разделяющаяся при стоянии на прозрачную надосадочную жидкость и нежный рыхлый осадок.

Препарат вводят **подкожно** в область нижнего угла лопатки в разовой дозе 0,5 мл. Ампулу перед вскрытием тщательно встряхивают до получения гомогенной суспензии. Введение препарата подкожно для терапевтических целей приводит к образованию специфических антитоксических антител. Он предназначен для профилактики стафилококковых инфекций у контингентов с повышенным риском заболевания (промышленные и сельскохозяйственные рабочие, подвергающиеся по роду своей деятельности частому травматизму; больные, которым предстоят плановые операции), а также для иммунизации доноров с целью получения антистафилококковой плазмы и антистафилококкового иммуноглобулина.

С профилактической целью анатоксин вводят во второй половине беременности для предупреждения стафилококковой инфекции у детей.

Анатоксин обладает низкой реактогенностью.

### **Ботулинический А-, В-, Е-анатоксин (Три-анатоксин очищенный адсорбированный)**

Три-анатоксин используется для активной профилактики ботулизма. Препарат представляет собой смесь очищенных ботулинических анатоксинов типов А, В и Е, сорбированных на алюминия гидроксиде. В 1 мл препарат содержит 5 единиц связывания (ЕС) ботулинического анатоксина типа А и по 3 ЕС ботулинических анатоксинов типов В и Е. Консервант – мертиолят.

Очищенный концентрированный сорбированный анатоксин вводится подкожно.

Три-анатоксин вводят **подкожно** в подлопаточную область в дозе 1 мл. Препарат представляет собой гомогенную суспензию слегка желтоватого цвета, при стоянии разделяющуюся на два слоя: бесцветную прозрачную жидкость и белый рыхлый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании. Перед прививкой ампулу тщательно встряхивают до получения гомогенной взвеси.

Курс иммунизации состоит из двукратной вакцинации с интервалом 25 – 30 суток и ревакцинации через 6–9 месяцев. Последующие однократные ревакцинации проводят каждые 5 лет.

Введение препарата в соответствии с утвержденной схемой вызывает формирование специфического антитоксического иммунитета продолжительностью не менее 5 лет.

## **Тетра-анатоксин очищенный адсорбированный**

Тетра-анатоксин предназначен для активной профилактики ботулизма и столбняка.

Препарат в 1 мл содержит 5 ЕС ботулинического анатоксина типа А, по 3 ЕС ботулинических анатоксинов типов В и Е и 2,5 ЕС столбнячного анатоксина, сорбированных на алюминия гидроксиде. Консервант – мертиолят.

Тетра-анатоксин вводят **подкожно** в подлопаточную область в дозе 1 мл. Препарат представляет собой гомогенную суспензию слегка желтоватого цвета, при стоянии разделяющуюся на два слоя: бесцветную прозрачную жидкость и белый рыхлый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании. Перед прививкой ампулу тщательно встряхивают до получения гомогенной взвеси.

Курс иммунизации состоит из двукратной вакцинации с интервалом 25 – 30 суток и ревакцинации через 6–9 месяцев. Последующие однократные ревакцинации проводят каждые 5 лет. Прививки проводят в возрасте от 16 до 60 лет (женщинам до 55 лет).

Реакции на введение препарата могут развиваться в первые двое суток в виде общих и местных явлений.

Общая реакция проявляется повышением температуры тела, недомоганием.

Местные реакции характеризуются появлением гиперемии кожи, отечности мягких тканей или небольшого инфильтрата, а также развитием регионарного лимфаденита, протекающего, как правило, в легкой форме. На месте введения препарата формируется уплотненный инфильтрат диаметром 10 – 30 мм, который постепенно уменьшается и в большинстве случаев исчезает через 15 – 30 суток после прививки.

Введение препарата в соответствии с утвержденной схемой вызывает формирование специфического анитоксического иммунитета продолжительностью не менее 5 лет.

Анатоксины используют для образования анитоксического иммунитета не только у человека, но и у животных, у которых при введении анатоксинов при гипериммунизации происходит наработка антител в высоком титре в сыворотке, а затем эти анитоксические сыворотки применяют для достижения специфического профилактического или лечебного эффекта у человека.

## **СЫВОРОТОЧНЫЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

### **Лечебно-профилактические антитоксические сыворотки**

Для получения лечебно-профилактических сывороток применяется метод гипериммунизации животных, т.е. введение им нарастающих доз соответствующих антигенов с тем, чтобы добиться максимального нарастания в крови животного такого количества специфических антител, которое обеспечило бы способность сыворотки оказывать профилактический и лечебный эффект.

Антитоксические сыворотки выпускаются после предварительной очистки от балластных белков. Это позволяет сконцентрировать содержащиеся в них антитела и снизить сенсibiliзирующие свойства. Кроме антитоксических сывороток очистке подвергаются и антивирусные. Очистка и концентрация антитоксических лошадиных сывороток осуществляется по методу Диаферм-III, который включает стадии ферментативного гидролиза сывороточных белков пепсином, термоденатурации ( $58^{\circ}\text{C}$ ), высаливания активных глобулинов сульфатом аммония, диализа и дополнительной очистки диализата от балластных белков.

Каждая сыворотка контролируется также на физические свойства, стерильность, специфическую активность, безвредность. Лечебное действие антитоксических сывороток зависит не только от их активности, количества международных единиц в 1 мл, но и от явления avidности («жадности») – быстроты, полноты и прочности соединения между токсином и антитоксином.

### **Противостолбнячная антитоксическая сыворотка**

Для получения противостолбнячной сыворотки используются лошади, гипериммунизация которых производится столбнячным анатоксином и токсином.

