



ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммунобиологические препараты:

- препараты, из живых или убитых микробов и их продуктов (живые и убитые вакцины, анатоксины, фаги, эубиотики);
- иммуноглобулины и иммунные сыворотки от иммунизированных животных и человека;
- диагностические препараты для выявления АТ и АГ, для постановки кожно-аллергических проб, для индикации и идентификации микробов.

Вакцины



История создания вакцин



1100 год

Первые упоминания о
прививании против оспы
в Китае

1796 год

Эдвард Дженнер сделал прививку против оспы

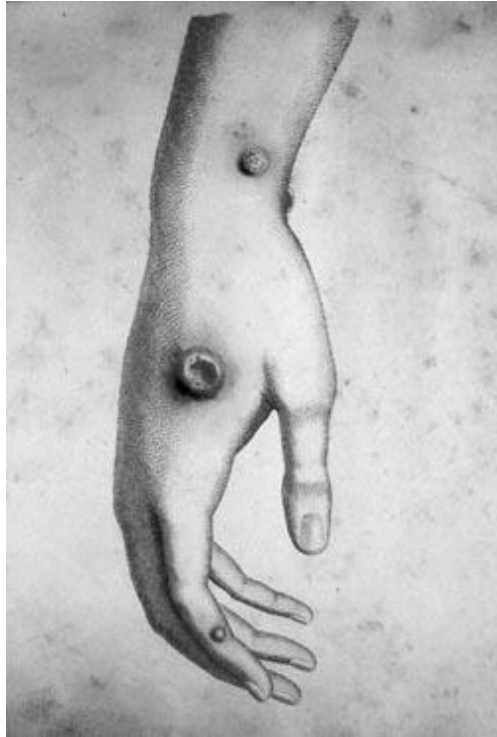


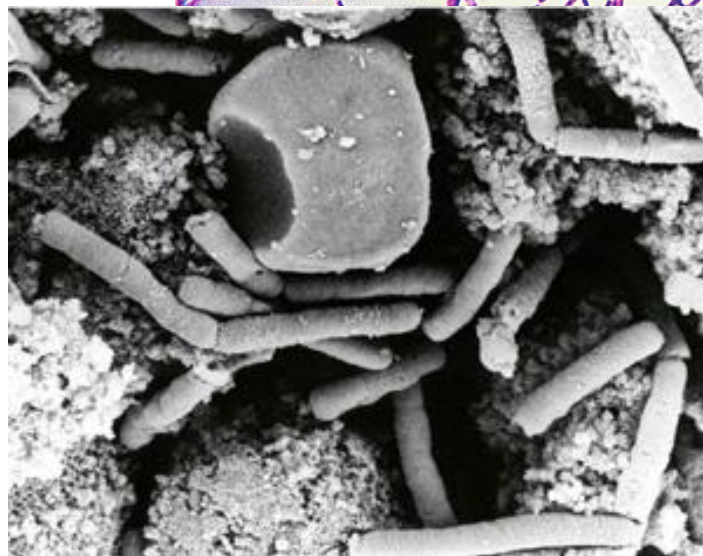
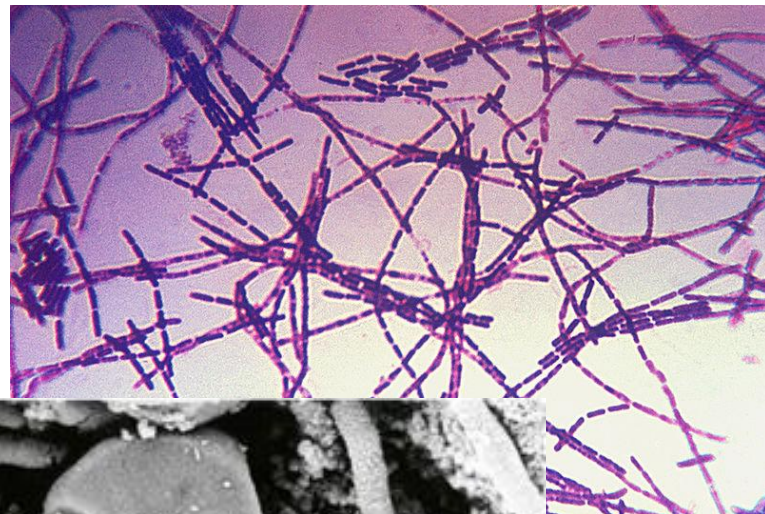
Иллюстрация из книги
Эдварда Дженнера
«Исследование причин и
действий коровьей оспы».



