

19. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalization // Arch. Intern. Med. 2003. 163. P. 1667–1672.
20. Kim C.U., Lew W., Williams M.A. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity // J. Am. Chem. Soc. 1997. № 119. P. 681 – 690.
21. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // Lancet. 2004. 364. P. 759 – 765.
22. Longini Jr. I.M., Nizam A., Xu S. et al. Containing pandemic influenza at the source // Science. 2005. 309 (5737). P. 1083 – 1087.
23. Matrosovich M.N., Matrosovich T.Y., Gray T. et al. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium // J. Virol. 78 (22). P. 12665 – 12667.
24. McKimm-Breschkin J.L. Management of influenza virus infections with neuraminidase inhibitors: Detection, incidence, and implications of drug resistance // Treat. Respir. Med. 2005. 4. P. 107 – 116.
25. Monto A.S., Robinson D.P., Herlocher L. et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults // J. Am. Med. Assoc. 1999. V. 282. P. 31 – 36.
26. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza // N. Eng. J. Med. 2005. № 353 (13). P. 1363 – 1373.
27. Murphy K., Eivindson A., Pauksens K. et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Drug Invest. 2000. V. 20. P. 37 – 349.
28. Nocholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial // Lancet. 2000. 355. P. 1845 – 1850.
29. Nordstrom B.L., Sung I., Szeke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir // Curr. Med. Res. Opin. 2005. 21. P. 761 – 768.
30. Peters P.H., Gravenstein S., Norwood P. et al. Long term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail elderly population // J. Am. Geriatr. Soc. V. 49. P. 1025 – 1031.
31. Roberts N.A. Treatment of influenza with neuraminidase inhibitors: virological implications // Philos. Trans. R. Soc. London B. Biol. Sci. 2001. 356. P. 1895 – 1897.
32. Tisdale M. Monitoring of viral susceptibility: new challenges with the development of influenza NA inhibitors // Rev. Med. Virol. 2000. V. 10. P. 45 – 55.
33. Trampuz A., Prabhu R.M., Smith T.F. et al. Avian influenza: a new pandemic threat? // Mayo Clin. Proc. 2004. 79. P. 523 – 530.
34. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group // J. Am. Med. Assoc. V. 283. P. 1016 – 1024.
35. Varghese J.N., McKimm-Breschkin J.L., Caldwell J.B. et al. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor // Proteins. 1992. № 14. P. 327 – 332.
36. Varghese J.N., Epa V.C., Colman P.M. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase // Proteins Sci. 1995. № 4. P. 1081 – 1087.
37. Von Itzstein M., Wu W.-Y., Kok G.B. et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication // Nature. 1993. № 363. P. 418 – 423.
38. Welliver R., Mono S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized trial // Lancet. 2000. V. 355. P. 1845 – 1850.
39. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // Pediatr. Infect. Dis. 2001. V. 20. P. 127 – 133.
40. Woodhead M., Lavanchy D., Johnston S. et al. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza // Inter. J. Clin. Pract. 2000. V. 54. P. 604 – 610.
41. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B // Journal of Infection. 2008. 56. P. 51 – 57.
42. http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf
43. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm#G>
44. http://ecdc.europa.eu/en/Health_Topics/influenza/antivirals.aspx

Содержание антитоксических противодифтерийных антител в сыворотках крови взрослых людей

(Сообщение I. Уровень антитоксических антител у лиц из ряда стран Европы)

Е.А. Шмелева¹, Т.Н. Фирсова¹, Г.С. Булыгина¹, А. Efstratiou², S. Neal², C. von Hunolstein³, P.D. Giovine³, J. Vuopio-Varkila⁴, I. Lucenko⁵, R. Paberza⁶, I. Vingre⁶, S. Dauksiene⁷, N. Kupreviciene⁸

¹ ФГУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва (РФ) (info@gabrigh.com)

² Health Protection Agency, London (UK)

³ Istituto Superiore di Sanita, Rome (Italy)

⁴ National Public Health Institute, Helsinki (Finland)

⁵ State Agency «Public Health Agency», Riga (Latvia)

⁶ State Agency «Infectology Center of Latvia», Riga (Latvia)

⁷ National Public Health Investigation Centre, Vilnius (Lithuania)

⁸ Centre for Communicable Diseases Prevention and Control, Vilnius (Lithuania)

Резюме

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) изучено содержание антитоксических антител в 411 сыворотках крови здоровых взрослых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в шести странах Европы. Высокие концентрации антитоксина выявлены в сыворотках крови взрослых в возрасте 20 – 30 лет, проживающих в России и Финляндии, в национальные календари которых введена профилактическая вакцинация взрослых, и проживающих в Латвии, где отмечены случаи заболевания дифтерией. Уровень антитоксических антител в сыворотках всех взрослых

Contents of the Diphtheria Antitoxic Antibodies in the Sera of Adults (Communication I. The role of antitoxic antibodies in the prevention of diphtheria in different regions of Europe)