Столбнячный анатоксин, применяемый для гипериммунизации лошадей, должен быть стерильным, безвредным, обладать антигенными, иммуногенными свойствами и содержать не менее 30 ЕС в 1 мл. Нативная противостолбнячная сыворотка подвергается очистке и концентрации методом «Диаферм-III АМН». Противостолбнячная сыворотка контролируется на безвредность, стерильность и апиrogenность.

Определение титра противостолбнячной сыворотки производится на белых мышцах весом 15-18 г.



Действующим началом препарата является столбнячный антитоксин, способный нейтрализовать действие столбнячного токсина. Активность сыворотки выражается в международных единицах (МЕ).

Противостолбнячную сыворотку применяют с профилактической и лечебной целями. В любом случае сыворотку вводят после определения чувствительности к лошадиному белку при помощи внутрикожной пробы. С профилактической целью подкожно вводят 3000 МЕ сыворотки. В связи с тем, что пассивный иммунитет длится недолго и введение лошадиной противостолбнячной сыворотки сенсibiliзирует организм человека, то рекомендуется придерживаться следующего правила. Люди, впервые получающие противостолбнячную сыворотку, обязательно должны быть иммунизированы столбнячным анатоксином для создания у них пассивно-активного иммунитета.

При лечении столбняка вводится 100–200 тыс МЕ в зависимости от тяжести заболевания.

### **Противодифтерийная сыворотка**

Противодифтерийная сыворотка является чрезвычайно эффективным средством специфической терапии дифтерии.

Для получения этого препарата используется сыворотка лошадей, гипериммунизированных дифтерийным анатоксином. Он должен быть иммуногенным, содержать не менее 25 АЕ в 1 мл, быть стерильным и безвредным. Полученная от лошадей противодифтерийная сыворотка подвергается очистке и концентрации методом “Диаферм-III АМН”. После обычной проверки, задачей которой является установление стерильности, безвредности и апиrogenности очищенной и концентрированной сыворотки, проводится ее титрование для установления титра антитоксина. Для целей ориентировочной титрации используется реакция флоккуляции со стандартным анатоксином, окончательно же титр сыворотки устанавливается по методу Ремера в опытах на морских свинках. Активность сыворотки измеряется в международных единицах активности.

Противодифтерийная сыворотка вводится подкожно или внутримышечно после обязательной предварительной десенсибилизации организма больного. Общее количество вводимого антитоксина определяется сроком, прошедшим от начала заболевания, и его тяжестью. В случаях средней тяжести вводится не менее 10–15 тыс МЕ. В случаях тяжелых и запущенных – до 30–60 тыс МЕ.

### **Гамма-глобулины (иммуноглобулины)**

Препараты иммуноглобулинов готовят из смеси сывороток, полученных от большого числа людей (не менее 5000 человек).

Препараты иммуноглобулинов содержат естественные антитела к различным патогенам и с успехом применяются, когда требуется прицельное повышение устойчивости к конкретным инфекционным агентам. Долгое время эффективность иммуноглобулиновых препаратов объяснялась исключительно за счет пассивного переноса антител. Однако в последние годы в связи с доказанной эффективностью иммуноглобулинов при некоторых аутоиммунных заболеваниях активно изучается собственно иммуномодулирующая роль.

### **КИП—комплексный иммуноглобулиновый препарат**

Содержит иммуноглобулины трех классов: IgA(15—25%), IgM(15—25%) и IgG(50—70%). От всех других иммуноглобулиновых препаратов КИП отличается высокое содержание IgA и IgM, повышенная концентрация антител к ГР-энтеропатогенным бактериям кишечной группы, высокая концентрация антител к ротавирусам, а также пероральный способ применения. КИП используется при острых кишечных инфекциях, дисбактериозах, аллергодерматозах.

### **Гамма-глобулин для профилактики кори**

Гамма-глобулин выделяют из донорской плазмы, плацентарной и абортной крови, экстрактов плацент. Иммуные гамма-глобулины, содержание которых в препарате не менее 10%, выделяют методом фракционирования этанолом.

Препарат содержит широкий набор антител против возбудителей различных вирусных и бактериальных инфекций. Гамма-глобулин применяется для профилактики кори, эпидемического гепатита и лечения гипо- и агаммаглобулинемии.

### **Антистафилококковая плазма**

Плазма крови людей, гипериммунизированных стафилококковым анатоксином. В 1 мл плазмы содержится не менее 6 МЕ. Плазму выпускают в двух видах: жидкую в замороженном состоянии и сухую.

Применяется для лечения больных стафилококковыми инфекциями. Вводится внутривенно и местно взрослым и детям. Плазму вводят внутривенно один раз в день из расчета 4–6 мл/ кг веса. Недоношенным и новорожденным детям доза плазмы может быть увеличена до 10 мл/кг.

Курс лечения – 2–6 инъекций и более, в зависимости от состояния больного с интервалами в 2–3 дня. Переливают одногруппную плазму. При местном применении плазму вводят при помощи шприца в закрытые инкапсулированные гнойные очаги или в виде тампонов, турунд и повязок, которые накладывают на гнойные раны.

### **Имуноглобулин человеческий противостафилококковый**

Этот препарат является гамма-глобулином сыворотки крови, с добавлением стафилококкового анатоксина. В 1 мл препарата содержится не менее 50 МЕ для донорского и 20 МЕ для плацентарного иммуноглобулина. Препарат выпускают в ампулах по 3 мл (донорский) и по 3–5 мл (плацентарный).