Эдвард Дженнер делает
прививку против оспы

1881 год

Луи Пастер изготовил вакцину против
сибирской язвы



1884 год

Луи Пастер изготовил вакцину против бешенства

1885 год

Пастер впервые использовал эту вакцину на
человеке



Институт Пастера в
Париже



Первая прививка
против бешенства



- Вакцинация основана на способности организма формировать приобретенный иммунитет и иммунологическую память в отношении возбудителя.

- **Пастер** сформулировал фундаментальный принцип вакцинации: **для создания напряженного иммунитета против высоковирулентных микроорганизмов можно применять препараты из тех же микроорганизмов, но с ослабленной вирулентностью.**



Вакцины

Живые

Аттенуированные

Дивергентные

Ассоциированные

Рекомбинантные

Инактивированные

Корпускулярные

Субъединичные

Рекомбинантные

Анатоксины



Классификация вакцин

Группа вакцин	Бактериальные вакцины	Вирусные вакцины
Живая (аттенуированная)	БЦЖ, чумная, сибиреязвенная, туляремийная, бруцеллезная, ЖКСВ-Е – сыпнотифозная, против лихорадки Ку	Коревая, оспенная, паротитная, полиомиелитная (Сэбина), желтой лихорадки, гриппозная, краснухи, ветряной оспы
Инактивированная	Лептоспирозная, коклюшная, гонококковая, бруцеллезная, холерная, брюшно-тифозная	Гриппозная, клещевого энцефалита, полиомиелитная (Солка), антирабическая
Анатоксин	Стафилококковый, дифтерийный (АД), столбнячный (АС), АДС, АКДС	
Химическая (субъединичная)	Сыпно-тифозная, холерная, менингококковая, против гемофильной палочки, брюшнотифозная	Гриппозная
Рекомбинантная		Против гепатита В

Живые вакцины



- В живых вакцинах используются:
 - **аттенуированные**, ослабленные (потерявшие свою патогенность) штаммы природных возбудителей (туляремиальная, сибиреязвенная, чумная, бруцеллезная, гриппозная, коревая, полиомиелитная, паротитная); **«генетическая рулетка»**
 - **дивергентные** штаммы непатогенных бактерий и вирусов, имеющие родственные АГ с АГ возбудителей (оспенная вакцина);
 - **рекомбинантные** штаммы возбудителей, полученные генно-инженерным способом (векторные вакцины).



Живые вакцины

- **Вакцинальный процесс** – формирование **специфического иммунитета** к возбудителю инфекционной болезни.
- **Получение живых вакцин:**
 - **культивирование** вакцинного штамма в производственных условиях (бактерийные штаммы – на питательных средах, вирусные – на куриных эмбрионах или в культурах клеток);
 - полученную чистую культуру вакцинного штамма **стандартизуют** и подвергают **лиофильной сушке** вместе со стабилизатором (альбумин, сахароза с желатиной);
 - вакцину **контролируют** по: концентрации живых бактерий или вирусов вакцинного штамма, остаточной влажности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.

Убитые вакцины

- В результате инактивации возбудители полностью теряют жизнеспособность, но сохраняют антигенные и иммуногенные свойства. Для инактивации возбудителя используют:
 - физические (нагревание, ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация);
 - химические (**формалин**, спирт, фенол) методы.
- Убитые вакцины:
 - **корпускулярные вакцины** содержат целые возбудители (цельноклеточные, цельновирсионные вакцины), или структурные элементы микробов, несущие специфические протективные антигены (субклеточные, субвирсионные вакцины).
 - **молекулярные вакцины** содержат АГ в молекулярной форме (анатоксины).



Получение убитых вакцин:

- культивирование вакцинного штамма;
- инаktivация (0,4 % формальдегидом при 37—40 °С в течение 4 нед);
- очистка от балластных компонентов;
- стандартизация;
- лиофильная сушка.
- Вакцину контролируют по основным показателям: остаточной вирулентности, содержанию бактерий или вирусов вакцинного штамма, остаточной влажности, стерильности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.

Химические вакцины

- Создаются из антигенных компонентов микробной клетки химическим путем (субъединичные).
- Полисахаридные вакцины (Менинго А+С, Акт-ХИБ, Пневмо 23, Тифим Ви), ацеллюлярные коклюшные вакцины.