E.A. Shmeleva¹, T.N. Firsova¹, G.S. Buligina¹, A. Efstratiou², S. Neal², C. von Hunolstein³, P.Di. Giovine³, J. Vuopio-Varkila⁴, I. Lucenko⁵, R. Paberza⁶, I. Vingre⁶, S. Dauksiene⁷, N. Kupreviciene⁸

¹Gabrichovsky Research Institute of Epidemiology & Microbiology, Moscow (RF) (info@gabrigh.com)

²Health Protection Agency, London (UK)

³Instituto Superiore di Sanita, Rome (Italy)

лиц снижается к 51 году и старше, становится практически одинаковым у всех обследованных независимо от страны проживания. С помощью метода бимодального распределения признака в популяции выявлено, что наличие в коллективе большого процента лиц с высокими концентрациями антитоксина в крови изменяет иммуноструктуру населения в сторону снижения специфической защиты. Рассмотрены схемы национальных календарей профилактических прививок. Отмечена оптимальная организация вакцинопрофилактики дифтерии в Италии и Англии.

Ключевые слова: дифтерия, антитоксин, антитоксический иммунитет, вакцинация

⁴ National Public Health Institute, Helsinki (Finland)

⁵ State Agency «Public Health Agency», Riga (Latvia)

⁶ State Agency «Infectology Center of Latvia», Riga (Latvia)

⁷ National Public Health Investigation Centre, Vilnius (Lithuania)

⁸ Centre for Communicable Diseases Prevention and Control, Vilnius (Lithuania)

Abstract

Using the ELISA the authors investigated the content of antitoxic antibodies in 411 specimens of blood sera of healthy adults aged 20 to 51 years and over who lived in six European countries. The high concentrations of antitoxin were determined in the sera of adults aged 20 to 30 years who lived in Russia and Finland (where the prophylactic vaccination of adults was introduced in the national vaccination schedules) and in Latvia where the diphtheria cases were reported. The antitoxic antibodies in sera of all adults are decreasing with age. At the age of 51 years and over their concentrations have practically equal levels. Using the method of bimodal distribution of sign in the population the authors showed that in a contingent the presence of a large proportion of persons with high concentrations of antitoxin in the blood produced changes in the profiles of normal distribution and immunostucture of the population decreasing the specific protection. The schemes of national prophylactic vaccination schedules were studied. It was concluded that the vaccinal prevention strategies implemented in Italy and Great Britain were optimally effective.

Key words: the diphtheria, antitoxic, antitoxic immunity, vaccination

Введение

В настоящее время благодаря широкому охвату населения профилактическими прививками как в России, так и в других странах регистрируются спорадические случаи заболевания дифтерией [5, 19]. Однако для сохранения эпидемиологического благополучия требуется не только соблюдение правил и схем национальных календарей профилактических прививок, но и постоянный мониторинг за состоянием коллективного противодифтерийного иммунитета и циркуляцией возбудителя [3, 5, 15, 18]. Известно, что поствакцинальный антитоксический иммунитет защищает от заболевания, но не препятствует циркуляции *S. diphtheriae* tox+ [3, 11, 14].

Последняя эпидемия дифтерии (1993 – 1996 гг.), охватившая Россию и некоторые страны СНГ, обошла стороной другие государства, в том числе европейские [5, 9, 18, 19]. Основной причиной возникновения эпидемии считается низкий уровень коллективного антитоксического иммунитета – как следствие недостаточной иммунопрофилактики населения (доля взрослых заболевших во время эпидемии составила 74,5 – 82,2% (детей – 17,8 – 25,5%) [12]. Смещение заболеваемости на старшие возрастные группы послужило основанием для включения в 1998 году в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации обязательной ревакцинации взрослых через каждые 10 лет после 3-й (последней) ревакцинации подростков в 14 лет. Избранная тактика вакцинопрофилактики

дифтерии не нашла отражения в национальных календарях профилактических прививок других европейских стран, за исключением Финляндии.

Целью данной работы стало определение уровня антитоксических противодифтерийных антител в сыворотках крови здоровых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в Англии, Италии, Латвии, Литве, России и Финляндии.

Материалы и методы

Изучение антитоксических антител проводили в сыворотках крови здоровых взрослых людей-доноров из шести стран Европейского континента. Всего изучено 411 проб сывороток крови (табл. 1).

Антитоксические противодифтерийные антитела определяли с помощью непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), разработанного авторами в МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского [4]. В качестве антигена использовали очищенный несорбированный дифтерийный анатоксин, предоставленный ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Для определения антитоксических IgG применяли конъюгат антител к γ -цепям иммуноглобулина человека, меченный пероксидазой хрена производства компании «Сорбент Лтд.».