Применяется для лечения детей и взрослых, страдающих стафилококковыми заболеваниями. Вводится внутримышечно в ягодичную область ежедневно или через день, курс лечения – не менее 3–5 инъекций в дозах: плацентарный – 3–5 мл (не менее 100 МЕ), донорский – из расчета 35 МЕ/кг веса человека.

### **Коклюшный гамма-глобулин (донорский)**

Пассивный иммунитет против коклюша создается с помощью гамма-глобулина, полученного из человеческой сыворотки. Для повышения эффективности препарата можно готовить его из сыворотки, в которой путем предварительной титрации установлен высокий титр антител против коклюшной палочки.

Препарат применяется для предупреждения развития заболевания у детей, бывших в контакте с больными коклюшем, а также как одно из средств раннего лечения коклюша у детей, начавших кашлять после контакта с больным.

### **Противогриппозный гамма-глобулин**

Препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, полученную из крови доноров, многократно иммунизированных живой гриппозной вакциной A<sub>2</sub> и B.

Противогриппозный гамма-глобулин применяют для лечения гриппа, особенно его токсических форм, и профилактики последующих осложнений. Гамма-глобулин вводят внутримышечно: детям до 2-х лет – одну дозу, от 2 до 7 лет – две дозы, старше 7 лет – три дозы.

## ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Эта группа медицинских препаратов прямого или опосредованного воздействия на иммунную систему используется с целью иммунокоррекции, иммунотерапии, иммунопрофилактики.

До настоящего времени не существует единой классификации иммуномодуляторов. Их делят на подгруппы по происхождению, химической структуре, способам получения, точке приложения их действия.

По происхождению иммуномодуляторы можно разделить на 3 основные группы: **эндогенные, экзогенные и синтетические.**

К иммуномодуляторам **эндогенного** происхождения относят:

**1) препараты на основе цитокинов:**

а) группа **интерлейкинов** (беталейкин, ронколейкин)

б) **интерфероны** (человеческий лейкоцитарный интерферон, лейкинферон, локферон, реаферон, виферон, гриппферон, кипферон, реальдирон, интрон, берофор, бетаферон, гаммаферон) и **индукторы интерферона** (арбидол, неовир, йодантипирин, алпизарин, циклоферон, амиксин, камедон, полудан, ридостин);

в) другие цитокины: препараты колониестимулирующих факторов ГМ-КСФ (лейкомакс, молграстим), Г-КСФ (нейкоген, ленограстим), ФНО-альфа (рефнолин, хебертранс), М-активин, спленопид,

**2) иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунитета (тимуса и красного костного мозга):**

а) **пептиды тимусного происхождения** (тактивин, тимолин, тимоген, тимопептин, имунофан, тимактид, тимостимулин, вилозен, тим-увокол, тимомодулин);

б) **пептиды костномозгового происхождения** (миелопид).

К иммуномодуляторам **экзогенного** происхождения относят препараты бактериального, грибкового и растительного происхождения:

1). препараты на основе **компонентов клеточной стенки** микроорганизмов и грибов (ликопид, пирогенал, продигиозан, лентинан, грифолан, АНСС, пахиман, пектин, хитозан, биостим, лиофилизат «Солкотриовак» пицибанил, ВИАНВАК и др.);

2). препараты на основе **нуклеиновых кислот** ДНК и РНК (нуклеинат натрия, полудан, ридостин и др.);

3). **комбинированные** препараты (рибомунил и др.);

4). **препараты на основе растительного сырья** (иммунал, спиртовые настойки элеутерококка, китайского лимонника, женьшеня, алоэ, фибса).

К **синтетическим** иммуномодуляторам, полученным в результате направленного химического синтеза относят:

1). **циклические** соединения (левамизол, диуцифон, леакадин, кемантан, ромуртид, тимопентин-ТР-5, инозиплекс)

2). **полиэлектролиты** (полиоксидоний, полианионы, поликатионы);

3). синтетические **аналоги природных иммуномодуляторов** (timoген, ликопид)

Основными показаниями для применения иммуномодуляторов, являются иммунодефицитные состояния, чаще всего вторичные, связанные с недостаточностью иммунитета, при гормональных и обменных нарушениях в организме человека, тяжело протекающих инфекциях, родах, операциях, травмах, при физических и психоэмоциональных нагрузках, стрессах, интоксикациях.

Все иммуномодуляторы различаются по направленности и широте воздействия на различные звенья иммунной системы. Воздействие может подавлять или стимулировать функции иммунокомпетентных клеток. Влияние факторов может осуществляться опосредованно путем стимуляции выработки клетками эндогенных веществ, являющихся модуляторами иммунных функций и (или) взаимодействием агента со специфическим рецептором на их поверхности, при этом предполагается важная роль циклических нуклеотидов как общего посредника всех внешних агентов для клетки.

### **ПРЕПАРАТЫ ИЗ МИКРОБОВ-АНТАГОНИСТОВ (ЭУБИОТИКИ)**

Препараты эубиотиков (пробиотиков) представляют собой живые бактерии, являющиеся нормальными обитателями кишечника человека, которые обладают

антагонистическим действием в отношении патогенных (сальмонеллы, шигеллы) и условно-патогенных (протей, синегнойная палочка, стафилококки, энтеропатогенные штаммы кишечной палочки) бактерий, вызывающих кишечные расстройства той или иной степени выраженности. Помимо указанного прямого действия эубиотики восстанавливают биоценоз кишечника, нормализуя тем самым его ферментативные и витаминобразующие функции, нарушенные вследствие дисбактериозов.