Анатоксины

- **Анатоксины** – обезвреженные токсины.
- **Получение анатоксина:**
 - культивирование токсигенного штамма;
 - фильтрование через бактериальные фильтры;
 - обезвреживание формалином (0,4 % при 37-40 °С 4 нед.);
 - очистка и стандартизация;
 - добавление адъюванта.
- Анатоксины **контролируют**: остаточной токсичности, концентрации, стерильности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.
- Применяются анатоксины против **столбняка, дифтерии, ботулизма, газовой гангрены, стафилококковой инфекции.**



АДЪЮВАНТЫ

- **Адъюванты** (*adjuvant* — помощник) – вещества, повышающие иммуногенность при добавлении их к вакцинам. Иммуногенность сорбированных препаратов повышается в сотни раз.
 - минеральные соединения (**гидроокись алюминия**);
 - микробные структуры (белки, нуклеиновые кислоты, липополисахариды);
 - синтетические вещества (полинуклеотиды, гликопептиды, полиоксидоний);
 - цитокины и пептиды;
- **Механизмы действия адъювантов:**
 - создание «депо» АГ в месте введения вакцин;
 - воспалительная реакция, активирующая иммунокомпетентные клетки;
 - активация процесса захвата АГ и его переработки фагоцитами.

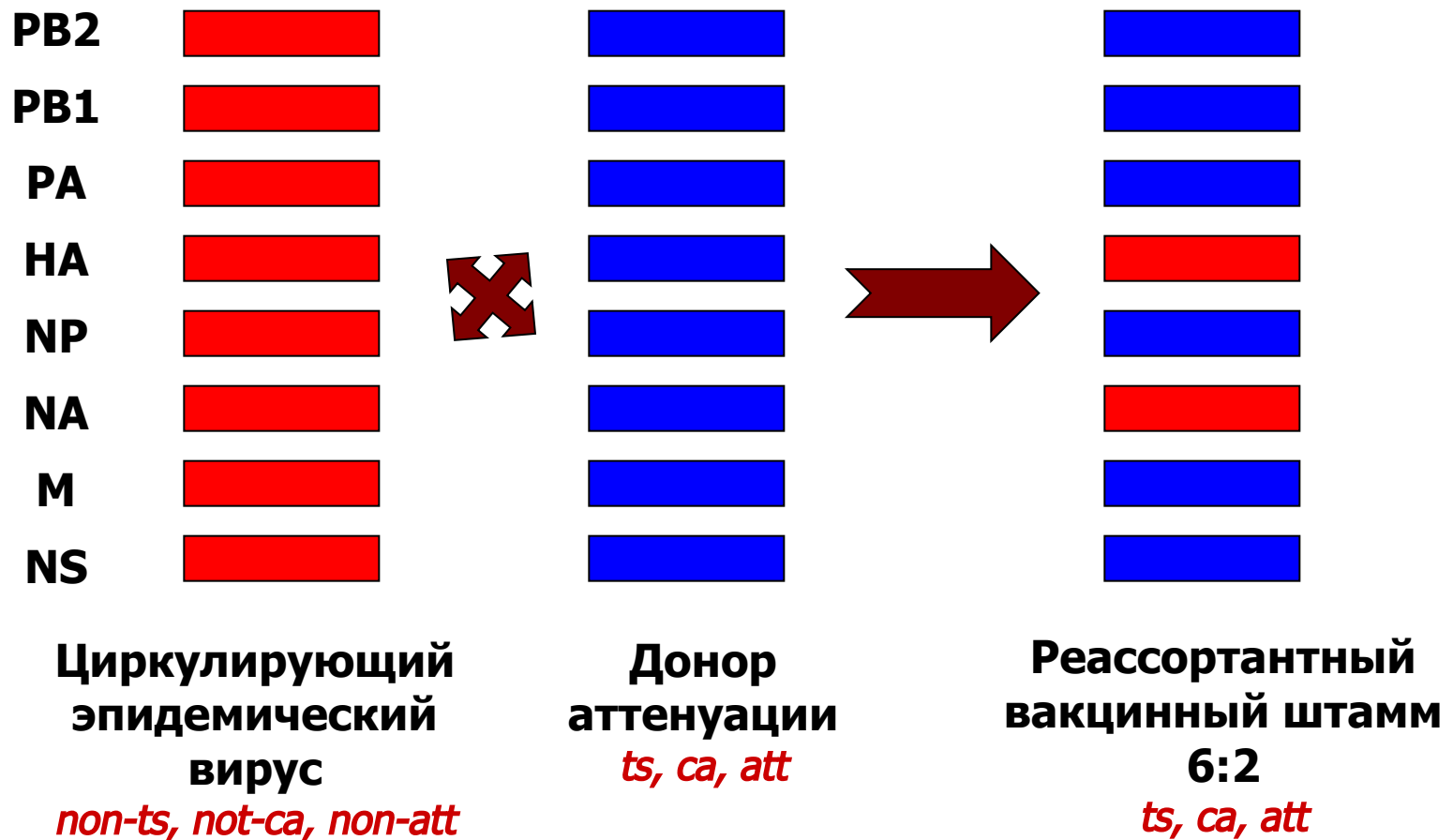
Рекомбинантные вакцины

- **Рекомбинантные вакцины** – препараты, полученные биосинтезом при культивировании рекомбинантных штаммов бактерий и вирусов.
- **Преимущество:** использование только тех АГ, которые необходимы для формирования иммунитета; дешевизна, безопасность.