Расчет количества (мкг/мл) антитоксических антител в сыворотках крови осуществляли с помощью компьютерной программы MSFL ELA.exe, разработанной в МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (Козлов Л.В., 1995 г.). Для обработки полученных

Таблица 1.
Концентрации противодифтерийных анитоксических антител
в сыворотках крови здоровых взрослых людей разных возрастных групп

Страна	Возраст, лет	Концентрация, мкг/мл	Кол-во сывороток	
Латвия	20 – 30	368 ± 65	14	85
	31 – 40	276 ± 29	28	
	41 – 50	189 ± 28	20	
	51 и старше	65 ± 14	23	
Россия	20 – 30	178 ± 16	25	67
	31 – 40	159 ± 18	25	
	41 – 50	26 ± 11	7	
	51 и старше	29 ± 6	10	
Литва	20 – 30	157 ± 24	33	88
	31 – 40	151 ± 26	28	
	41 – 50	125 ± 22	27	
	51 и старше	–		
Италия	20 – 30	103 ± 32	10	41
	31 – 40	60 ± 11	10	
	41 – 50	49 ± 7	11	
	51 и старше	29 ± 6	10	
Англия	20 – 30	65 ± 12	33	88
	31 – 40	51 ± 13	25	
	41 – 50	28 ± 3	30	
	51 и старше	–	–	
Финляндия	20 – 30	769 ± 148	7	42
	31 – 40	44 ± 27	4	
	41 – 50	73 ± 26	20	
	51 и старше	16 ± 3	11	

данных проводили среднеарифметический расчет показателей концентрации антител.

Распределение показателей анитоксических антител в сыворотках крови популяций людей вычисляли с помощью биномиального вариационного ряда распределения признака [8]. Для оценки напряженности анитоксического иммунитета в исследуемых группах был использован метод популяционного анализа [8]. Метод позволяет охарактеризовать и сравнить распределение показателей концентрации анитоксических антител среди всего обследованного контингента из той или иной страны. Расчет осуществлялся с помощью биномиального вариационного ряда распределения признака (в данном случае – по концентрации анитоксических антител в популяции из той или иной страны).

Результаты и обсуждение

Анализ показателей концентрации анитоксических антител в сыворотках крови здоровых взрослых

людей разных возрастных групп показал, что наибольшие значения зарегистрированы в группе 20 – 30-летних из Латвии, России, Литвы и Финляндии (368 ± 65, 178 ± 16, 157 ± 24 и 769 ± 148 мкг/мл соответственно, см. табл. 1). Содержание анитоксина в сыворотках лиц этой же возрастной группы из Италии и Англии составляло 103 ± 32 и 65 ± 12 мкг/мл соответственно, что примерно в 3 и 7 раз меньше, чем в Латвии, в 2 и 3 раза – чем в России, в 1,5 и 2,5 раза – чем в Литве и в 7,5 и 12 раз меньше – чем в Финляндии.

Концентрация анитоксических антител в сыворотках людей в возрастной группе 31 – 40 лет снижалась и в группе 41 – 50-летних составляла 189 ± 28, 26 ± 11, 125 ± 22 мкг/мл (Латвия, Россия, Литва), 49 ± 7, 28 ± 3, 73 ± 26 мкг/мл (Италия, Англия, Финляндия, см. табл. 1). Наименьшая концентрация анитоксических антител определялась у лиц в возрасте 51 года и старше из Финляндии, России, Италии (16 ± 3, 29 ± 6, 29 ± 6

соответственно), более высокая – у жителей Латвии (65 ± 14).

Таким образом, с увеличением возраста показатель концентрации антитоксина в крови здоровых взрослых людей в разных странах уменьшался (рис. 1). Так, у лиц в возрасте 51 года и старше он составлял 16 ± 3 и 65 ± 14 мкг/мл – Финляндия и Латвия (самые высокие показатели в группе 20 – 30 лет) и 29 ± 6 мкг/мл – Италия (после Англии – самые низкие показатели в группе 20 – 30 лет).

Необходимо отметить, что в возрастном интервале от 20 до 50 лет самые низкие уровни антитоксина в крови выявлены у жителей Англии (см. рис. 1) и значительно более высокие – у россиян и жителей Прибалтики, но к 41 – 50 годам показатели приближаются к зафиксированным в Италии, Англии и Финляндии.

Понятно, что высокая концентрация антитоксических антител в крови у лиц в возрасте 20 – 30 лет может быть индуцирована интенсивным антигенным раздражением, прежде всего вакцинацией (Россия, Финляндия), или массивной циркуляцией возбудителя среди населения в виде транзиторного или длительного носительства (Латвия, Литва) [17, 16].

Снижение концентрации антитоксина в крови людей от 20 до 51 года и старше объясняется особенностями иммунного ответа в онтогенезе. С возрастом увеличивается роль специфической и неспецифической местной защиты, в том числе секреторных антител [1, 7, 10].