Препараты из живых бактерий-симбионтов получили весьма широкое распространение во многих странах. Такие препараты применяют для восстановления облигатной микрофлоры после длительного лечения антибиотиками, после курсов лучевой терапии, при гастритах анацидного типа, гастроэнтеритах, колитах, в том числе постдизентерийных и язвенных, кишечных дисфункциях и т.д..

Неоспоримым преимуществом препаратов этого типа перед эубиотиками химического ряда является их физиологичность для организма человека и связанная с ней полная безвредность.

Существенную роль в проявлении лечебного действия бактериальных препаратов оказывает антагонистическая активность штаммов и их витаминизирующие, ферментативные и иммунизирующие свойства.

Препараты применяют через рот (per os) после их разведения в кипяченой воде. Количество доз и длительность курса лечения определяет врач в зависимости от показаний. Побочных реакций организма на введение препарата быть не должно.

### **Бифидосодержащие препараты:**

К бифидосодержащим препаратам относятся «Бифидумбактерин», «Бифидумбактерин форте» и «Бифилиз». Их действующим началом являются живые бифидобактерии штаммов *Bifidobacterium bifidum* № 1, 791 или ЛВА-3, которые обладают антагонистической активностью относительно широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий.

### **Бифидумбактерин**

Препарат выпускается в виде трех лекарственных форм: «Бифидумбактерин» сухой, «Бифидумбактерин» в таблетках, «Бифидумбактерин»

в свечах и «Бифидумбактерин» в порошке. Для изготовления всех форм используют микробную массу вышеперечисленных штаммов бактерий, лиофильно высушенную в защитной сахарозо-желатино-молочной среде. Одна 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.

**Свечи с бифидумбактерином** имеют конусообразную или цилиндрическую форму, желтовато-серый или светло-бежевый цвет; допускается неоднородность цвета в виде вкраплений или мраморности. Свеча содержит одну дозу.

**Таблетки бифидумбактерина** имеют круглую форму с плоской или слегка выпуклой поверхностью, различных оттенков беловато-серого или серо-коричневого цвета; допускается мраморность окраски. Таблетка содержит одну дозу. Таблетки применяют орально, запивая кипяченой водой.

Бифидумбактерин предназначен для лечения дисбактериозов кишечника (сухой и в таблетках) и влагилица (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. При кишечных заболеваниях бифидумбактерин применяют орально. 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.

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 кольпитах гормональной природы. Растворенным препаратом смачивают тампон, который вводят интравагинально и оставляют на 2—3 часа. Лечение продолжают 5–8 дней под контролем восстановления чистоты вагинального секрета до I-II степени и исчезновения клинических симптомов заболевания.

Недопустимо растворение препарата горячей водой и хранение в растворенном виде.

### **Бифидумбактерин форте**

Препарат представляет собой высушенную микробную массу живых бифидобактерий, иммобилизированных на сорбенте (косточковый активированный уголь). При растворении в воде образуется гомогенная взвесь с наличием сорбента черного цвета.

Предназначен для лечения детей и взрослых, страдающих острыми и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Курс лечения острой инфекционной патологии – 5–7 дней, при хронических заболеваниях – не менее 10 дней (до 2–4 недель). Хирургическим больным препарат назначают до операции за 3-4 дня и далее в послеоперационном периоде – 2-3 недели.

Применяют орально, запивая водой или молоком через 30–60 минут после еды. Форма выпуска – пакет по 5 доз. Пакеты упакованы в коробки по 15 шт. (75 доз) или 30 шт. (150 доз).

### **Бифилиз сухой**

Препарат содержит живые бактерии *Bifidobacterium bifidum* №1 и лизоцим. Форма выпуска – флаконы по 5 доз. Лечебное действие препарата обусловлено наличием в его составе бифидобактерий, действие которых направлено на нормализацию кишечной микрофлоры и лизоцима в качестве естественного фактора защиты желудочно-кишечного тракта. Бифилиз применяют для лечения детей всех возрастных групп, начиная с первых дней жизни, и взрослых.

Лизоцим обладает бифидогенным, иммуномодулирующим, противовоспалительным действием, стимулирует метаболические и репаративные процессы и эритропоэз, улучшает пищеварение, повышает противоинфекционную 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.

### **Пробифор**

Препарат помимо бифидобактерий содержит активированный уголь, который обладает двойным действием на организм человека – способствует быстрой адгезии микроколоний бифидобактерий, адсорбированных на частичках угля, к слизистой оболочке кишечника, что значительно улучшает терапевтический эффект, кроме того происходит активная детоксикация организма (не только при острых кишечных инфекциях, но и при ОРВИ).

Препарат применяют при острых кишечных инфекциях, хронической патологии желудочно-кишечного тракта, пищевых токсикоинфекциях, дисбактериозах, осложняющих течение вирусных гепатитов и других заболеваний.

### **Бифиформ**

Препарат содержит бифидобактерии и энтерококки (*E.fecium*). Применяется при дисбактериозах, пищевых токсикоинфекциях, при этом укрепляет иммунитет. Для детей с 3-х лет специально разработан **Бифиформ-Малыш** в виде вкусных жевательных таблеток.

### **Препараты лактобактерий**

Действующим началом препаратов являются живые лактобактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий.

Лактобациллы также нормализуют пищеварительную деятельность желудочно-кишечного тракта, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета.

### **Лактобактерин сухой**

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. Препарат имеет кисломолочный запах и вкус.

Выпускается в сухом виде или в таблетках. Одна доза препарата содержит не менее 1 млрд живых бактерий.

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 трехлетнего возраста

Основной способ применения лактобактерина — орально. Препарат следует принимать за 40 мин—1 ч до еды. Лечение рекомендуется сопровождать применением витаминов. **Ввиду высокой антибиотикоустойчивости лактобактерий его применение возможно проводить на фоне антибиотикотерапии.** Лактобактерин в таблетках запивают кипяченой водой.