- **Принцип создания:** ген, кодирующий протективный АГ возбудителя «встраиваются» в геном вирусов, бактерий или эукариотов. При этом, наряду с АГ хозяина нарабатывается и необходимый для получения вакцины протективный АГ. **Вакцина против гепатита В**, состоящая из чистого HBs-АГ, полученного генно-инженерным путем (в геном дрожжевой клетки был встроен ген HBs-АГ и клетка получила способность его продуцировать).



Схема получения и внедрение в производство вакцинных штаммов для ЖГВ

I. Получение холодадаптированного реассортантного вакцинного штамма



Ассоциированные вакцины

- **Ассоциированные вакцины** состоят из нескольких составляющих и предназначены для одновременной иммунизации против нескольких инфекций.
- **АКДС**, вакцина против **полиомиелита**, живая ассоциированная вакцина против **кори, паротита и краснухи**.
- **Комбинированная иммунизация** – одновременное раздельное введение в организм нескольких несовместимых в одном препарате моновакцин, например чумной и оспенной вакцины.

Календарь профилактической вакцинации в России

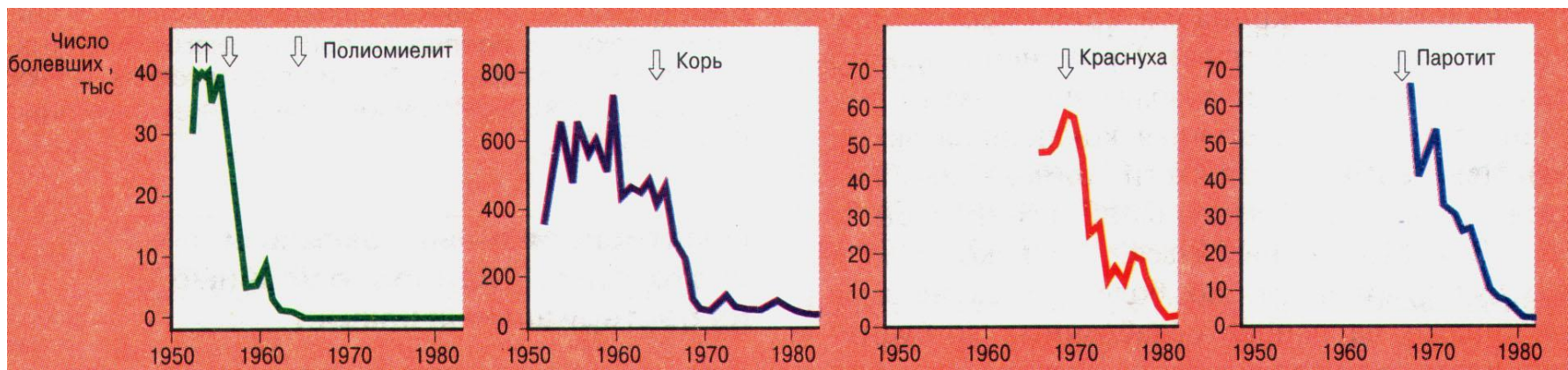
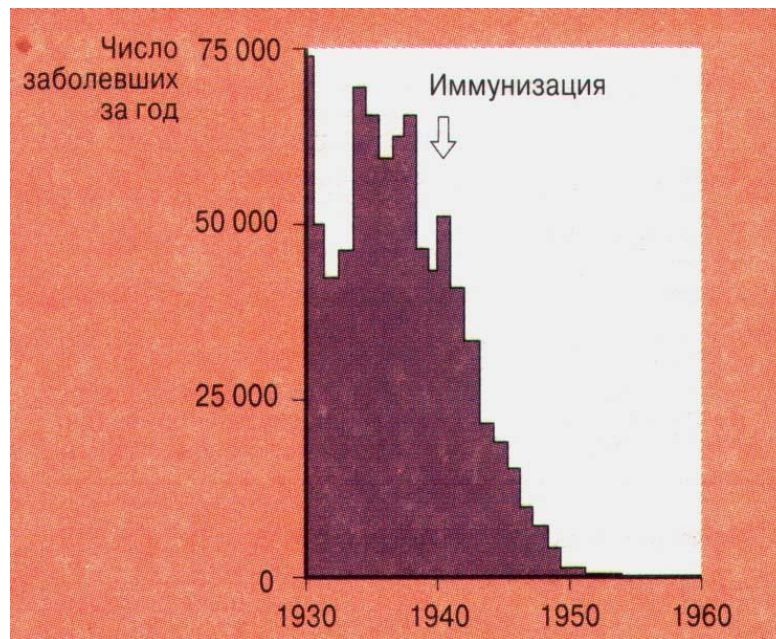
Наименование вакцины	Сроки вакцинации
Рекомбинантная вакцина против гепатита В	Новорожденные в первые 12 ч жизни; 1 мес жизни; 6 мес.
Параэнтеральная туберкулезная вакцина (БЦЖ)	4-7 день жизни; в 7 и 14 лет при «отрицательной» реакции Манту
АКДС	3 мес; 4, 5 мес; 6 мес; 18 мес; 7 лет – АДС-М; 14 лет – АДС-М; каждые 10 лет – АДС-М или АД-М.
Оральная живая полиомиелитная вакцина	3 мес; 4, 5 мес; 6 мес; 18 мес; 20 мес; 14 лет.
Живая коревая вакцина	12-15 мес; 6 лет.
Живая паротитная вакцина	
Живая вакцина против краснухи	