Высокие концентрации антитоксина в крови привитых взрослых, так же как и у носителей, не препятствуя персистенции возбудителя *C. diphtheriae tox+* на поверхности слизистых оболочек, отражают повышенный синтез специфических антител и большую напряженность гуморального специфического иммунного ответа. Известно, что у длительных носителей показатели не только гуморального, но и клеточного звена иммунитета отличаются от нормы составом лимфоцитов, повышенным содержанием В-клеток, высоким уровнем IgG и IgE [1, 2, 6, 10, 13]. У таких индивидуумов состояние иммунореактивности можно охарактеризовать как вторичное иммунодефицитное [1, 2, 6, 7].

Анализ полученных после статистической обработки данных показал, что у значительного числа обследованных здоровых взрослых (50 – 75%) из Италии, Англии, Финляндии отмечалась низкая концентрация антитоксических антител (от 12 до 135 мкг/мл, рис. 2; 1-й модальный пик) и у меньшего числа – более высокая концентрация (см. рис. 2; 2-й модальный пик). Только у отдельных лиц из Финляндии концентрация антитоксина в крови достигала 800 мкг/мл и более (см. рис. 2 – низкое плато).

Профили распределения показателей концентрации антитоксических антител у лиц из Италии, Англии, Финляндии практически соответствуют би-

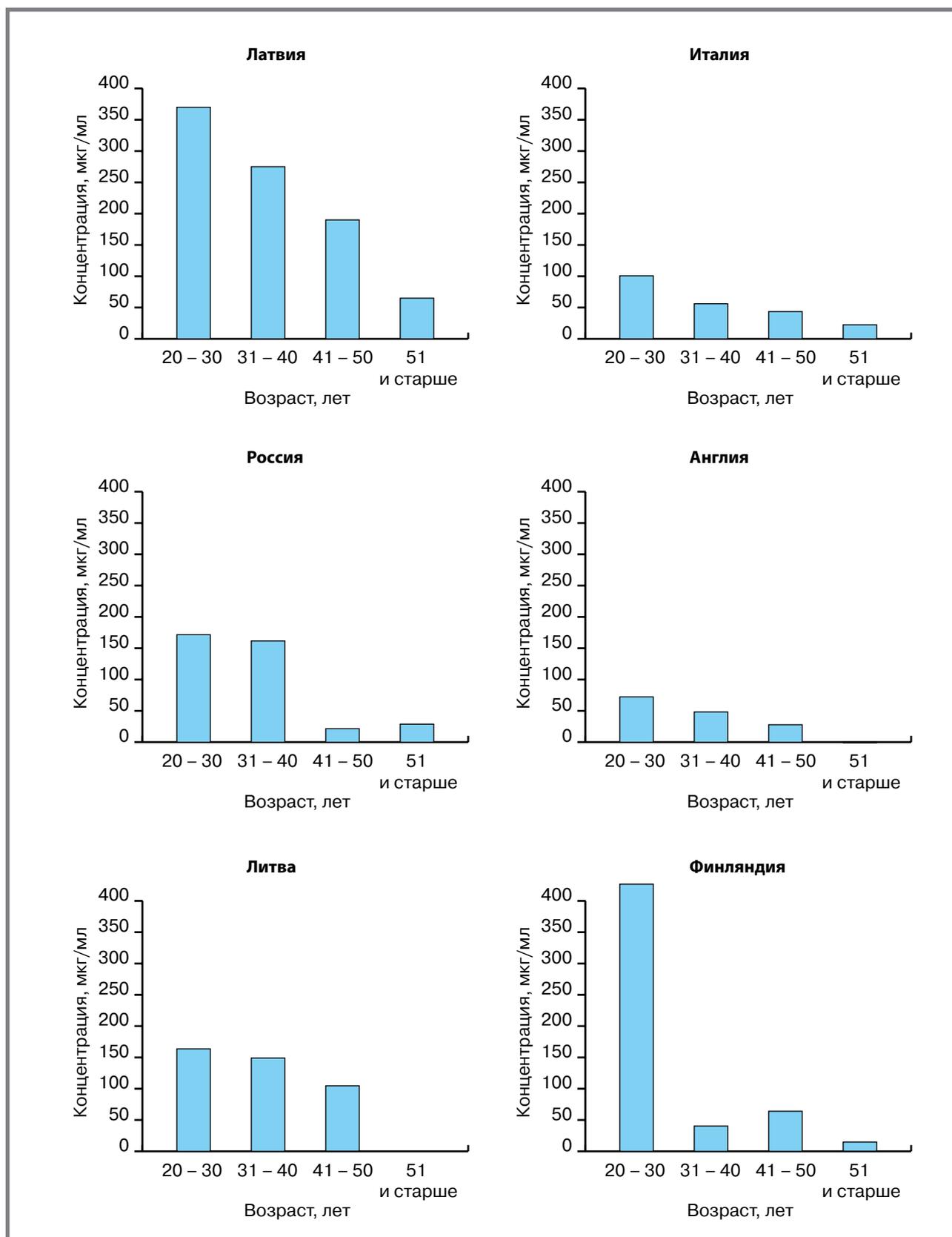
модальному вариационному ряду. В группах из Латвии, России и Литвы процент людей с умеренно низкими концентрациями (от 160 до 430 мкг/мл) антитоксических антител в крови составил около 30% (1-й модальный пик). Остальные обследованные лица имели антитоксические антитела в очень высоких концентрациях (от 400 до 800 мкг/мл, 2-й модальный пик). Показатели концентрации 2-го модального пика сливаются с показателями 1-го. Бимодальное распределение признака в этих группах отсутствует. Иммунная структура контингентов из Латвии, России и Литвы характеризуется значительной долей взрослых людей с гипертитрами антитоксина. При том, что ситуация считается нормальной, когда большее количество людей в популяции обладает оптимальным иммунным ответом на любое антигенное воздействие, то есть у большего процента людей в популяции концентрация индуцированных антител умеренная (1-й модальный пик), а у меньшего процента – выше оптимальной нормы (2-й модальный пик).