Разведенный препарат хранению не подлежит.

В акушерско-гинекологической практике при воспалительных заболеваниях половых органов лактобактерин применяют интравагинально. Содержимое ампулы, флакона (бутылки) растворяют в 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 день интравагинально в течение 10—12 дней с 10—12-го дня менструального цикла. Для предродовой подготовки беременных групп «риска» лактобактерин назначают по 5—6 доз 1 раз в день в течение 5—8 дней. Лечение проводят под контролем

восстановления чистоты вагинального секрета I—II степени, появления лактофлоры и исчезновения клинических симптомов заболевания.

### **Ацилакт сухой**

Препарат — микробная масса живых ацидофильных лактобацилл штаммов *Lactobacillus acidophilus* 10 ам, Nk<sub>1</sub>, K<sub>3</sub>, Ш<sub>24</sub>, лиофильно высушенных в среде культивирования с добавлением защитной сахарозо-желатиново-молочной среды. Препарат используют в лечении и профилактике дисбактериоза при заболевании полости рта, желудочно-кишечного тракта и женских гениталий, атипических дерматитов, сопровождающихся нарушениями нормальной микрофлоры, а также профилактика гнойно-воспалительных осложнений после хирургического лечения врожденных пороков развития лица и челюстей.

### **Аципол сухой**

Препарат представляет собой биомассу, состоящую из смеси живых антагонистически активных штаммов ацидофильных лактобацилл (*Acidophilus*) и инактивированных прогреванием кефирных грибков (*Kefir grenius*), содержащих специфический водорастворимый полисахарид, лиофилизированный в среде культивирования во флаконах или спрессованный в таблетки.

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 по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, оказывает корректирующее действие на микрофлору кишечника, повышает иммунологическую реактивность организма.

Препарат применяют для профилактики и лечения заболеваний взрослых и детей: во флаконах — начиная с первого дня жизни, в таблетках — с 3-летнего возраста.

## **Препараты, содержащие штаммы *Escherichia coli***

### **Колибактерин**

Препарат колибактерина представляет собой лиофилизированную живую культуру кишечной палочки штамма M-17 (*Escherichia coli* Mutaflor-17),

расфасованную в ампулы или флаконы. Колибактерин в ампулах и флаконах (бутылках) назначают детям с 6-месячного возраста, в таблетках — с 3 лет.

Колибактерин предназначен для лечения детей и взрослых, страдающих хроническим колитом, при наличии дисфункций, а также лиц, перенесших острые кишечные инфекции.

Лечебный эффект обусловлен антагонистическим действием микробных клеток кишечной палочки М-17 по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам.

Препарат применяют орально. Содержимое ампулы или флакона (бутылки) растворяют кипяченой остуженной водой из расчета 1 чайная ложка на 1 дозу препарата.

Колибактерин 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 день. Лечение рекомендуется сопровождать применением витаминов.

### **Бификол сухой**

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. Бификол применяют внутрь.

Терапевтический эффект бификола определяют содержащиеся в нем живые бифидобактерии и кишечные палочки.

По механизму действия является многофакторным лечебным средством, обладающим антагонистической активностью по отношению к широкому спектру 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.

Препарат во флаконах (ампулах) применяют для лечения больных, начиная с 6-месячного возраста, а в таблетках — начиная с 3 лет.

### **Препараты из апатогенных представителей рода *Bacillus***

#### **Споробактерин сухой**

Препарат представляет собой лиофилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма №534. Порошок с вариантами цвета от белого до бежевого разных оттенков. 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 при 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.

Споробактерин назначают детям старше 6 месяцев 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.

Поскольку бактерии производственного штамма высокочувствительны к действию химиопрепаратов, одновременное применение последних со споробактерином нецелесообразно.

При отсутствии клинического эффекта в течение 2—5 дней применение споробактерина следует прекратить.

Противопоказания для применения споробактерина отсутствуют, препарат следует применять с осторожностью при микробной аллергии. Действие препарата на беременных не изучалось.

### **Бактиспорин сухой**

Препарат представляет собой лиофилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма №3Н. Имеет вид порошка, цвет которого может варьировать от белого бежевого разных оттенков.

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 orally за 30—40 мин до еды и интравагинально. Маленьким детям препарат можно давать непосредственно перед кормлением.

Противопоказаний для применения бактиспорина не выявлено. Препарат следует применять с осторожностью при лекарственной аллергии.

### **Биоспорин**

Препарат представляет собой лиофильно высушенную микробную массу живых бактерий *B. subtilis* 3 и *B. licheniformis* 31 с добавлением сахарозо-желатиновой среды. Имеет вид кристаллической массы, цвет которой может варьировать от светло-серого до бежевого. Одна доза препарата содержит не менее 1 млрд живых 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 и взрослых, страдающих острыми кишечными инфекциями, вызываемыми патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (*Salmonella*, *Shigella*, энтеропатогенные *E.coli*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Candida*), в том числе и антибиотикоустойчивыми; для 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.

Биоспорин применяют орально за 30—40 минут до еды. Одновременное назначение антибиотиков и химиопрепаратов нецелесообразно. Реакция на введение отсутствует. Противопоказаний для применения биоспорина не установлено.

### **БАКТЕРИОФАГИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ**

Достоинство препаратов бактериофагов заключается в специфичности действия, поскольку они вызывают гибель определенного вида бактерий, в отличие от антибиотиков, не подавляя нормальную микрофлору больных.