Эффективность вакцин

Чтобы считаться эффективной, вакцина должна:

- индуцировать нужную форму иммунного ответа;
- быть стабильной при хранении;
- обладать достаточной иммуногенностью.

Вакцинация против дифтерии



- Ежегодно на Земле от инфекционных заболеваний умирает 10 млн. детей, из них 3 млн. умирает от инфекционных заболеваний, от которых есть вакцины.



Иммуноглобулины и антитоксические сыворотки

- Вакцинация обеспечивает выработку **специфического активного искусственного иммунитета** спустя 2—3 нед после первичной прививки и через 2—7 сут после ревакцинации. При необходимости экстренного создания иммунитета, а также для лечения уже развивающейся инфекции используют **сывороточные иммунные препараты**.
- Сывороточные иммунные препараты создают **пассивный специфический иммунитет**.

Сывороточные препараты

Сывороточные
препараты

Иммунные
сыворотки

Иммуно-
глобулины

Гетеро-
логические

Гетеро-
логические

Гомологичные

Иммунные сыворотки

- **Антитоксические сыворотки.**
- **Гетерологичные сыворотки** готовят путем гипериммунизации крупных животных (**лошадей**, волов).
- **Принцип получения:**
 - лошадей **гипериммунизируют** (многократно вводят большие дозы АГ по разработанной схеме);
 - на пике антителообразования у животных забирают кровь, освобождают ее от клеток и фибрина;
 - сыворотки очищают и концентрируют ферментативным способом в сочетании с диализом (метод «**Диаферм**»), осаждением спиртом на холоде, хроматографией или иными способами;
 - стандартизируют по концентрации АТ (антитоксинов) и контролируют.



Иммуноглобулины

- **Иммуноглобулины** содержат меньше балластного белка и имеют более высокую концентрацию АТ. Из сыворотки **выделяют чистую фракцию гаммаглобулинов** методом фракционирования различными концентрациями спирта.
- **Гетерологические иммуноглобулины** получают из крови лошадей.
- Для получения **гомологичных иммуноглобулинов** используют кровь специально вакцинированных доноров или иммунных (переболевших, вакцинированных) людей.