Итак, использование метода бимодального распределения в популяции показало, что люди вне зависимости от возраста с оптимальными концентрациями антитоксина в крови составляют большинство в обследованных популяциях Италии, Англии, Финляндии, в то время как в Латвии, России и Литве – меньшинство. На иммунной структуре популяции неблагоприятно сказывается большая доля индивидуумов с гипертитрами антитоксина в крови, так как повышенный синтез антитоксических антител сопровождается изменением иммунной реактивности, формированием вторичного иммунодефицита и носительством. Увеличение количества носителей повышает плотность циркуляции возбудителя среди населения. В целом для популяции, где выявлены отклонения от бимодального распределения концентрации антитоксических антител, изменение иммунной структуры сопровождается снижением уровня специфической коллективной защиты. Подтверждением этому служат случаи дифтерии в Латвии и России (табл. 2).

Отмеченные высокие концентрации антитоксических антител в сыворотках крови взрослых, проживающих в странах, где проводится или не проводится вакцинация взрослых, побудили к рассмотрению схем профилактических прививок в разных национальных календарях (рис. 3).

Как правило, вакцинация против дифтерии охватывает детей до года и включает в себя три инъекции, но начало введения дифтерийного анатоксина в комплексе со столбнячным анатоксином и коклюшной вакциной, используемые дозы, состав антигенов и интервалы между инъекциями в каждой стране отличаются [19]. Так, в Латвии и России вакцинация проводится в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев; в Литве прививать начинают с 2-месячного возраста с интервалами в 2 месяца (2, 4 и 6 месяцев); в Италии – в возрасте 3 и 5 месяцев и затем

Рисунок 1.
Уровень противодифтерийных антитоксических антител (мкг/мл) в сыворотках крови взрослых



3-я инъекция – в 11 – 12 месяцев; в Англии – в 2, 3, 4 месяца; в Финляндии – в 3, 5 и 12 месяцев.

Таким образом, из шести стран схемы проведения вакцинации детей до года совпадают только в

Латвии и России. В остальных странах – Италии, Англии, Финляндии, Литве – схемы различаются.

В Латвии, России и Литве 1-я ревакцинация против дифтерии проводится в 18 месяцев (через

Рисунок 2.
Профили распределения в популяции показателей концентрации противодифтерийных антитоксических антител, содержащихся в сыворотках крови взрослых людей (по странам)