Стадии и операции приготовления различных видов бактериофагов практически совпадают. Принципиальная схема производства препаратов бактериофагов включает следующие операции: работа с производственными штаммами бактерий, приготовление маточных фагов, засев последних в реакторы с производственными штаммами бактерий, фильтрация фаголизата, определение активности фагов, контроль готового препарата на стерильность и безвредность. Сроки хранения препаратов бактериофагов существенно разнятся и составляют от нескольких недель до нескольких лет.

Бактериофаги способны быстро проникать в кровь и лимфу и выводятся через почки с мочой. Как показано в ходе научных исследований, после приема

30 мл бактериофага уже через 2 часа фаговые частицы обнаруживаются в моче. Максимальная концентрация их в моче достигается через 6—8 часов приема.

Активность лечебно-профилактических бактериофагов в отношении возбудителей гнойно-септических и энтеральных заболеваний достаточно высока — от 72 до 90%, в том числе и в отношении штаммов госпитального происхождения, характеризующихся множественной устойчивостью к антибиотикам. Соответствие препаратов бактериофагов современной этиологической структуре возбудителя достигается их постоянной адаптацией к циркулирующим штаммам за счет обновления фаговых рас и производственных бактериальных штаммов. Эта особенность выгодно отличает фаги от других антимикробных препаратов — антибиотиков, зубиотиков или вакцин, где производственные штаммы или штаммы-продуценты, синтезированное вещество не подлежат каким-либо модификациям. Такая пластичность фаговых препаратов обеспечивает продолжение первичной фагоустойчивости возбудителей.

К преимуществам фаговых препаратов относятся узкая специфичность действия, не вызывающая, в отличие от антибиотиков, угнетения нормальной микрофлоры. Использование бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно эффективно для лечения хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний, бактерионосительства.

Отсутствие противопоказаний и осложнений при применении препаратов бактериофагов, возможность их использования в сочетании с другими лекарственными препаратами, в том числе и с антибиотиками, активность в отношении антибиотикорезистентных штаммов и адаптация бактериофагов к современным возбудителям — все это позволяет оценить препараты бактериофагов как высокоэффективное и перспективное средство экстренной терапии гнойно-септических и энтеральных инфекций.

### **Бактериофаг колипротейный жидкий**

Колипротейный бактериофаг обладает способностью специфически лизировать энтеропатогенную кишечную палочку и протей видов мирабилис и вульгарис. Препарат представляет собой смесь бактериофагов, активных в отношении наиболее распространенных серологических групп энтеропатогенных кишечных палочек и протей.



С профилактической целью препарат используют для обработки послеоперационных и свежеинфицированных ран, а также при внутрибольничных инфекциях по эпидемическим показаниям. Важным условием эффективной фаготерапии является предварительно определение фагочувствительности возбудителя.

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний с локализованными поражениями должно проводиться одновременно как местно, так и через рот 7—20 дней (по клиническим показаниям). В зависимости от характера очага инфекции бактериофаг применяется: местно в виде орошения, примочек и тампонирования жидким фагом в количестве до 200 мл в зависимости от размеров пораженного участка. При абсцессах бактериофаг вводят в полость очага после удаления гноя с помощью пункции. Количество вводимого препарата должно быть несколько меньше объема удаленного гноя. *Введение в полости* (плевральную, суставную и другие ограниченные полости) до 100 мл бактериофага, после чего оставляют капиллярный дренаж, через который повторно вводят бактериофаг в течение нескольких дней. *При циститах, пиелонефритах, уретритах* препарат принимают внутрь. В случае, если полость мочевого пузыря или почечной лоханки дренированы, бактериофаг вводят через цистому или нефрому 1-2 раза в день по 20—50 мл в мочевой пузырь и по 5—7 мл в почечную лоханку. *При кишечных формах заболевания, заболеваниях внутренних органов, дисбактериозе* бактериофаг применяют через рот и в клизме. Через рот бактериофаг дают 3 раза в сутки натощак за 1 час до еды. В виде клизм назначают 1 раз в день вместо одного приема через рот.

### **Протеофаг (Бактериофаг протейный жидкий)**

Препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизатов штаммов *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis* и предназначен для лечения и профилактики заболеваний, вызванных этими бактериями. Для изготовления бактериофага используется не менее шести штаммов, типичных по всем признакам. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов (см. выше).

Данный препарат применяется при заболеваниях протейной этиологии с профилактической целью, операциях на желудочно-кишечном тракте и с лечебной целью, абсцессах, хронических остеомиелитах, воспалительных процессах полостей.

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний с локализованными поражениями должно проводиться одновременно как местно, путем орошения, примочек, тампонов, введения в полости, где предварительно был удален гной, так и через рот в течение 7—20 дней (по клиническим показаниям).

Препарат может быть введен в естественные полости – брюшную, плевральную, суставную, мочевого пузыря и т.п..

С профилактической целью препарат также может быть использован для обработки послеоперационных и свежееинфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемическим показаниям.

### **Бактериофаг стафилококковый жидкий (Стафилофаг)**

Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных стафилококками, а также дисбактериозов. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний с локализованными поражениями должно проводиться одновременно как местно, так и через рот в течение 7—20 дней (по клиническим показаниям). С профилактической целью препарат используют для обработки послеоперационных и свежееинфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемическим показаниям. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов.