Правила введения гетерологических сывороточных препаратов

- Осложнения: сывороточная болезнь, анафилактический шок.
- **Внутрикожная проба:** введение 0,1 мл разведенного в 100 препарата. Проба «-» – диаметр отека и (или) покраснения меньше 1 см; «+» – 1 см и более.
- **При «-» пробе** 0,1 мл неразведенной сыворотки вводят подкожно. При отсутствии реакции через 30-60 мин внутримышечно вводят назначенную дозу сыворотки.
- **При «+» кожной пробе** препарат применяют только по жизненным показаниям. Для **десенсибилизации** сыворотку, разведенную 1:100, вводят подкожно последовательно в объеме 0,5; 2,0; 5,0 мл с интервалами 15-20 мин, затем с теми же интервалами вводят подкожно 0,1 и 1,0 мл неразведенной сыворотки и при отсутствии реакции вводят назначенную дозу сыворотки. **Метод Безредка.**

Пассивная иммунизация

Болезни	Видовая принадлежность АТ	Назначение
Дифтерия	Человек, лошадь	Для профилактики и лечения
Столбняк	Человек, лошадь	Для профилактики и лечения
Газовая гангрена	Лошадь	Экстренная профилактика
Ботулизм	Лошадь, человек	Экстренная профилактика и лечение
Стафилококковая инфекция	Человек	Лечение
Лептоспироз	Вол	Лечение тяжелых форм
Сибирская язва	Лошадь	Экстренная профилактика и лечение
Укус ядовитой змеи или скорпиона	Лошадь	Экстренная профилактика и лечение

Пассивная иммунизация

Болезни	Видовая принадлежность АТ	Назначение
Бешенство	Человек, лошадь	Экстренная профилактика
Грипп	Человек	Экстренная профилактика и лечение тяжелых форм
Корь, коклюш, полиомиелит, грипп, генер. формы менингококковой инфекции	Нормальный иммуноглобулин человека	Экстренная профилактика и лечение
Гепатит А	Нормальный иммуноглобулин человека	Профилактика (путешествие)
Гепатит В	Человек	Экстренная профилактика
Клещевой энцефалит	Человек	Экстренная профилактика и лечение
Ветряная оспа (опоясывающий лишай)	Человек	Лечение при иммунологической недостаточности

Диагностические препараты

АТ-содержащие

Диагностические сыворотки

Агглютинирующие

Преципитирующие

Люминисцентные

АГ-содержащие

Диагностикумы

**Эритроцитарные
диагностикумы**

Антигены

Аллергены

**Б
А
К
Т
Е
Р
И
О
Ф
А
Г
И**

Диагностические сыворотки

- Диагностические сыворотки применяются для выявления АГ возбудителей в клиническом материале и для определения вида или типа возбудителя (**серологическая идентификация микроорганизмов**).
- **Получение:** иммунизация животных (кроликов) соответствующими АГ.
- Из крови получают сыворотку, добавляют консервант, контролируют стерильность, специфичность, высоту титра и при необходимости лиофилизируют.
- Люминесцентные сыворотки готовят из специфических иммунных сывороток, из них извлекают глобулиновую фракцию и обрабатывают **флюорохромами**.

Антигенсодержащие препараты

- Для определения в сыворотке больных специфических АТ.
- **Диагностикумы** – взвесь убитых возбудителей или их отдельных компонентов в физиологическом растворе.
- **Эритроцитарные диагностикумы** – взвесь эритроцитов с адсорбированными на них антигенами.
- **Аллергены** – антигенсодержащие препараты, используемые для кожноаллергических проб. Туберкулин, бруцеллин, тулярин, антраксин, токсоплазмин.
- **Антигены** – препараты, содержащие отдельные АГ возбудителей.

Бактериофаги

- **Бактериофаги** – это иммунобиологические препараты, состоящие из фагов (вирусов бактерий).
- **Получение:** инфицирование фагом культуры бактерий, чувствительной к данному фагу. Затем их фильтруют, концентрируют, очищают. Бактериофаги выпускают в виде таблеток, в сухом и жидком виде.
- Бактериофаги применяют для **профилактики и лечения** ряда бактериальных, чаще всего кишечных инфекций (холера, брюшной тиф, дизентерия). Препарат назначают перорально или местно.



Эубиотики

- **Эубиотики** состоят из живых микроорганизмов – представителей микрофлоры человека, используются для профилактики и лечения **дисбактериозов**.
- **Колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин, бификол** и др.

