

Глава 1

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ВАКЦИНОЛОГИИ. ВКЛАД ЗАРУБЕЖНЫХ И ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УЧЕНЫХ В РАЗВИТИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Цель занятия — формирование новых теоретических знаний по разделу основных достижений, перспектив развития вакцинопрофилактики и значимости отечественных ученых в развитии вакцинологии.

В результате изучения темы студент должен знать:

- основные этапы развития вакцинологии;
- достижения зарубежных и отечественных ученых в развитии вакцинопрофилактики.

В результате изучения темы студент должен уметь:

- провести информационно-просветительную работу о значении вакцинопрофилактики в борьбе с инфекционными болезнями.

Самоподготовка к занятию. В процессе самостоятельной подготовки к занятию студенты изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Актуальность проблемы профилактики инфекционных болезней при помощи средств специфической профилактики.
2. Использование метода вариоляции в профилактике инфекционных болезней.
3. Опыт Э. Дженнера по иммунизации населения против натуральной оспы.
4. Заслуги Л. Пастера в развитии вакцинологии, создание первых аттенуированных вакцин.

5. Вклад Г. Рамона в развитие вакцинопрофилактики. Открытие дифтерийного анатоксина.
6. Роль отечественных ученых в развитии вакцинологии.
7. Виды современных ИЛП.
8. Достижения и перспективы развития иммунопрофилактики.
9. Основные положения современной концепции вакцинопрофилактики (РПИ, Концепция десятилетия вакцин).
10. Вакцинопрофилактика как инструмент демографической политики.

Контроль самоподготовки

Ответьте на предложенные вопросы:

1. Назовите основные этапы развития вакцинологии.
2. В чем заключается заслуга Э. Дженнера в развитии вакцинологии?
3. Как назывался метод профилактики натуральной оспы, использовавшийся с древних времен и заключающийся в переносе оспенных пустул от больных людей здоровым?
4. Кто провел первую успешную иммунизацию против бешенства?
5. Назовите имена ученых, создателей вакцин, которые испытали их на себе или близких родственниках.
6. Назовите основные этапы и результаты расширенной программы иммунизации.
7. Сколько стратегических целей обозначено в Концепции десятилетия вакцин?
8. Приведите примеры, отражающие эффективность вакцинации в управлении демографической ситуацией.

Проблема поиска эффективного средства борьбы с инфекционными заболеваниями волновала человечество с давних времен. Было замечено, что после перенесенной однажды инфекции повторного заражения не наблюдалось, либо эти случаи были крайне редки. В связи с этим неоднократно вставал вопрос: возможно ли искусственно привить заболевание здоровому человеку, которое, по идее, должно иметь легкое течение, с тем чтобы предупредить развитие тяжелых форм заболевания?

Начиная с IX в., в период повальных эпидемий «черной оспы» в странах Востока, профилактику оспы среди населения проводили методом «вариоляции» (переноса оспенных пустул от больных людей здоровым), который, несмотря на множество недостатков (возникновение заболевания, осложнений и летальных исходов), получил широкое распространение в странах Европы.

В России, в период правления императрицы Екатерины II, данный метод также успешно использовали, хотя должное понимание и отклик среди населения он получил не сразу. Произошло это лишь после того, как Екатерина II собственным примером показала, что мера эффективна, и привила себя и своего сына, будущего императора Павла I. Позже ее примеру последовали придворные, а затем и весь Петербург.

Безусловно, данный метод был несовершенен, на процесс вариоляции влияло множество случайных факторов: не контролировалось количество инфекционного начала, не до конца были известны вирулентность и инвазивность возбудителя и некоторые другие причины. Данные факты способствовали появлению волны недовольств и сопротивления среди населения используемому методу профилактики оспы, а вопрос поиска новых способов оставался открытым.

Все эти факты хорошо были известны тогда уже видному английскому врачу Эдварду Дженнеру, вся семья которого подвергалась вариоляции. Более чем 30-летнее наблюдение за ходом данной профилактической процедуры в Англии, раздумья и размышления над этим вопросом окончательно убедили его, что вариоляция — это не путь для предупреждения эпидемий оспы. Вариоляция, по его мнению, это случай, который таил в себе тысячи опасностей: после проведенной вариоляции в лучшем случае умирало как минимум 5 человек на 100 привитых.