### **Стрептофаг (Бактериофаг стрептококковый жидкий, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения)**

Данный препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизатов штаммов *Streptococcus*. Стрептофаг – прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности со специфическим вкусом питательной среды, без горечи. Используется для лечения и профилактики заболеваний, вызванных бактериями *Streptococcus*. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов. При использовании стрептофага происходит специфический лизис стрептококков. Препарат принимают внутрь 3 раза в день за 1 час до еды в течение 7—20 дней (по клиническим показаниям). Местно стрептофаг применяют в течение 7—10 дней в виде аппликаций и орошений, введения в полости ран, полость носа, пазух носа, а также введение в дренированные полости, например, в брюшную.

**Бактериофаг дизентерийный поливалентный** (жидкий и в таблетках с кислотоустойчивым покрытием, Дизфаг)

Обладает способностью вызывать специфический лизис возбудителей бактериальной дизентерии. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов. Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагоустойчивости и раннее применение препарата.

Для лечения бактериофаг принимают 3 раза в день через рот за 1 час до приема пищи с первого дня заболевания в течение 7—10 суток. При дизентерии, характеризующейся слабовыраженным колитическим синдромом и в период реконвалесценции, одновременно с пероральным применением рекомендуется вводить препарат ректально, в виде клизм, вместо одного приема через рот.

В профилактических целях препарат рекомендуется применять во время групповых заболеваний в организованных коллективах и семьях. Применение препарата возможно в сочетании с другими лекарственными средствами, в том числе антибиотиками.

**Бактериофаг сальмонеллезный групп А В С Д Е** (жидкий и в таблетках с кислотоустойчивым покрытием)

Препарат обладает способностью специфически лизировать сальмонеллы указанных серотипов. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов.

Применяется для лечения и профилактики сальмонеллезов. Для лечения бактериофаг принимают с первого дня заболевания через рот (жидкий или в таблетках), а также в клизме вместо одного приема через рот. Если после окончания лечения бактериофагом улучшения не наступило, то курс необходимо повторить.

С профилактической целью препарат применяют для предупреждения бактерионосительства, внутрибольничной инфекции, в местах, неблагополучных по заболеваемости (мясокомбинаты, детские учреждения и др.)

### **Интести-бактериофаг жидкий**

Смесь фильтратов фаголизатов, активных в отношении шигелл Флекснера 1,2,3,4,6 сероваров и Зонне; сальмонелл паратифа А, паратифа В, тифимуриум,

холерасуис, инфантис, оранибург, энтеритидис; энтеропатогенных кишечных палочек этиологически значимых серовариантов, энтерококков, стафилококков, псевдомонас аэругиноза, протеев видов вульгарис и мирабилис. Интести-бактериофаг обладает способностью специфически лизировать перечисленные выше бактерии. Основным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителей и раннее применение препарата. Препарат предназначен для применения перорально и ректально. Использование интести-бактериофага возможно в сочетании с другими лекарственными средствами, в том числе антибиотиками. Схема изготовления препарата аналогична как и для всех бактериофагов.

На примерах препаратов бактериофагов, представленных выше, хорошо были видны общие сходные подходы к их получению, применению и особенностям фаготерапии и фагопрофилактики. В связи с этим перечислять и описывать все препараты бактериофагов нет необходимости.

При проведении мероприятий по фаготерапии и фагопрофилактики следует помнить, что существуют как препараты бактериофагов по направленности действия против одного возбудителя, так и поливалентные комбинированные препараты бактериофагов, которые будут действовать сразу против целого ряда возбудителей.

Побочных действий со стороны макроорганизма (человек, животные) при применении бактериофагов не установлено. Единственное ограничение использования бактериофагов – их нельзя вводить внутривенно, поскольку бактериофаги являются сложными антигенными комплексами, вызывающими иммунный ответ организма.

## Тестовые вопросы для самоконтроля

### Вопрос №1

#### Убитые вакцины ...

- 1 это инактивированные культуры патогенных штаммов
- 2 это живые культуры патогенных штаммов с измененным антигенными свойствами
- 3 создают пассивный иммунитет
- 4 должны приживаться в живом организме
- 5 создают специфический активный иммунитет
- 6 применяют во II звене эпидемической цепи

### Вопрос №2

#### Аллергены ...

- 1 используют для определения сенсibilизации макроорганизма
- 2 содержат известные антитела
- 3 содержат эритроциты барана
- 4 используют для постановки реакции Видаля
- 5 используют для постановки реакции по типу Грубера
- 6 используют с диагностической целью

### Вопрос №3

#### Преципитирующая сыворотка ...

- 1 используется для обнаружения (идентификации) молекулярного антигена
- 2 используется с лечебной целью
- 3 используется с диагностической целью в реакции по типу Видаля
- 4 вводится больному по Безредко
- 5 содержит взвесь известных антигенов
- 6 используется для идентификации корпускулярного антигена

Вопрос №4

**Антиглобулиновую сыворотку получают при ...**

- 1 обработке микробной биомассы иммунной сывороткой
- 2 иммунизации животных гетерогенной иммунной сывороткой
- 3 гипериммунизации животных взвесью убитых микробов
- 4 иммунизации кроликов эритроцитами барана
- 5 иммунизации человека анатоксином
- 6 высаливании глобулинов

Вопрос №5

**Антиглобулиновая сыворотка необходима для...**

- 1 постановки реакции Кумбса
- 2 окончательной (завершающей) стадии реакции по типу Грубера
- 3 сравнения в реакции по типу Видаля
- 4 блокирования одновалентных антител
- 5 блокирования двухвалентных антител
- 6 создания антитоксического иммунитета у человека

Вопрос №6

**Диагностикум – это препарат ...**

- 1 антигенный, диагностической направленности использования
- 2 лечебно-профилактической направленности использования
- 3 содержащий живые лиофильно высушенные культуры микроорганизмов
- 4 содержащий аттенуированные штаммы микроорганизмов
- 5 содержащий убитые культуры микроорганизмов
- 6 для перорального введения
- 7 для парентерального введения