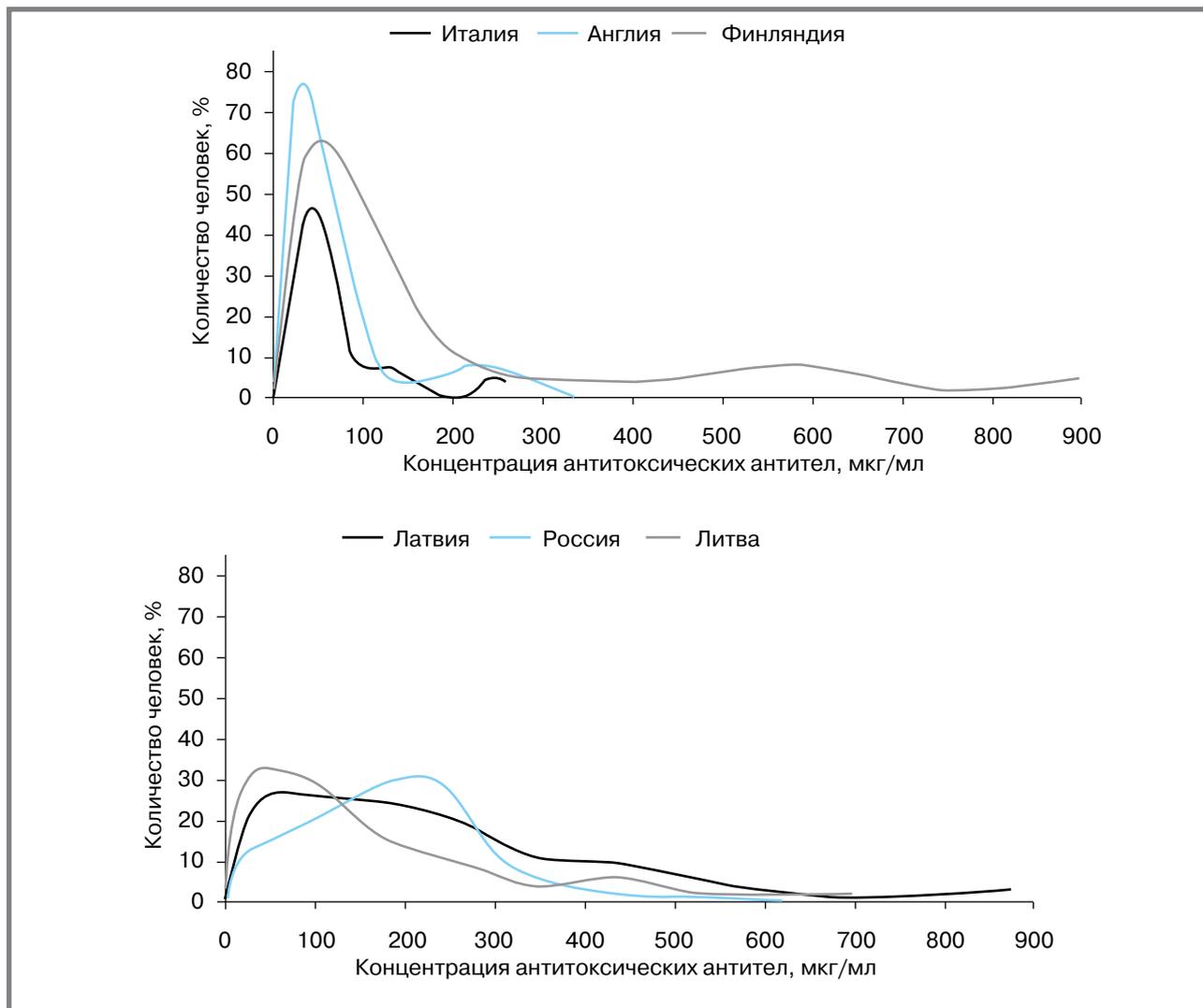


Таблица 2.
Количество случаев дифтерии в странах Европы (данные ВОЗ на декабрь 2008 г.)

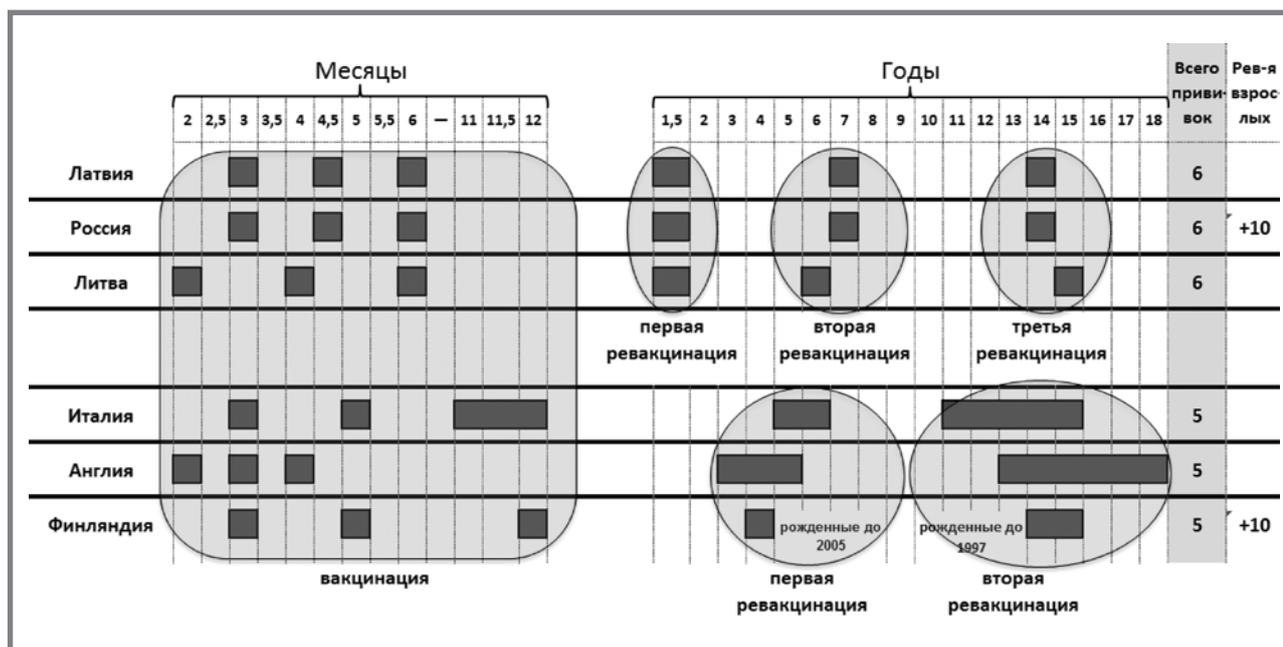
Страна \ Годы	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994	1993	1992	1991
Латвия	18	32	20	20	26	45	91	264	81	67	42	112	369	250	12	8	5
Россия	91	178	353	505	655	778	909	771	838	1409	4037	13687	35631	39703	15229	3897	1869
Литва	0	0	0	0	0	3	0	2	6	2	2	11	43	38	8	9	1
Италия	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
Англия	3	3	0	0	3	6	4	2		0		4	1	4	5	3	1
Финляндия	0	0	0	0	0	0	2			0	0	3	3	1	4	0	0