Благодаря осмыслению многолетнего народного опыта и анализу результатов собственных наблюдений Э. Дженнер впервые в истории вакцинопрофилактики выдвинул идею профилактики натуральной оспы путем прививания человеку неопасной для жизни коровьей оспы. Еще с юношеских лет ему глубоко врезалась в память вскользь брошен-

ная одной крестьянкой фраза, что коровья оспа предохраняет человека от заболевания оспой. Глубокая уверенность, с которой крестьянка произнесла эти слова, не только произвела на него неизгладимое впечатление, но и навела на следующее предположение: «Если коровья оспа переносится человеком несравненно легче натуральной, так как она протекает без смертельного исхода, то очевидно, что при ее предохранительном свойстве достаточно вызвать ее искусственно в человеческом организме, чтобы навсегда обеспечить защиту от заболевания натуральной оспой». Взяв это наблюдение за основу, он разработал способ вакцинации, который принес спасение миллионам людей от ранее непобедимой болезни.

Утвердившись в правоте своей идеи, 14 мая 1796 г. он публично провел иммунизацию здорового 8-летнего мальчика Джеймса Фиппса вирусом коровьей оспы, нанеся на поверхность его руки два полудюймовых надреза и введя ему «вакцинный яд», взятый с кисти женщины, заразившейся оспой при доении коровы (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Процесс оспопрививания Д. Фиппса Э. Дженнером

Эксперимент удался, мальчик перенес заболевание в легкой форме и вскоре поправился (через 3–4 дня), но это был лишь первый этап исследований Э. Дженнера. Для доказательства своей идеи ему предстояло сделать очень рискованный шаг — заразить ребенка человеческой натуральной оспой. Под угрозой находилась не только жизнь мальчика, но и в случае неудачи авторитет и жизнь самого врача. Дженнер не спал

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

ЭМПИРИЧЕСКИЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ВАКЦИНОЛОГИИ (ДЖЕННЕР Э., ПАСТЕР Л., ГАМАЛЕЯ Н.)

Инфекционные болезни преследовали человека на протяжении всей его истории. Известно множество примеров тяжелых последствий, нанесенных эпидемиями гриппа, натуральной оспы, чумы, холеры и брюшного тифа (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Чума в Марселе

Так, в XIV в. чума унесла жизни около трети населения Европы, а из-за эпидемии натуральной оспы через 15 лет после нашествия Кортеса от 30-миллионной империи инков осталось менее 3 млн человек. Смертность от пандемии «испанки» в 20-е гг. XX в. превысила 40 млн человек, число заболевших составило более полумиллиарда, что почти в 5 раз больше потерь во время Первой мировой войны, когда погибли 8,5 млн человек и 17 млн получили ранения.

ночами, а когда на руке ребенка в месте инъекции появилась гиперемия (покраснение), он не отходил от него ни на час, но воспаление не увеличивалось, и заболевание не развилось. Мальчик остался жив, и это была победа: впервые было экспериментально доказано, что человек, иммунизированный вирусом коровьей оспы, не заболел при заражении вирусом натуральной оспы. Это действительно был прорыв в предупреждении смертельно опасной инфекции.

В 1806 г., в день десятилетия со дня проведения первой иммунизации против натуральной оспы, президент США Томас Джефферсон написал в своей приветственной телеграмме: «Благодаря Вашему открытию в будущем народы только по преданиям старины глубокой будут знать о существовании в прошлом омерзительной болезни — оспы». В 1777 г. в Лондоне был создан первый в мире оспопрививальный пункт, а в 1858 г. благодарные соотечественники воздвигли в Лондоне памятник Эдварду Дженнеру, отметив его величайшие заслуги перед человечеством (рис. 1.3).



Рис. 1.3. Памятник Э. Дженнеру в Лондоне

Однако стоит заметить, что при всех великих заслугах Э. Дженнер не имел никакого представления о природе самого возбудителя болезни, его вели лишь гениальная интуиция и талант наблюдательного исследователя, ему так и не пришлось узнать, в чем заключается научный смысл предложенного им способа оспопрививания.

Только спустя 60 лет французский микробиолог Луи Пастер научно обосновал его открытие (рис. 1.4). В 1881 г. на Международном съезде врачей в Лондоне он сделал свой исторический доклад о научных основах метода вакцинации против заразных болезней. Он сообщил, что нашел и разработал способ борь-

бы с заразными болезнями путем проведения профилактических прививок (в основе вакцин лежали ослабленные возбудители). Такие прививки Пастер назвал вакцинацией, а прививаемый материал — вакцинами. «Я придумал слову вакцинация более широкое значение, — сказал Пастер, — в надежде, что наука осветит его как выражение признательности к заслугам и неизмеримой пользе, принесенной одним из величайших людей Англии — Эдвардом Дженнером».

В 1857 г. Пастер доказал, что инфекционные заболевания вызываются микроорганизмами. Затем развил эмпирические идеи Дженнера и заложил научные основы иммунопрофилактики. Он понял, что данный принцип можно использовать и в борьбе с другими инфекционными болезнями. Нужно только найти способ ослабления вирулентности возбудителей, что послужило основой учения об «аттенуации» микробов. После напряженной и длительной работы он добился успеха. Ученый заметил, что культуры бактерий, выдержанные в течение 10 дней и более при температуре 42–43 °С, изменяли свою природу и становились неопасными для животных.

В 1880 г. Пастер получил вакцину против бешенства, а в 1881 г. — против сибирской язвы. Так стали реализовываться мечты людей о защите от инфекционных заболеваний. Идеи Пастера об ослаблении микробов привели к созданию в разных странах новых живых вакцин против различных заразных болезней. В ноябре 1885 г. в Париже была официально открыта Пастеровская станция для проведения прививок нуждающимся, в 1886 г. подобные станции появились в Одессе, Петербурге и Москве. В 1887 г. в Париже открывают Институт вакцин и сывороток, который носит имя выдающегося ученого Луи Пастера.

Когда стало известно, что вакцинация по методу Пастера спасает в некоторых случаях и от бешенства, молодой доктор Н.Ф. Гамалея



Рис. 1.4. Луи Пастер за проведением своих опытов

13 июня 1886 г. в Одессе провел первую успешную иммунизацию против бешенства двенадцати укушенным. Впоследствии Одесское общество микробиологов выделило деньги на поездку в Париж для изучения опыта Пастера. Заслуги Н.Ф. Гамалеи на этом не заканчиваются, у себя на родине его ждала блестящая карьера. В надежде победить он давал один бой за другим самым страшным человеческим болезням: холере, чуме, оспе, туберкулезу и гриппу. Он был великим исследователем, но, кроме того, писателем и организатором. Он руководил Оспопрививальным институтом, возглавлял Вакцинно-сывороточную комиссию в Петрограде, был научным руководителем Центрального института эпидемиологии и микробиологии в Москве.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ВАКЦИНОЛОГИИ (КАЛЬМЕТТ А., ГЕРЕН К., ЦЕНКОВСКИЙ Л., СМОРОДИНЦЕВ А., РАМОН Г.)

Данный период в развитии вакцинологии можно считать переломным, так как происходил постепенный переход от эмпирических знаний к экспериментальным. Появилась возможность культивации многих возбудителей инфекционных заболеваний в условиях лабораторий, проводились многочисленные опыты на экспериментальных животных. В 1924 г. лишь чистая случайность заставила ученых Института Пастера А. Кальметта и К. Герена, трудившихся над разработкой вакцины против туберкулеза (Бацилла Кальметта–Герена или *Bacillus Calmette–Guérin*, БЦЖ), применить ее на практике. Речь шла о ребенке, рожденном матерью, больной легочным туберкулезом, которая только что скончалась, и теперь его должна была воспитывать бабушка, также больная туберкулезом. А. Кальметт писал, что врачебным долгом было сделать этому ребенку прививку препаратом, который «в наших руках неоднократно показывал свою безопасность и эффективность на животных». Спустя 3 года А. Кальметт сообщил уже о 217 прививках, сделанных грудным детям, родившимся у родителей, больных туберкулезом. По статистике, 50–77% таких детей погибали в первые два года жизни, а из 169 привитых детей, которых можно было наблюдать, ни один не имел признаков заболевания. В этот же период было разработано и испытано значительное число вакцин, полученных из «живых» и «убитых» возбудителей различных бактериальных инфекций: холеры, дизентерии, чумы, брюшного тифа.