Вопрос №7

**Определите препарат для создания активного приобретенного иммунитета:**

- 1 аллерген
- 2 вакцина
- 3 анатоксин
- 4 диагностикум
- 5 преципитирующая сыворотка
- 6 бактериофаг
- 7 эубиотик

Вопрос №8

**Бактериофаги ...**

- 1 применяют с лечебной целью
- 2 используют в реакции нейтрализации
- 3 содержат убитую культуру бактерий
- 4 используют с целью профилактики
- 5 содержит взвесь известных антител
- 6 содержат бактериолизины
- 7 используют с целью диагностики

Вопрос №9

**На I звене эпидемической цепи используют:**

- 1 антигенные диагностические препараты
- 2 сывороточные диагностические препараты
- 3 бактериофаги диагностические
- 4 вакцины
- 5 иммуномодуляторы
- 6 антигенные профилактические и лечебные препараты
- 7 препараты-эубиотики

Вопрос №10

**Антитоксические сыворотки ...**

- 1 используют с лечебной целью
- 2 вводятся парентерально по Безредко
- 3 содержат взвесь известных бактерий
- 4 содержат взвесь известных антигенов
- 5 содержат бактериолизины
- 6 содержат обезвреженный токсин
- 7 это сыворотки, выделяющие антитоксин

Вопрос №11

**Применяют ли введение нативного экзотоксина непосредственно людям?**

- 1 единственная реакция флоккуляции, выполняемая на людях – реакция Шика
- 2 да
  - 3 нет
  - 4 только для профилактики заболеваний
  - 5 при получении у людей анатоксина
  - 6 используют для реакции нейтрализации вирусов в организме человека

Вопрос №12

**Анатоксин используют...**

- 1 для создания искусственного активного иммунитета
- 2 в реакции Кумбса
- 3 в реакции по типу Грубера
- 4 для постановки аллергических проб
- 5 для определения наличия иммунитета



Вопрос №13

**На II звене эпидемической цепи применяют:**

- 1 антигенные диагностические препараты
- 2 сывороточные диагностические препараты
- 3 бактериофаги диагностические
- 4 эубиотики
- 5 иммуномодуляторы
- 6 антигенные профилактические и лечебные препараты
- 7 аллергены

Вопрос №14

**Укажите препараты-эубиотики**

- 1 Колибактерин
- 2 Холерный бактериофаг
- 3 Бифидумбактерин
- 4 Аллерген кишечной палочки
- 5 Лактобактерин
- 6 Бификол
- 7 Декарис

Вопрос №15

**Стафилококковый анатоксин**

- 1 используется для создания активного антитоксического иммунитета
- 2 используется для создания пассивного антитоксического иммунитета
- 3 вообще людям не вводится, поскольку это – диагностический препарат

## **Правильные ответы для самопроверки:**

### **Вопрос №1**

- 1 - это инактивированные культуры патогенных штаммов
- 5 - создают специфический активный иммунитет

### **Вопрос №2**

- 1 - используют для определения сенсibilизации макроорганизма
- 6 - используют с диагностической целью

### **Вопрос №3**

- 1 - используется для обнаружения (идентификации) молекулярного антигена

### **Вопрос №4**

- 2 - путем иммунизации животных гетерогенной иммунной сывороткой

### **Вопрос №5**

- 1 постановки реакции Кумбса

### **Вопрос №6**

- 1 антигенный, диагностической направленности использования
- 5 содержащий убитые культуры микроорганизмов

### **Вопрос №7**

- 2 - вакцина
- 3 - анатоксин

### **Вопрос №8**

- 1 применяют с лечебной целью
- 4 используют с целью профилактики
- 7 используют с целью диагностики

### **Вопрос №9**

- 1 - антигенные диагностические препараты

- 2 - сывороточные диагностические препараты
- 3 - бактериофаги диагностические

**Вопрос №10**

- 1 - используют с лечебной целью
- 2 - вводятся парентерально по Безредко

**Вопрос №11**

- 1 единственная реакция флоккуляции, выполняемая на людях – реакция

Шика

- 2 да

**Вопрос №12**

- 1 - используют для создания искусственного активного иммунитета

**Вопрос №13**

- 2 - сывороточные диагностические препараты
- 3 - бактериофаги диагностические

**Вопрос №14**

- 1 Колибактерин
- 3 Бифидумбактерин
- 5 Лактобактерин
- 6 Бификол

**Вопрос №15**

- 1 используется для создания активного антитоксического иммунитета

## Библиографический список

1. Бактерийные, вирусные, сывороточные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерелизационные режимы поликлиник: справочник практического врача. – СПб.: Фолиант, 1998. – 512 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
3. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. – М.: Медицина для всех, 2002. – 152 с.
4. Медицинская микробиология. Часть первая / под ред. А.М. Королюка и В.Б. Сбойчакова. – СПб., 1999. – 272 с.
5. Медуницин Н.В. Вакцинология. – М.: Триада-Х, 1999. – 272 с.
6. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

Учебное издание

**Кузнецов Олег Ювенальевич**

**МЕДИЦИНСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ  
В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ**

Редактор С.Г.Мальтина

Подписано в печать 26.02.2009  
Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печ.л. 5,0 Усл.печ.л.4,7  
Тираж 100 экз.

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию  
153012, г. Иваново, просп. Ф. Энгельса, 8.  
Издательско-полиграфический комплекс «ПресСто»  
153025, г.Иваново, ул.Дзержинского, 39, оф.207, 307  
Тел.: (4932)30-42-91, 30-43-07