год после вакцинации), 2-я – в 6 – 7 лет, 3-я – в 14 – 15 лет. Интервал после 1-й и 2-й ревакцинации составляет 5,5 и 7 – 9 лет соответственно. К 15 годам в этих странах дети получают шесть инъекций дифтерийного анатоксина.

В Италии, Англии, Финляндии ревакцинация детей в 1,5 года отсутствует. 1-я ревакцинация в Италии проводится в 5 – 6 лет, в Англии – в 3 – 5 лет,

в Финляндии – в 4 года. Интервал между вакцинацией и 1-й ревакцинацией в Италии составляет 4 года, Англии – 2 – 7 лет, Финляндии – 3 года. 2-я ревакцинация осуществляется в Италии с 11 до 15 лет, в Англии – с 12 до 18 лет, Финляндии – в 14 – 15 лет. Интервал между 1-й и 2-й ревакцинациями строго выдержан в Финляндии и составляет 10 лет. В Италии и Англии ревакцинация проводит-

Рисунок 3.
Национальные календари профилактических прививок против дифтерии



ся индивидуально, с учетом имеющегося защитного уровня антитоксина в крови обследуемого ребенка или подростка. Таким образом, в Италии, Финляндии профилактические прививки против дифтерии заканчиваются к возрасту 14 – 15 лет, в Англии – к 18 годам и включают пять инъекций.

На рисунке 3 видно, что в соответствии с национальными календарями профилактических прививок осуществляется поэтапное проведение вакцинации и ревакцинации, цель которых – создать защитный уровень противодифтерийного иммунитета у детей и подростков. При этом прослеживается стремление к сведению к минимуму побочных поствакцинальных реакций и осложнений [2, 7, 10]. Схема вакцинации детей до года состоит из трех инъекций. Несовершенство иммунной системы у новорожденных и, как следствие, слабый гуморальный ответ (антитоксические антитела относятся к IgG-изотипу), а также достаточно высокая реактогенность сорбированного на оксиде алюминия анатоксина (в комплексном составе со столбнячным анатоксином и коклюшной вакциной) определяют разные интервалы времени между инъекциями. Пожалуй, самые щадящие схемы вакцинации до года осуществляются в Италии и Финляндии.

Состояние иммунной системы детей, перенесших вакцинацию до года, определяется педиатрами и инфекционистами как предикат инфекционного заболевания [1, 2, 6, 10]. В этот период необходимо стремиться к минимальным антигенным воздействиям на детский организм, поскольку постинфекционные и поствакцинальные осложнения случаются преимущественно на втором году жизни, что коррелирует с приходившимся на этот возраст критическим периодом в

развитии иммунной системы и иммунной реактивности в онтогенезе [2].

Стремлением к минимизации побочных поствакцинальных негативных проявлений можно объяснить отсутствие 1-й ревакцинации в 1,5 года (18 месяцев) в календарях Италии, Англии и Финляндии и проведение ее в более поздние сроки (рис. 3).

Как показывает опыт Англии, Финляндии и Италии (см. рис. 3), вполне успешно проведение 1-й ревакцинации не раньше чем в 3 года.

Вакцинация безусловно необходима, но всегда надо иметь в виду, что это – вмешательство в функционирование как детского, так и взрослого организма. При ее проведении необходимо стремиться к минимальным антигенным воздействиям. Благие намерения повысить защитный титр антитоксина в крови взрослого населения путем вакцинации приводят зачастую к гиперсинтезу антитоксина и изменениям иммунореактивности организма. Рост числа таких лиц меняет иммунную структуру популяции отнюдь не в сторону укрепления противодифтерийной защиты.

Изучение сывороток проведено пока, к сожалению, сравнительно в небольших группах здоровых взрослых людей, тем не менее результаты являются реальным отражением состояния антитоксического иммунитета у лиц в возрасте от 20 до 51 года и старше. Заслуживает внимания дозированная и контролируемая антигенная стимуляция детей и подростков в пределах физиологической нормы, отраженная в национальных календарях Италии, Англии и Финляндии (без вакцинации взрослых).

Необходимо также помнить, что химическая природа и реактогенность других антигенов, используемых в комплексе с дифтерийным анатоксином при профилактике дифтерии, не облегчает

течения поствакцинальных иммунных реакций. В этой связи оправдано использование бесклеточной (ацеллюлярной) коклюшной вакцины при проведении вакцинации всех детей до года в Италии, Англии и Финляндии.