Постепенно накапливались эпидемиологические данные, свидетельствовавшие о несомненной эффективности профилактических

прививок, разрабатывались новые вакцины. Правительство России оказывало материальную и интеллектуальную поддержку в лице таких выдающихся ученых, как И.И. Мечников, Н.Ф. Гамалея, Д.К. Заболотный, Г.Н. Габричевский, Л.А. Тарасевич, А.М. Безредка, М. Вайнберг, Е. Вольман. В 1880–1888 гг. в России были созданы первые в мире антирабические станции, где проводилась профилактика бешенства. В 1880-х гг. ученый Л.С. Ценковский создал первую отечественную вакцину против сибирской язвы, которую использовали вплоть до 1942 г. В 1920 г. под руководством Н.Ф. Гамалеи в России была усовершенствована антирабическая вакцина. В 1930-х гг. в нашей стране работает целая сеть институтов противэпидемического профиля под руководством Н.Ф. Гамалеи, Л.А. Тарасевича, Д.К. Заболотного, Г.Н. Габричевского. Эра развития вакцинопрофилактики продолжается выдающимися открытиями вакцины против полиомиелита (М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев), туляремии (Н.А. Гайский, Б.Я. Эльберт), коклюша, дифтерии, столбняка (М.С. Захарова), сибирской язвы (Н.Н. Гинзбург), сыпного тифа (М.М. Маевский, М.К. Кронтовская), бруцеллеза (П.А. Вершилова). В Институте эпидемиологии и микробиологии им. Луи Пастера в Санкт-Петербурге создается собственная научная школа исследователей под руководством академика А.А. Смородинцева, которые получают живые вирусные вакцины. Начинается эра массовой вакцинации населения против различных групп инфекционных заболеваний.

Следующий этап в развитии вакцинологии был связан с открытием дифтерийного анатоксина, важность которого приравнивается к получению вакцины против натуральной оспы, но если на глобальную ликвидацию натуральной оспы потребовалось почти 200 лет, то после открытия дифтерийного анатоксина прошло чуть более 70 лет. Открытие дифтерийного анатоксина связано с именем великого ученого Г. Рамона, который долгие годы работал в Пастеровском институте. По имеющимся на тот период времени данным, применение дифтерийного анатоксина способствовало снижению заболеваемости в 4–10 раз. По мнению ученого, борьба с токсинами напоминала ему сюжет одного из древнегреческих мифов, а точнее героиню-волшебницу Медею, которая в качестве мести для своей соперницы использовала платье, обладающее волшебным свойством убивать тех, кто его надевал. Он был твердо убежден, что бактерии, как и злая волшебница, эволюционировав, приобрели огромное количество защитных свойств и, как «платье Медеи», раздают людям свои токсины. В связи с этим Рамон говорил,

что с жизненными интересами микроорганизмов необходимо считаться и игнорировать их никак нельзя. Именно из интересов микроорганизмов он решил их не трогать, а обезвреживать раздаваемые ими «ядовитые платья Медеи».

Говоря о дифтерийных анатоксинах, нельзя не упомянуть и имя Мориса Николя, создавшего противодифтерийную сыворотку, однако более значимых результатов ему удалось добиться в области изучения взаимодействия «антиген—антитело». Он установил, что антигены сами по себе являются узкоспецифичными, соответствуя в организме антителам, наделенным такими же специфическими свойствами. Каждый вид микроорганизмов характеризуется наследованием антигенных функций, поскольку каждый можно опознать независимо от других, а все они соответствуют спецификации изучаемого вида.

Также на данном этапе развивались и новые способы введения вакцин: был разработан пероральный способ оспопрививания, создана и клинически апробирована таблетированная форма оспенной вакцины. Количество местных осложнений при такой вакцинации было в 20 раз меньше, чем при накожном способе введения препаратов. Было показано, что при первичной иммунизации пероральная вакцина снижает заболеваемость более чем в 30 раз, в случае контакта с больными оспой заболеваемость среди привитых снижалась в 58 раз. Это указывало на высокую профилактическую эффективность пероральной формы оспенной вакцины.

Однако историю становления вакцинопрофилактики нельзя считать полной, если не рассказать о мужественных поступках создателей вакцин. Микробиология, как и в целом медицина, богата примерами, когда врачи, ученые, студенты, фельдшеры, медсестры проверяли на себе первые серии вакцин. Экспериментальные животные использовались, безусловно, но всегда была необходимость исследования на человеке. Так, Н.Ф. Гамалея испытал на себе первую вакцину против холеры. Дж. Солк, прежде чем приступить к экспериментам «на ограниченном контингенте детей», сделал прививки трем своим сыновьям, а А. Сейбин вакцинировал своих дочерей. М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев после создания полиомиелитной вакцины многократно ставили эксперименты на себе. Известно, что полиомиелитом болеют в основном восприимчивые дети, поэтому А.А. Смородинцев решил, казалось бы, на невероятное: ввел вакцину своей внучке, но, к счастью, все обошлось благополучно. Страницы истории проверки живой вакцины против полиомиелита завершились широкомасштабной вакцинацией детей бывшего Советского Союза.

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ВАКЦИНОЛОГИИ

Вакцинология на современном этапе *рассматривается* как мультидисциплинарное направление, базирующееся на достижениях в области микробиологии, иммунологии, эпидемиологии, молекулярной биологии, генетики и биотехнологии. При создании вакцин используются самые новейшие технологии, такие как технология рекомбинантных ДНК, моноклональных антител и секвенирование ДНК. Активизация исследований в области вакцинологии связана с тем, что в настоящее время остается значительный список задач, которые ранее не могли бы быть решены на имеющемся технологическом уровне.

Так, использование в вакцинологии технологии рекомбинантных ДНК привело к созданию *рекомбинантных вакцин*, создающих защиту от гепатита В, боррелиоза и вируса папилломы человека.

Развитие химии полисахаридов привело к созданию гликоконъюгированных вакцин, которые, в отличие от использовавшихся ранее полисахаридных вакцин, обладают хорошей иммуногенностью даже у детей в возрасте до 2 лет.

Еще более молодая область вакцинологии, как обратная вакцинология, обязана своим появлением значительному прогрессу в области секвенирования ДНК. Первым успешным достижением этого направления было создание вакцины против менингококка группы В. Использование «старых» методов не позволяло создать эффективную вакцину в силу антигенной гипервариабельности данного микроорганизма, поэтому было проведено секвенирование генома менингококка.

С применением метода обратной вакцинологии уже созданы ряд вакцин от таких возбудителей, как стрептококки групп А и В, менингококк группы В, золотистый стафилококк и некоторые другие.

Однако, несмотря на значительный прогресс, до сих пор остается нерешенной задача создания эффективных вакцин от таких распространенных и опасных инфекций, как туберкулез, малярия и ВИЧ-инфекция. Использование в вакцинологии наработок в области структурной и синтетической биологии позволяют продвинуться по этому пути еще дальше, преодолеть ограничения современных методов и значительно сократить цикл производства вакцин.

Таким образом, вакцинацию по праву можно назвать стратегической инвестицией в охрану здоровья, благополучия индивидуума, семьи и нации в целом с выраженным экономическим и социальным эффектом. ВОЗ на основании опыта ряда стран разработала программу расширенной иммунизации, которая сохранила свою актуальность и до настоящего времени.