Выводы

- В сыворотках крови людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в разных странах Европы, выявлены антитоксические противодифтерийные антитела.
 - В сыворотках лиц в возрасте 20 – 30 лет из Латвии, России, Литвы, Финляндии концентрация антитоксических антител значительно выше, чем в этой же возрастной группе из Италии и Англии.
 - С увеличением возраста концентрация антитоксических антител в сыворотках крови людей снижается и к 41 – 50 годам и старше регистрируется практически в одинаково низких показателях.
 - Высокие концентрации антитоксина в сыворотках в возрастной группе 20 – 40 лет отмечаются у индивидуумов, проживающих в России и Финляндии, где проводится вакцинация взрослых, а также в Латвии, где нет официальной вакцинации взрослых, но отмечаются случаи заболева-
- ния дифтерией, сопровождающиеся формированием носительства.
 - Низкое содержание антитоксина отмечено в возрасте 20 – 40 лет у жителей Италии и Англии, где вакцинация взрослых отсутствует, а ревакцинация подростков проводится по щадящим схемам.
 - Показана оптимальная иммунная структура популяции – больший процент индивидуумов с низким содержанием антитоксина в крови (1-й модальный пик) и меньший – с высокими и гипервысокими концентрациями (2-й модальный пик).
 - Наличие большого количества лиц в популяции с высокими концентрациями антитоксических антител (отсутствие 1-го и 2-го модальных пиков) свидетельствует об аномальном состоянии иммунной системы этих лиц и об отсутствии коллективной противодифтерийной защиты.
 - Для оптимизации вакцинопрофилактики дифтерии предлагается:
 1. Перенести ревакцинацию детей с возраста 18 месяцев на возраст 3 – 6 лет (по схеме Италии, Англии, Финляндии).
 2. Вакцинацию взрослых проводить индивидуально, с учетом содержания анатоксина в сыворотках их крови.

Литература

1. Вельтищев Ю.Е. Становление иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодефекты // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. Лекция 17. 1996. № 21.
2. Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Овсянников Д.Ю. Патология вакцинального процесса у детей // Вест. РУДН, сер. «Медицина». 1999. № 2. С. 40 – 59.
3. Мазурова И.К., Комбарова С.Ю., Борисова О.Ю. и др. Мониторинг возбудителя дифтерийной инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2009. № 3. С. 17 – 22.
4. Макарова С.И. Выявление противодифтерийных антибактериальных антител с помощью ИФА: Автореф. дис. ... к.б.н. – М., 2005.
5. Маркина С.С., Максимова Н.М., Черкасова В.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по дифтерии в настоящее время // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. 2006. № 1 (43). С. 7 – 11.
6. Медуницын Н.В. Вакцинология. – М.: Триада-Х, 2004.
7. Медуницын Н.В. Лечебные вакцины // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2002. № 3 – 4. С. 25 – 27.
8. Плохинский Н.А. Биометрия. – Новосибирск: Изд-во Сибирского отд-ния АН СССР. 1961. С. 16 – 21.
9. Семенов Б.Ф. Вакцинопрофилактика детских инфекций // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 3 – 4. С. 17 – 21.
10. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1996.
11. Харсеева Г.Г., Москаленко Е.П., Алутина Э.Л., Бревдо А.Н. Влияние полиоксидония на адгезивные свойства *Corynebacterium diphtheriae* // Журн. микробиол. 2009. № 2. С. 11 – 15.
12. Чистякова Г.Г. Дифтерия у взрослых: эпидемиология и вакцинопрофилактика: Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2002.
13. Шмелева Е.А., Макарова С.И., Корженкова М.П. и др. Некоторые показатели иммунитета при дифтерийной инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 3 – 4. С. 31 – 35.
14. Шмелева Е.А., Макарова С.И., Батурина И.Г. и др. Современный взгляд на старые истины о противодифтерийном иммунитете // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003. № 2 (9). С. 26 – 32.
15. Эпидемиологический надзор за дифтерийной инфекцией. Методические указания. МУ 3.1.1082-01. – М.: Минздрав России, 2002.
16. Lucenko I., Perevoscikovs J., Kantsone L. et al. Diphtheria in Latvia 2002 – 2008: status and epidemiological trends // Programme and Abstracts Book. Second Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. Larnaca, Cyprus, 5 – 7 November, 2008. P. 30
17. Maksimova N.M., Markina S.S., Yatskovsky K.A. et al. Diphtheria in Russian Federation // Programme and Abstracts Book. Second Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. Larnaca, Cyprus, 5 – 7 November, 2008. P. 35.
18. Mercer D. Current status of diphtheria in the European Region of WHO // Programme and Abstracts Book. Second Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. – Larnaca, Cyprus, 5 – 7 November, 2008. P. 29.
19. <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization>